

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

На правах рукописи

ПЯТИЛОВА ПОЛИНА МИХАЙЛОВНА

**РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА У
ПАЦИЕНТОВ С МАСТОЦИТОЗОМ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Теплюк Наталия Павловна,
доктор медицинских наук, профессор

Духанин Александр Сергеевич,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Определение мастоцитоза и история заболевания	13
1.2. Эпидемиология мастоцитоза и качество жизни больных	13
1.3. Классификация мастоцитоза	14
1.4. Этиопатогенез мастоцитоза	16
1.4.1. Факторы, участвующие в происхождении и дифференцировке ТК.....	16
1.4.1.1. Происхождение и дифференцировка ТК в норме	16
1.4.1.2. Фактор стволовых клеток	17
1.4.1.3. Строение с-KIT.....	17
1.4.2. Патологические изменения в организме человека, приводящие к развитию мастоцитоза.....	20
1.4.2.1. Генетическая основа мастоцитоза.....	20
1.4.2.2. Регуляция апоптоза ТК при мастоцитозе	26
1.4.2.3. Роль ТК в иммунитете	26
1.4.2.4. Медиаторы ТК.....	28
1.4.2.5. Функции с-KIT в не кроветворных тканях.....	31
1.5. Клиническая картина	31
1.6. Аллергические реакции при мастоцитозе	38
1.7. Высокодифференцированный системный мастоцитоз	39
1.8. Системный мастоцитоз с эозинофилией	39
1.9. Диагностика мастоцитоза.....	39
1.9.1. Диагностические критерии мастоцитоза.....	39
1.9.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата кожи в диагностике мастоцитоза	43
1.9.3. Исследование костного мозга в диагностике мастоцитоза	43
1.9.3.1. Гистологические и цитологические признаки мастоцитоза в костном мозге	44

1.9.3.2. Иммуногистохимические признаки тучных клеток при мастоцитозе .	46
1.9.4. Молекулярное исследование в диагностике мастоцитоза	47
1.9.5. Роль уровня триптазы в периферической крови в диагностике мастоцитоза	48
1.9.6. Исследование внутренних органов в диагностике мастоцитоза.....	49
1.9.7. Дополнительные методы обследования	50
1.9.8. Динамическое наблюдение	50
1.10. Прогноз.....	51
1.11. Лечение.....	51
1.11.1. Лечение СМ, связанного с другим миелопролиферативным заболеванием	62
1.11.2. Лечение аллергических реакций при мастоцитозе.....	62
1.11.3. Лечение остеопороза при мастоцитозе.....	63
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
2.1. Общая характеристика больных	64
2.1.1. Критерии включения больных в исследование	65
2.1.2. Критерии невключения больных в исследование	65
2.1.3. Критерии исключения больных из исследования	65
2.1.4. Дизайн исследования	65
2.2. Клинические методы исследования	66
2.2.1. Оценка симптомов, опосредованных медиаторами тучных клеток	66
2.2.2. Оценка степени поражения кожного покрова у больных мастоцитозом...	66
2.2.3. Опросник для оценки качества жизни больных мастоцитозом (МС-QoL)	68
2.2.4. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI).....	70
2.2.5. Шкала депрессии Бека (BDI)	70
2.2.6. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) для оценки психосоматического статуса	71
2.3. Лабораторные методы исследования	72
2.3.1. Исследование триптазы крови	72

2.4. Молекулярно-генетическое исследование мутации KIT D816V	73
2.5. Исследование костного мозга	74
2.6. Инструментальные методы исследования.....	74
2.7. Оценка общего состояния больного после проведения комплексного обследования.....	75
2.8. Лечение.....	75
2.9. Статистическая обработка результатов исследования.....	76
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	78
3.1. Общая характеристика больных мастоцитозом.....	78
3.2. Результаты цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследования костного мозга.....	93
3.3. Анализ уровня триптазы у пациентов с мастоцитозом.....	98
3.4. Оценка «В»- и «С»-признаков	102
3.5. Результаты молекулярного исследования крови в диагностике мастоцитоза.....	106
3.6. Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	111
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	156
Приложение А. Опросник для оценки качества жизни больного мастоцитозом (МС-QoL)	156
Приложение Б. Опросник для оценки качества жизни пациента с дерматологическим заболеванием (DLQI)	158
Приложение В. Шкала депрессии Бека (BDI).....	160
Приложение Г. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	162
Приложение Д. Вспомогательная анкета для оценки состояния пациента с мастоцитозом	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Мастоцитоз – гетерогенная группа заболеваний, обусловленная избыточным ростом и накоплением тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах, часто связанным с мутацией с-KIT [6-9]. Заболевание может дебютировать в двух возрастных группах: в первые 6 месяцев жизни и после 20-35 лет [10]. В зависимости от локализации поражения выделяют кожный мастоцитоз (КМ) и системный мастоцитоз (СМ) [11, 12]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на основании клинической картины, течения и выживаемости выделяют 7 различных подтипов мастоцитоза: кожный мастоцитоз; индолентный (вялотекущий) системный мастоцитоз (ИСМ); тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ); системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим заболеванием не тучных клеток (СМ-АГЗ); агрессивный системный мастоцитоз (АСМ); лейкемия тучных клеток (ЛТК) и саркома тучных клеток (СТК) [13]. Кожный мастоцитоз, в свою очередь, подразделяется на пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ), т.н. пигментная крапивница; диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитому кожи [10]. ППКМ включает в себя мономорфный вариант, характеризующийся преимущественно длительным прогрессирующим течением, и полиморфный вариант, имеющий благоприятный исход с высокой вероятностью самопроизвольного регресса высыпаний.

Вовлечение кожи в патологический процесс обозначается термином «мастоцитоз в коже» (МБК) и является важным диагностическим критерием СМ взрослых. Следует отметить, что более 80% больных СМ имеют поражение кожи [14]. У детей чаще встречается КМ с возможным спонтанным регрессом в отличие от взрослых, у которых, в основном, выявляют системный процесс [15-17]. При ИСМ кожа вовлечена в патологический процесс в 95% случаев [15, 17, 18]. При злокачественных формах СМ (АСМ, СМ-АГЗ, ЛТК) высыпания диагностируют несколько реже, у 50% больных.

Таким образом, у всех пациентов с клиническими проявлениями мастоцитоза в первую очередь необходимо исключить системный процесс.

Заболеваемость СМ составляет 0,89 на 100 000 населения, среди которого ИСМ является наиболее распространенным и составляет 82% [19]. Данные по распространенности заболевания в российской популяции отсутствуют.

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 тучными клетками 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 недостаточно изучен. В 80% случаев СМ ассоциирован с клональной аномалией гена c-KIT. У большинства взрослых больных СМ была выявлена замена аминокислоты валин на аспарагиновую кислоту в кодоне 816 (D816V) [20]. C-KIT (CD117) является рецепторной тирозинкиназой и определяет нормальное развитие ТК [21]. Связывание рецептора c-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 [22]. В результате мутации c-KIT происходит димеризация рецептора в отсутствие фактора роста стволовых клеток, что приводит к гиперпродукции ТК

[23]. 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 в аспирате костного мозга, а не в периферической крови [24-27]. 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 [7]. 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 также коррелирует со степенью тяжести заболевания и, следовательно, может быть использован в качестве маркера эффективности проведенного лечения [28-32].

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 [8, 33, 34].

Современная фармакотерапия мастоцитоза является таргетной по своей природе (от англ. «target» – мишень). Фармакологический эффект 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 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 тирозинкиназы, системных глюкокортикоидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, H1-антагонистов определяется результатами молекулярно-биологического обследования пациентов с мастоцитозом.

За последние 10 лет отмечается резкое увеличение числа больных мастоцитозом. Подобное явление связано с усовершенствованием методов диагностики, их широким освещением в литературе и возможным появлением новых триггерных факторов в связи с изменением экологической обстановки в мире [35]. Ведение пациентов с мастоцитозом зависит от подтипа заболевания, общего состояния, интенсивности симптомов, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований. Пациенты с ИСМ имеют благоприятный прогноз и получают симптоматическое лечение. Больные АСМ страдают от органной недостаточности и нуждаются в циторедуктивной терапии и/или трансплантации костного мозга. 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, 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 KIT 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 методов исследования.
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. 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 исследование трепанобиоптата является эффективным методом 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 ЕААСИ (Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии) в Мюнхене (Германия, 26-30 мая 2018 года), Skin Allergy Club под эгидой Секции Дерматологии ЕААСИ (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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах компьютерного 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 21 таблицей. Список литературы включает 305 источников (5 отечественных и 300 зарубежных авторов).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение мастоцитоза и история заболевания

Мастоцитоз – клинически и патоморфологически гетерогенная группа заболеваний, обусловленная чрезмерным ростом и накоплением клональных (неопластических) ТК в одном или нескольких органах [36-41].

Мастоцитоз считается клональным гемопоэтическим заболеванием, опосредуемым мутацией мембранного рецептора KIT ТК [42, 43].

Впервые описание мастоцитоза как заболевания кожи представили Nettleship и Tay в 1869 году. Несколько лет спустя был введен термин «пигментная крапивница». В 1879 году Ehrlich впервые описал ТК, а в 1887 году Paul Gerson Unna выявил феномен накопления ТК именно при пигментной крапивнице. В течение многих лет мастоцитоз считался исключительно кожным заболеванием, пока в 1949 году не было представлено описание первого наблюдения СМ [44]. Среди больных СМ выделили отдельные прогностические подгруппы, что послужило основой для первой классификации заболевания. Исследования, проводимые с 1991 по 2000 гг., выявили клинические признаки и лабораторные параметры мастоцитоза, определившие диагностические критерии заболевания [27, 45-51]. Именно данные критерии легли в основу первой классификации ВОЗ, опубликованной в 2001 году [36]. В последующем введены дополнительные специфичные критерии [25] и разработаны новые прогностические параметры и методы лечения. В 2016 году классификация ВОЗ мастоцитоза обновлена с учетом полученных результатов исследований [52].

1.2. Эпидемиология мастоцитоза и качество жизни больных

Мастоцитоз является редким заболеванием с распространенностью 9 случаев на 100 000 населения [19, 53]. Самая высокая распространенность наблюдается при ИСМ и составляет от 9,2 до 13 случаев на 100 000 населения [19, 35]. Однако следует отметить, что данные по распространенности мастоцитомы и СМ без поражения кожи отсутствуют.

Ежегодная заболеваемость для всех форм мастоцитоза, включая КМ, составляет 0,89 случая на 100 000 населения [39]; непосредственно кожной формой – 0,2 на 100 000 населения.

Мастоцитоз может возникнуть в любом возрасте. Однако в более, чем 50% случаев заболевание дебютирует в первые 2 года жизни [10, 53]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [54]. Семейные случаи встречаются крайне редко, в 2-4% [55, 56], и связаны с мутациями зародышевой линии с-KIT [42, 57].

Большинство (более 70%) больных мастоцитозом, независимо от его подтипа, отмечают выраженное воздействие заболевания на качество их жизни, как чрезвычайное в 40% случаев, так и умеренное в 35% случаев [58, 59]. В наибольшей степени снижение качества жизни опосредовано непредсказуемостью симптомов (25%), наличием желудочно-кишечных симптомов (18%), неспособностью работать или участвовать в повседневной жизни (15%), болью (13%), анафилактическими эпизодами (12%), усталостью (10%), страхом или беспокойством (4%) [58]. По данным другого исследования, психосоматические расстройства являются ведущими и оказывают наибольшее воздействие на качество жизни пациентов [59].

1.3. Классификация мастоцитоза

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 (КМ) [60, 61]. Взрослые больные мастоцитозом в основном имеют системное поражение, а именно, наличие аномальных ТК в костном мозге и/или других органах [25, 36, 62, 63].

В зависимости от локализации поражения выделяют КМ, СМ и локализованную опухоль ТК.

Согласно классификации ВОЗ, 2016 г., выделяют 7 подтипов мастоцитоза, отличающихся клинической картиной, течением и выживаемостью (Таблица 1) [52]:

- КМ – изолированное поражение кожи (костный мозг интактен);
- ИСМ – без признаков поражения внутренних органов;
- ТСМ – при наличии двух и более В-признаков;
- СМ-АГЗ – сочетание признаков СМ и АГЗ;
- АСМ – при наличии одного и более С-признаков;
- ЛТК – при выявлении > 20% ТК в мазках костного мозга или > 10% ТК в периферической крови;
- СТК – инфильтрация органа низкодифференцированными ТК с последующей деструкцией тканей.

Таблица 1 – Классификация мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения 2016 года [52] (адаптирована)

Кожный мастоцитоз (КМ) • пятнисто-папулезный КМ (ППКМ) = пигментная крапивница (ПК) • диффузный КМ (ДКМ) • мастоцитома кожи (кожная мастоцитома)
Системный мастоцитоз (СМ) • Индолентный СМ (ИСМ) • Тлеющий СМ (ТСМ) • СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГЗ) • Агрессивный СМ (АСМ) ○ «нетрансформированный» вариант ○ «трансформация в АСМ» (АСМ-т) • Лейкемия тучных клеток (ЛТК) ○ классический вариант ○ алейкемический вариант
Саркома тучных клеток (СТК)

Кроме того, некоторыми авторами представлено описание высокодифференцированного системного мастоцитоза (ВДСМ). Уникальный гистопатологический вариант СМ со зрелыми ТК впервые был описан в 2004 году, а впоследствии и в ряде других исследований [64-67]. Обсуждается вопрос о возможности выделения подобных больных в отдельную подгруппу СМ. Однако морфологически высокодифференцированные (ВД) ТК встречаются при различных подтипах СМ, включая ИСМ и ЛТК, и могут использоваться в качестве дополнения к подтипу СМ, определяемому ВОЗ. Следует отметить, что клиническая картина и прогноз заболевания в первую очередь зависят от подтипа СМ, а не морфологического строения ТК.

1.4. Этиопатогенез мастоцитоза

1.4.1. Факторы, участвующие в происхождении и дифференцировке ТК

Для более полного представления необходимо описать факторы, участвующие в происхождении и дифференцировке ТК.

1.4.1.1. Происхождение и дифференцировка ТК в норме

ТК имеют гемопоэтическое происхождение из CD13+CD34+CD117+ гемопоэтических клеток-предшественников [68]. Предшественники ТК мигрируют из костного мозга в кровь, а затем в ткани, где и заканчивается их дифференцировка [69]. Продолжительность клеточного цикла ТК в тканях варьирует от нескольких недель до месяцев. В итоге ТК приобретают морфологические, иммунофенотипические и функциональные особенности тканей, в которых они расположены, сохраняя свою пролиферативную активность [40, 63].

Предшественники ТК созревают в процессе активации рецептора KIT, путем связывания с-KIT с его лигандом (фактором стволовых клеток / SCF), который синтезируется стромальными клетками [70]. Связывание с-KIT с SCF ведет к димеризации рецептора, что в свою очередь приводит к активации

сигнального пути, который регулирует выживаемость, пролиферацию и функционирование ТК [22, 71-73].

На выживаемость и развитие ТК также влияют фактор роста нервов (NGF), интерлейкин-9 (ИЛ-9) [74], хемокин 12 подсемейства СХС (CXCL12), интерлейкин-3 (ИЛ-3), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-33 (ИЛ-33) и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) [75].

1.4.1.2. Фактор стволовых клеток

SCF существует как в виде мембранно-связанной, так и растворимой формах, экспрессируется фибробластами и эндотелиальными клетками по всему организму [76-78]. Оба варианта SCF выполняют определенную роль в гематопоезе и меланогенезе. SCF действует в синергизме с другими гемопоэтическими колониестимулирующими факторами, в том числе гранулоцит колониестимулирующим фактором (G-CSF), колониестимулирующим фактором макрофагов (M-CSF), ИЛ-3, эритропоэтином и тромбопоэтином [79]. SCF способствует выживанию стволовых клеток и клеток-предшественников, а также индуцирует дифференцировку этих клеток [80].

1.4.1.3. Строение c-KIT

С-KIT – рецепторная тирозинкиназа III-го типа, которая связывается с SCF [81]. С-KIT – продукт протоонкогена KIT, расположенного на хромосоме 4q12 и состоящего из 21 экзона. Данный рецептор играет важную роль в гематопоезе, гаметогенезе, образовании ТК, меланогенезе и функционировании желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Клеточная экспрессия c-KIT снижается в процессе созревания на всех гемопоэтических клетках, за исключением ТК [82, 83].

Рецептор KIT состоит из внеклеточного домена (ECD), трансмембранного домена (TMD), внутриклеточного околосмембранного домена (JMD) и домена со свойствами тирозинкиназы [71]. Внеклеточный домен имеет пять иммуноглобулин-подобных частей, вторая и третья из которых участвуют в соединении c-KIT с его лигандом. Связывание SCF с внеклеточной частью

рецептора с-KIT вызывает его димеризацию [84, 85], инициируя тем самым трансфосфорилирование определенных остатков тирозина [72]. Околосмембранная область находится между трансмембранным доменом и доменом тирозинкиназы [86]. Домен тирозинкиназы состоит из NH₂-терминальной (ТК-1) и СООН-терминальной (ТК-2) частей, которые отделены друг от друга гидрофильной киназой (KID). ТК-1 (нуклеотиды 582-671) содержит сайт связывания аденозинтрифосфата (АТФ) (нуклеотиды 596-601). ТК 2 (нуклеотиды 678-953) содержит сайт активации киназы, крайне необходимую вращательную область, которая, конформируясь, приводит к активации киназы [87]. Димеризация рецептора, с последующим трансфосфорилированием двух остатков тирозина (Y568 и Y570) в околосмембранном домене (нуклеотиды 544-581), приводит к отмене угнетающего действия. Следовательно, сайт активации претерпевает конформационное изменение от относительно компактной неактивной до объемной активной формы. Представленный каскад реакций приводит к фосфорилированию Y823 в сайте активации, что в свою очередь стабилизирует активную пространственную структуру с-KIT [88]. Активированный с-KIT затем взаимодействует с сигнальными молекулами и катализирует фосфорилирование субстратов, связанных с его СООН-терминальным доменом. Подробное строение KIT представлено на Рисунке 1.

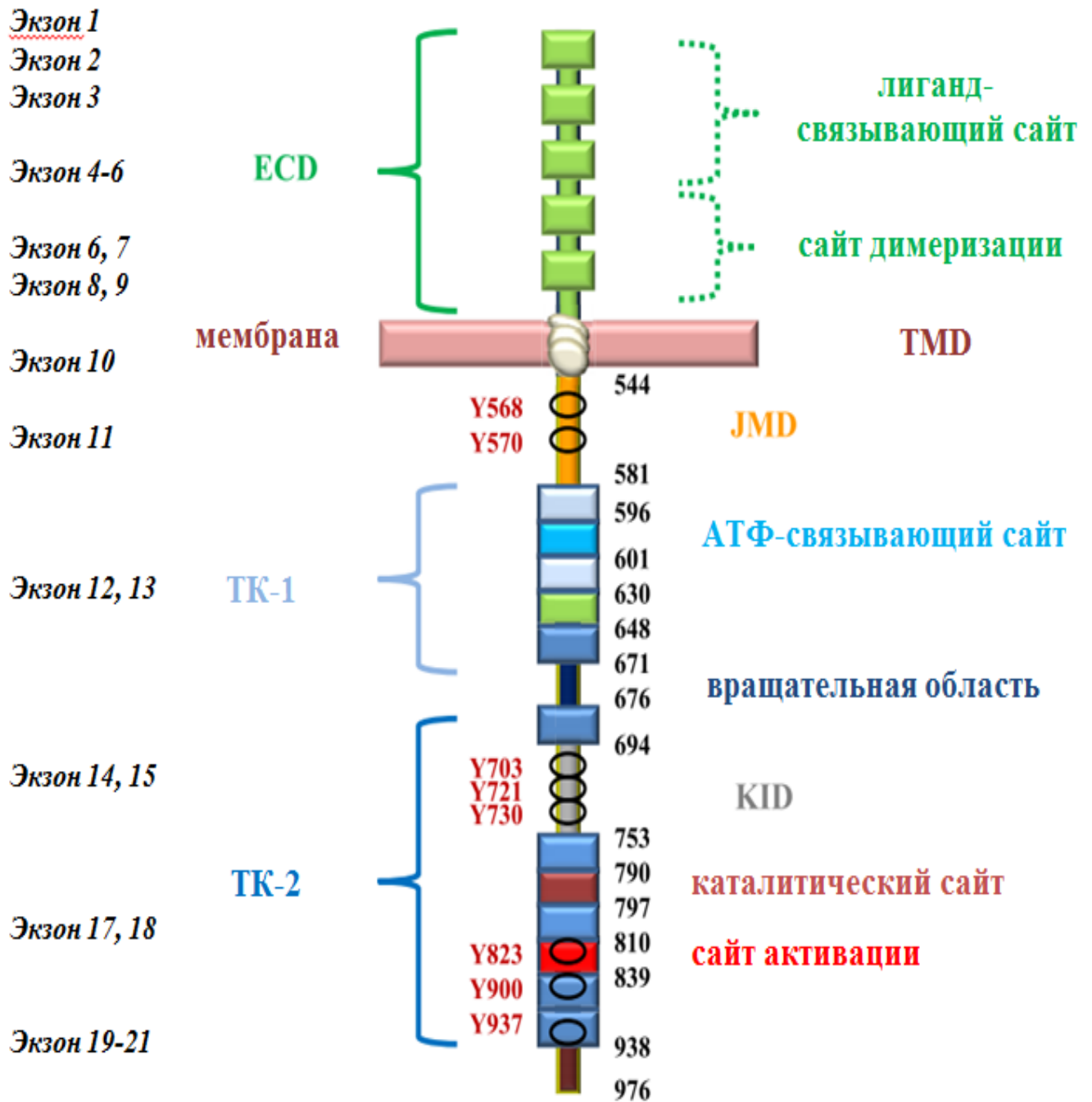


Рисунок 1 – Строение КИТ [71] (адаптирован)

Примечания:  остатки тирозина, ТК-1 – тирозинкиназа-1, ТК-2 – тирозинкиназа-2, ECD – внеклеточный домен, TMD – трансмембранный домен, JMD – околосмембранный домен, KID – киназная вставка, АТФ – аденозинтрифосфат.

1.4.2. Патологические изменения в организме человека, приводящие к развитию мастоцитоза

1.4.2.1. Генетическая основа мастоцитоза

Спектр молекулярных повреждений определяет клинические свойства патологии, степень ее агрессивности и ответ на лечение. При клональных расстройствах ТК несут соматические мутации в ферментных и рецепторных генах, участвующих в регуляции активации ТК [30]. Данные мутации вызывают снижение апоптоза и/или увеличение пролиферации ТК, что, в конечном итоге, приводит к накоплению ТК и их дальнейшей активации [89].

Секвенирование 70 пациентов, проведенное Jawhar и соав., 2016, позволило определить наиболее часто встречающиеся мутации, помимо KIT, у больных СМ, а именно TET2 (47%), SRSF2 (43%), ASXL1 (29%), RUNX1 (23%), JAK2 (16%), N/KRAS (14%), CBL (13%) и EZH2 (10%) [90]. Однако данные мутации не специфичны для СМ, поскольку также были идентифицированы при других миелоидных новообразованиях, включая миелодиспластический синдром. Интересно, что выявленные генетические изменения предшествуют мутациям KIT практически у всех пациентов с агрессивными формами СМ [91]. Такие дополнительные повреждения могут находиться в тех же клетках, что и мутация KIT D816V, или в других линиях миелоидных клеток, как при СМ-АГЗ.

В Таблице 2 перечислены мутации, выявленные при мастоцитозе.

Мутации KIT

Мутации KIT приводят к лиганд-независимому конституционному фосфорилированию и активации c-KIT, трансформируя фактор-зависимый рост в фактор-независимый и онкогенный [92-94]. Наличие мутаций в различных участках KIT, кодирующих внеклеточный, трансмембранный, околосмембранный домены или сайт активации, прерывает нормальный сигнальный каскад, ведущий к конституционной активации рецептора в отсутствие SCF [95].

Большинство мутаций, выявленных при мастоцитозе, расположено в 2 областях КИТ: экзон 11, кодирующий околосмембранный домен, и экзон 17, кодирующий домен тирозинкиназы 2. Наиболее распространенными мутациями КИТ являются точечные мутации в экзоне 17, а именно, замена аминокислоты валин на аспарагиновую кислоту в кодоне 816 (D816V) [40]. Данная мутация была обнаружена более, чем у 90% больных взрослым мастоцитозом [63, 96, 97] и у 40% – детским [98]. Результатом мутации является димеризация рецептора и передача сигнала в отсутствие SCF, что приводит к гиперпродукции ТК [23]. Bodemer и соавт., 2010, [42] провели анализ последовательности с-КИТ в биоптатах кожи у 50 детей с мастоцитозом в возрасте от 0 до 16 лет, и обнаружили активацию мутации с-КИТ у 86% больных, 42% из которых несли мутацию в кодоне 816, а 44% за пределами экзона 17. Полученные результаты исследования подтверждают клональную природу детского мастоцитоза, несмотря на его склонность к спонтанному регрессу.

При СМ-АГЗ мутация КИТ D816V в большинстве случаев выявлена в клетках ассоциированной гематологической неоплазии, что может свидетельствовать в пользу мультилинейного генетического поражения [99-101]. Однако наличие двух независимых клонов может быть опосредовано ассоциированной гематологической опухолью [91, 102].

Longley и соавт., 2001, предложили разделить мутации КИТ на два типа: "регуляторного", влияющего на регуляцию тирозинкиназы посредством воздействия на отдельные части молекулы, и "ферментативного", изменяющего последовательность аминокислот в ферментативном участке [103]. Последние мутации вызывают стабилизацию сайта активации в активной конформации и/или структурные изменения в сайте связывания с АТФ.

Таким образом, мутации, активирующие с-КИТ, связаны с мастоцитозом, но не считаются единственным этиологическим фактором заболевания, а рассматриваются в качестве дополнительных генетических дефектов наравне с КИТ-независимыми онкогенными мутациями, которые, вероятно, играют определенную роль в развитии неопластической пролиферации ТК [22, 104].

Наличие активирующих мутаций КИТ, возможно, необходимо для развития мастоцитоза, а фенотипическое разнообразие заболевания может быть обусловлено их комбинацией с другими приобретенными мутациями или наследственным генетическим полиморфизмом [105].

Мутации других генов, участвующих в трансдукции сигнала

Вслед за мутацией КИТ развитие неопластических ТК регулируется сигнальным каскадом STAT5-PI3K-AKT-mTOR [106, 107]. Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) играет важную роль в процессе функционирования внутриклеточных сигнальных молекул, таких как ВТК, АКТ и PDK1. Мутантный КИТ конститутивно активирует PI3K, который, в свою очередь, фосфорилирует АКТ и впоследствии mTOR, способствуя аномальному развитию ТК *in vivo* и *in vitro* [107]. Фосфорилированная АКТ выявлена в клеточной линии ТК человека типа 1 (НМС-1), что подтверждает участие активации АКТ в патогенезе мастоцитоза [108]. Активированный с-КИТ также усиливает JAK/STAT сигнальный путь и, особенно, STAT5 [109].

Суперсемейство RAS включает в себя малые GTP-связывающие белки, участвующие во внутриклеточной трансдукции сигнала. Мутации в некоторых генах из этого семейства, включая NRAS, KRAS, RASGRP4 и CBL, также были выявлены у больных СМ.

Мутации эпигенетических регуляторных генов

Нарушение дифференцировки предшественников ТК опосредовано соматическими мутациями в генах, которые либо контролируют метилирование ДНК (TET2, DNMT3A, IDH2), либо регулируют модификацию хроматина (ASLX1, EZH2).

Около 39% больных СМ несут по крайней мере одну мутацию TET2. Наличие мутации TET2 коррелирует со степенью агрессивности СМ [110]. Мутации TET2 ассоциированы с гиперметилированием ДНК и приводят к потере функции белка TET2 [111]. Tefferi и соав., 2009, выявили высокую частоту

мутаций TET2 при СМ, ассоциированном с мутацией KIT D816V [112]. Мутации в опухолевом супрессоре, гене TET2, действуют синергично с мутацией KIT D816V, повышая его онкогенную активность и индуцируя агрессивное течение мастоцитоза [110, 112-114].

Около 7% больных СМ несут мутацию гена IDH2, кодирующего соответствующий фермент. IDH2 преобразует изоцитратет в α -кетоглутарат, являющийся важным субстратом/кофактором для других ферментов, таких, как деметилазы гистонов и ферменты семейства ТЕТ. В результате, мутации IDH2 модифицируют геном за счет изменения метилирования гистонов и ДНК.

Около 21% больных СМ несут мутации в двух генах, участвующих в регуляции хроматина: ASXL1, который взаимодействует с polycomb-репрессивным комплексом 1 и 2 (PRC1, PRC2), и EZH2, который относится к PRC2, тем самым регулируя сайленсинг (подавление экспрессии) генов и образование гетерохроматина [115].

Мутации в генах, кодирующих белки, которые участвуют в процессе сплайсинга РНК

Малые ядерные рибонуклеопротеидные частицы (мяРНП) катализируют сплайсинг пре-мРНК. [116]. В результате мутаций изменяется распознавание 3'-конца и функционирование U2 мяРНП, что оказывает непосредственное влияние на сплайсинг и клеточную экспрессию генов.

У 36% больных СМ была выявлена мутация SRSF2 в виде замены пролина в положении 95. Данные РНК-связывающие белки участвуют как в конституционном, так и в альтернативном сплайсинге мРНК. Мутация SRSF2 была обнаружена в ТК и миелоидных клетках у больных СМ-АГЗ и способствовала развитию обоих заболеваний [117].

Примерно у 6% больных СМ выявлены мутации генов SF3B1 и U2AF1, также участвующих в процессе сплайсинга. В процессе сплайсинга KIT возможно образование 2 изоформ, характеризующихся наличием или отсутствием тетрапептидной последовательности глицин-аспарагин-аспарагин-лизин (GNNK),

в части ECD KIT (нуклеотиды 509-513) [96]. При CM происходит сдвиг в сторону GNNR – отрицательной изоформы, что ведет к усилению активирующего потенциала KIT D816V мутации [118].

Мутации в генах, кодирующих белки, которые участвуют в транскрипции

Роль факторов транскрипции (TF) в развитии ТК описана в исследованиях на мышцах или экспериментах *in vitro* [119]. GATA-1 имеет важное значение в дифференцировке ТК человека и участвует в транскрипции генов FcεRIα и FcεRIβ [120, 121]. Однако повышенная экспрессия GATA-1 может привести к нарушению созревания ТК [122]. GATA-2 является одним из наиболее распространенных TF в ТК кожи [122] и способствует транскрипции KIT, совместно с PU.1. Другие факторы, такие как GATA-3, SCL (Tal-1), Elf-1 и c-fos, также активно экспрессируются зрелыми ТК кожи [122]. ТК экспрессируют ген MITF-A (альтернативная изоформа MITF) который регулирует транскрипцию гена триптазы в ТК [123]. Суммируя полученные данные можно сделать следующие выводы. Зрелые ТК кожи экспрессируют низкие уровни c-fos, PU.1 и C/EBP, но высокие уровни MITF, SCL, GATA-1 и GATA-2. Эти факторы, за исключением c-fos, практически отсутствуют в других зрелых миелоидных клетках (то есть моноцитах и гранулоцитах), что говорит об их специфичности в отношении ТК. Мутации RUNX1, ETV6 и SETBP1 выявлены у 23%, 2,5% и 2,5% больных CM, соответственно [124].

Таким образом, в настоящее время роль генетических мутаций при мастоцитозе не до конца ясна. Мутации, участвующие в сплайсинге РНК и метилировании ДНК, по-видимому, связаны с начальной клеточной пролиферацией, тогда как другие участвуют в эволюции субклона. Наличие мутаций SRSF2, ASXL1 и RUNX1 ассоциировано с тяжелым течением мастоцитоза и высокой смертностью [90]. В будущем необходимо выяснить роль мутаций TET2 и SRSF2 в развитии CM, поскольку они в ряде исследований предшествовали мутациям KIT [113].

Таблица 2 - Генетические мутации при мастоцитозе [125] (адаптирована)

Путь	Ген	Примечание	Ссылка
Сигнальный путь	<i>KIT</i>	Результатом мутации является димеризация рецептора и передача сигнала в отсутствие SCF	[96, 126]
	<i>JAK2</i>	JAK2 является белковой тирозинкиназой. Мутация JAK2 V617F приводит к конститутивной активации тирозинкиназы, фосфорилированию STAT5 и фактор-независимому росту гемопоэтических клеток	[90]
	<i>NRAS</i>	Ген NRAS кодирует мембранный белок (GTP-аза), который перемещается между аппаратом Гольджи и плазматической мембраной	[127]
	<i>CBL</i>	Этот ген кодирует убиквитинлигазу, содержащую RING-домен, необходимую для активации протеасом и деградации белка	[113]
	<i>IL13</i>	Этот ген кодирует IL-13, иммунорегуляторный цитокин. Полиморфизм промотора-интерлейкина-13-1112C/T связан с системным мастоцитозом	[128]
	<i>IL4</i>	Лица, несущие полиморфизм Q576R, в результате чего происходит усиление функции в цитоплазматическом домене α -субъединицы рецептора IL-4, могут быть относительно устойчивы к мутациям/ям, усиливающим функционирование KIT	[129]
	<i>FIP1L1-PDGFR A</i>	Ген FIP1L1-PDGFR кодирует конститутивно активированную тирозинкиназу, которая соединяет первые 233 аминокислоты FIP1L1 с последними 523 аминокислотами PDGFR тирозинкиназы	[130, 131]
Метилирование ДНК	<i>TET2</i>	Белок, кодируемый этим геном, представляет собой метилцитозиндиоксигеназу, которая катализирует превращение метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин	[113, 116]
	<i>DNMT3</i>	Этот ген кодирует эпигенетически модифицирующую ДНК-метилтрансферазу	[114]
	<i>IDH1</i>	Изоцитратдегидрогеназа 1 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата	[114]
	<i>IDH2</i>	Изоцитратдегидрогеназа 2 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата	[113, 114]
Модификации хроматина	<i>ASXL1</i>	Этот ген кодирует хроматинсвязывающий белок, необходимый для нормального определения идентичности сегмента в развивающемся эмбрионе	[113, 114]
	<i>EZH2</i>	Этот ген кодирует фермент, участвующий в метилировании гистонов и, в конечном счете, подавлению транскрипции	[113, 114]
Сплайсинг РНК	<i>SRSF2</i>	Белок, кодируемый этим геном, является членом семейства сплайсинг факторов, богатых серином/аргинином, которые составляют часть сплайсома	[113]
	<i>SF3B1</i>	Этот ген кодирует субъединицу 1 сплайсинг фактора 3b. Совместно с фактором сплайсинга 3a и 12S РНК образует комплекс малых ядерных рибонуклеопротеинов U2	[132]
	<i>U2AF1</i>	Этот ген кодирует небольшую субъединицу, которая играет критическую роль, как в конститутивном, так и в энхансер-зависимом сплайсинге РНК путем взаимодействия между большой субъединицей и белками, связанными с энхансерами	[132]
Транскрипция	<i>RUNX1</i>	Белок, кодируемый этим геном, представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, который связывается с основным элементом многих энхансеров и промоторов	[113]
	<i>ETV6</i>	Этот ген кодирует фактор транскрипции семейства ETS	[113]
	<i>SETBP1</i>	SET связывающий белок 1	[113]

1.4.2.2. Регуляция апоптоза ТК при мастоцитозе

Дисрегуляция апоптоза ТК играет важную роль в патогенезе мастоцитоза. При АСМ отмечается повышение активности антиапоптотического белка Bcl-2, а при ИСМ – антиапоптотического белка Bcl-X [133].

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи больных мастоцитозом выявлено увеличение экспрессии PD-L1 ТК [134]. PD-1 – ингибирующий рецептор, который содержит ITIM. Мембранный белок PD-1 (CD279) экспрессируется Т- и В-лимфоцитами, тогда как его лиганд (PD-L1) экспрессируется опухолевыми клетками. PD-L1 также экспрессируют ТК и дендритные клетки. Более ранние исследования продемонстрировали, что опухолевые клетки уклоняются от иммунного ответа путем блокировки этого сигнального пути [134, 135]. PD-1 активирует нерецепторные фосфатазы, такие как SHP-1 или SHP-2, которые в свою очередь приводят к снижению фосфорилирования АКТ, способствуя аномальному развитию ТК (LAD2) [135].

1.4.2.3. Роль ТК в иммунитете

ТК – это эффекторные клетки иммунной системы, расположенные в тканях; в наибольшем количестве в коже, дыхательной системе, желудочно-кишечном тракте и мочеполовых путях; вблизи кровеносных и лимфатических сосудов, а также периферических нервов [136].

Благодаря экспрессии широкого спектра рецепторов и высвобождению различных медиаторов, ТК играют ключевую роль в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета [137]. ТК экспрессируют на своей поверхности многочисленные рецепторы, включая рецептор к ФСК (с-KIT), рецепторы к иммуноглобулинам (FcεRI, FcγRI, FcγRII), рецепторы комплемента, Toll-подобные рецепторы, паттерн-распознающие рецепторы, специфические рецепторы к нейропептидам, цитокинам и другим воспалительным медиаторам [139, 140]. При активации одного или нескольких рецепторов ТК могут выделять широкий спектр биологически активных веществ [141, 142].

ТК являются важными клетками в осуществлении защиты против некоторых бактериальных инфекций. ТК могут инициировать и контролировать врожденный иммунный ответ на инвазивные возбудители посредством Toll-подобных и паттерн-распознающих рецепторов. Кроме того, ТК могут выступать в качестве инициаторов приобретенного иммунитета к патогенам с помощью миграции, созревания и/или функционирования дендритных клеток и взаимодействия с Т- и В-клетками [138].

Самая известная роль ТК – это, несомненно, их эффекторная функция при аллергических реакциях. При реакциях гиперчувствительности немедленного I-го типа, ТК активируются при перекрестном связывании аллергеном близ расположенных аллерген-специфических IgE, ассоциированных с высокоаффинным IgE рецептором (FcεR1) на поверхности ТК. В результате, у сенсibilизированных лиц под воздействием аллергена происходит IgE-зависимая активация ТК с последующим высвобождением большего количества преформированных и вновь синтезированных медиаторов, цитокинов и хемокинов [143]. Кроме того, возможна IgE-независимая активация ТК различными триггерами, включая физические факторы, фрагменты комплемента, фактор стволовых клеток, нейропептиды, цитокины, бактериальные продукты (липополисахариды), некоторые яды и токсины и фармакологические препараты [144].

Таким образом, при мастоцитозе ТК могут быть активированы IgE-зависимыми (аллергены) и IgE-независимыми механизмами, что ведет к высвобождению медиаторов воспаления и цитокинов под воздействием как аллергенов, так и многих других факторов, включая опиаты, миорелаксанты и физические триггеры.

1.4.2.4. Медиаторы ТК

Деятельность ТК опосредована экскрецией медиаторов. Часть из них содержится в гранулах, а часть синтезируются в ответ на действие триггерных факторов. Стресс является одним из наиболее распространенных провоцирующих факторов возникновения симптомов у больных СМ [58]. Механизм не до конца ясен, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что высвобождение гормона кортикотропин, выделяемого при стрессе, активирует ТК [145].

При стимуляции поверхностных рецепторов ТК высвобождают большое количество секреторных гранул, содержащих гистамин, серотонин и другие воспалительные медиаторы, которые играют центральную роль, как в немедленной, так и в поздней фазе воспалительной реакции [146]. ТК производят три типа эффекторных клеток: (1) медиаторы гранул ТК (гистамин, гепарин, триптаза и химаза); (2) медиаторы синтезированные *de novo*, преимущественно липиды (фактор активации тромбоцитов / PAF), простогландин D2 (PGD2), простогландин E2 (PGE2), лейкотриен C4 (LTC4), лейкотриен B4 (LTB4), лейкотриен D4 (LTD4)); (3) цитокины/факторы роста и хемокины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-16, ИЛ-18, М-CSF, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), TGF- β , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и другие) [147]. Триптаза и химаза – основные белковые компоненты секреторных гранул ТК. Классификация ТК осуществляется на основании их фенотипа и распределения в тканях. ТК слизистых (ТК_т) расположены преимущественно в слизистой ЖКТ и в легких. ТК соединительной ткани (ТК_{тх}) располагаются в коже и подслизистом слое ЖКТ. Подтипы ТК отличаются по набору протеаз секреторных гранул. Действительно, ТК слизистых (ТК_т) содержат только триптазу в гранулах, тогда как ТК соединительной ткани (ТК_{тх}) содержат триптазу и химазу, катепсин G и карбоксипептидазу A3. Описаны ТК с экспрессией только химазы (ТК_х). [148]. Медиаторы ТК и их физиологическое действие перечислены в Таблице 3.

Таблица 3 – Медиаторы ТК и их физиологическое действие [40, 147, 149]
(адаптирована)

Тип	Медиатор	Действие
Хранящиеся в гранулах	– гистамин	– вазодилатация и увеличение проницаемости сосудов, бронхоконстрикция, опосредует зуд и боль, провоцирует иммунный ответ и функционирование определенных нервов
	– гепарин	– антикоагулянт
	– протеазы (триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза,)	– разрушение белков, включая компоненты яда животных; ремоделирование тканей, преобразует ангиотензин I в ангиотензин II
	– кислые гидролазы	– гидролиз липидов/протеогликанов
Липиды	PAF, LTB ₄ , LTD ₄ , LTC ₄ , PGE ₂ , PGD ₂	хемотаксис лейкоцитов, вазоконстрикция или вазодилатация, бронхоконстрикция, активация тромбоцитов
Цитокины	ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-31, TNF- α , TGF- β , ИФ- α , ИФ- β	воспаление, миграция и пролиферация лейкоцитов
Хемокины	ИЛ-8 (CXCL8), MCP-1 (CCL2), MCP-3 (CCL7), MIP-1 α S (CCL3), MIP-1 β (CCL4), RANTES (CCL5), эотаксин (CCL11)	хемоаттракция лейкоцитов и инфильтрация тканей
Факторы роста	SCF, M-CSF, GM-CSF, bFGF, VEGF, NGF, PDGF	рост различных типов клеток, ангиогенез, неоваскуляризация

У пациентов с мастоцитозом отмечается повышенный уровень сывороточной триптазы и гистамина. Гистамин действует через четыре рецептора, H1-H4, повышая проницаемость сосудистой стенки, способствуя вазодилатации, сужению гладких мышц бронхов и ЖКТ, усилению продукции желудочной кислоты париетальными клетками (через H2-рецепторы) и возникновению зуда [150]. Как правило, H1-рецепторы ответственны за тонус и проницаемость сосудистого русла, тонус кишечника и бронхов, производство слизи, частоту сердечных сокращений и внезапное покраснение кожи («флашинг») [151]. Кроме того, H1-рецепторы, расположенные на сенсорных нервных волокнах, ответственны за ощущение зуда [152]. Гистамин-индуцированный зуд вызван возбуждением немиелинизированных С-волокон. Гистамин, действуя через H1-рецепторы, также стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [153]. H2-рецепторы контролируют сосудистую

проницаемость, секрецию желудочной кислоты и продукцию слизи дыхательных путей [154]. H3-рецепторы экспрессируются в нервной системе, а H4-рецепторы в костном мозге.

Другие вазоактивные вещества, такие как серотонин (5-НТ) и вещество Р, также опосредуют немедленное покраснение кожи [155].

Химаза потенцирует фиброгенез путем активации TGF- β -индуцированного SMAD-зависимого пути. Фиброзные изменения в костном мозге, печени, селезенке и лимфатических узлах у больных СМ также могут быть результатом высвобожденных ИЛ-13, FGF и VEGF [150, 156] за счет взаимодействия с эндотелием, эпителием, фибробластами и макрофагами.

У некоторых больных ИСМ отмечается повышение уровня ИЛ-6, что ведет к дисгаммаглобулинемии с повышенными уровнями IgG и IgM.

Эозинофилия может быть результатом высвобождения ИЛ-5 из ТК.

Воздействие таких медиаторов ТК, как гистамин, гепарин, триптаза и цитокины (TGF, ИЛ-1 и ИЛ-6 [151, 157]), может приводить к повреждению костной ткани, а именно остеопорозу (в 18% случаев ИСМ) [158] и/или диффузному остеосклерозу (в 60% случаев АСМ).

ТК являются также источником ИЛ-31, известным в качестве мощного медиатора зуда. Уровень ИЛ-31 коррелирует с тяжестью заболевания, уровнем триптазы и нагрузкой ТК [89].

Гистамин, лейкотриены, эндотелин и PAF вызывают гипотонию и отеки путем воздействия на эндотелий сосудов [149].

При спонтанной активации ТК, находящихся в различных тканях, высвобождаемые медиаторы воздействуют как на сам орган, так и на его иммунные клетки [151]. Клинически, эти патофизиологические эффекты могут привести к анафилаксии.

Таким образом, разнообразие медиаторов ТК обуславливает широкую вариабельность симптомов мастоцитоза.

1.4.2.5. Функции с-KIT в не кроветворных тканях

С-KIT играет важную роль в не кроветворных клетках, в том числе стволовых клетках, меланоцитах и интерстициальных клетках Кахаля, найденных в ЖКТ [21]. Интерстициальные клетки Кахаля – KIT-положительные, дендритные, мезенхимальные, веретенообразные клетки, которые расположены в мышечной оболочке кишечника, имеются во всех отделах пищеварительного тракта от нижней трети пищевода до внутреннего сфинктера ануса. Эти клетки являются водителями ритма, регулируя перистальтику кишечника, и, следовательно, поддерживают нормальное функционирование кишечника. В ходе исследования было выявлено, что KIT-дефицитные мыши страдают от нарушения моторики кишечника [159], что указывает на важность наличия с-KIT в развитии и функционировании клеток Кахаля [160]. Эпидермальные меланоциты также экспрессируют с-KIT, регулируя меланогенез. В ряде исследований было доказано, что мутации KIT приводят к пьебалдизму (очаговому альбинизму) у человека [161].

Таким образом, рецептор с-KIT необходим для полноценного развития и функционирования клеток Кахаля и синтеза меланина.

1.5. Клиническая картина

Клинические проявления мастоцитоза связаны с высвобождением медиаторов ТК, инфильтрацией тканей ТК и наличием ассоциированного гематологического заболевания (Рисунок 2). Симптомы, опосредуемые медиаторами, включают в себя зуд, покраснение, учащенное сердцебиение, головную боль, боль в животе, диарею, гипотонию, анафилаксию, раздражительность, депрессию, обморочное состояние и скелетно-мышечную боль. Внезапное появление симптомов может быть индуцировано многочисленными экзогенными факторами, такими как трение, тепло, укусы ос, воздействие стресса, употребление наркотических веществ [162]. Интенсивность симптомов варьирует от умеренной до тяжелой или даже угрожающей жизни [25, 149, 151, 163-167]. Различные органы, в том числе кожа (зуд и покраснение), ЖКТ

(диспептические расстройства), центральная нервная система (головная боль, депрессия, когнитивные расстройства) и костно-мышечная система (остеопения, остеопороз), могут быть вовлечены в патологический процесс [25, 59, 168].

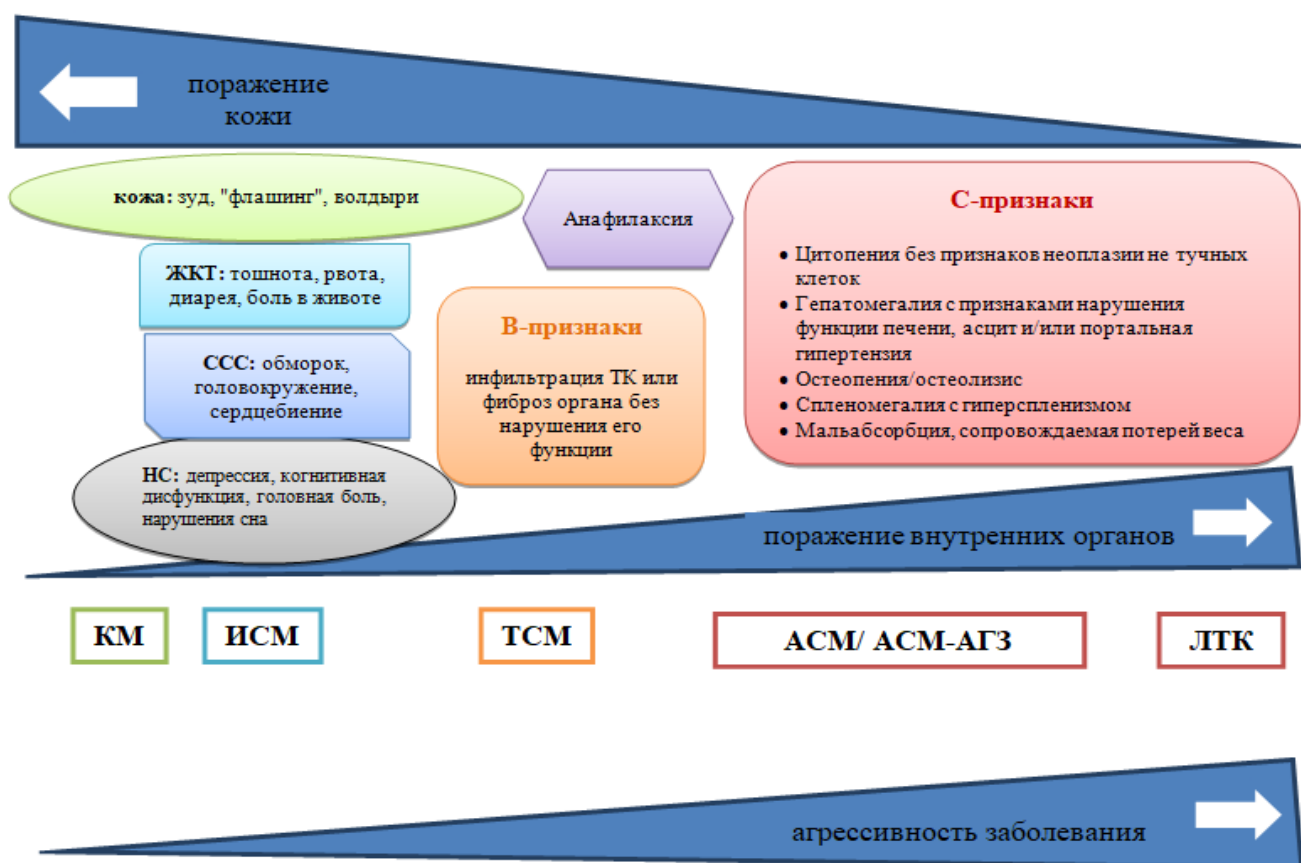


Рисунок 2 – Типичные клинические признаки больных с различными подтипами мастоцитоза [169, 170] (адаптирован)

Примечания: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, КМ – кожный мастоцитоз, ИСМ – индолентный системный мастоцитоз, ТСМ – тлеющий системный мастоцитоз, АСМ – агрессивный системный мастоцитоз, АГЗ – ассоциированное гематологическое заболевание, ЛТК – лейкоз тучных клеток.

В ходе исследования Hermine и соав., 2008, 363 больных мастоцитозом было выявлено, что большинство (70%) чувствует себя нетрудоспособными вследствие симптомов заболевания [59]. Десять симптомов, которые в наибольшей степени влияют на качество жизни (в порядке убывания) включают в себя психологическое состояние (депрессия), астению (усталость), зуд, пищевую аллергию, внезапное покраснение, боли в мышцах и суставах, поллакиурию,

лекарственную непереносимость, аэрофагию/отрыжку и затруднение дыхания/бронхореактивность.

Психосоматические расстройства встречаются у 64-72% больных мастоцитозом [59, 171, 172] и 23% оценивают их как тяжелые и крайне тяжелые. Данные симптомы включают в себя усталость (82%), трудности с социальными взаимодействиями (55%), депрессию (57%), снижение памяти (66%), головную боль (69%).

Тяжесть депрессии в свою очередь может варьироваться от умеренной (в 56% случаев) до тяжелой (в 8% случаев) [171] и развивается вследствие активации ТК [171]. Мозг содержит многочисленные ТК, которые расположены периваскулярно вблизи гематоэнцефалического барьера [173]. ТК были выявлены в большом количестве в гипоталамусе и таламусе, участвующих в формировании стресс-реакций, эмоций и познании [174, 175]. Таким образом, повышенная активность ТК может нарушать функционирование нервной системы [176, 177]. ТК секретируют провоспалительные цитокины, такие как $\text{TNF-}\alpha$ (ФНО- α), ИЛ-1 и ИЛ-6, индуцирующие активацию индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) [178]. Метаболиты кинуренина также способны активировать ТК [179-181]. Следовательно, происходит активация большего количества ТК, секретирующих провоспалительные цитокины, которые воздействуют на экспрессию фермента IDO. Наряду с активацией IDO происходит усиление экспрессии кинуренин-3-монооксигеназы (КМО), фермента превращающего кинуренин (KYN) в 3-гидрокси-кинуренин (3-ОНК), что приводит к снижению синтеза кинуреновой кислоты, обладающей нейропротекторными свойствами. В результате сдвига метаболизма триптофана в сторону KYN происходит снижение у пациентов уровня серотонина (5-НТ) [182]. Низкий уровень 5-НТ опосредует развитие депрессии и когнитивных нарушений. Метаболизм триптофана при мастоцитозе схематично представлен на Рисунке 3.

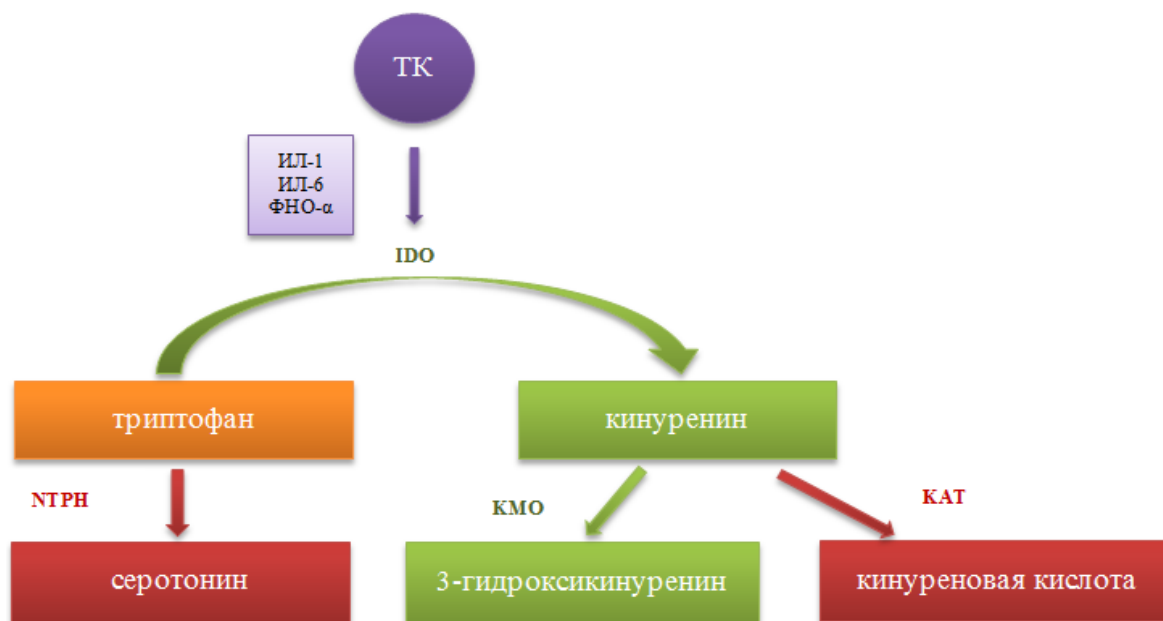


Рисунок 3 – Метаболизм триптофана в головном мозге при мастоцитозе (разработан автором) [1]

Примечание: ТК – тучные клетки; ФНО-α – фактор некроза опухолей-альфа; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; IDO – индоламин-2,3-диоксигеназы; NTRH – триптофангидроксилаза; КМО – кинурунин-3-монооксигеназы; КАТ – кинурунинаминотрансфераза; ➡ усиление синтеза; ➡ снижение синтеза.

Поражение кожи встречается как при КМ, так и СМ. Кожа вовлечена в патологический процесс практически в 100% случаев детского мастоцитоза и около 85% взрослого мастоцитоза. Следовательно, отсутствие высыпаний также не исключает диагноз мастоцитоз.

У детей чаще диагностируют КМ, а большинство взрослых пациентов с типичным поражением кожи имеют СМ (чаще ИСМ, реже АСМ и ЛТК) [39, 41]. Критерии выявления поражения кожи, обусловленного мастоцитозом, были опубликованы консенсусной группой в 2016 году (Таблица 4) [10].

Таблица 4 – Критерии выявления поражения кожи при мастоцитозе [10]
(адаптирована)

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 • Мутация KIT в пораженных участках кожи

КМ – изолированное поражение кожи в отсутствие поражения внутренних органов. В кожной форме мастоцитоза выделяют ППКМ (так называемая пигментная крапивница), ДКМ и локализованную мастоцитому кожи. У некоторых больных помимо пятнисто-папулезных высыпаний присутствуют телеангиэктазии, преимущественно на коже груди, плеч, шеи и верхней части спины [183]. Однако, наличие телеангиэктазий не является критерием для выделения отдельного подтипа КМ. Телеангиэктатический подтип КМ был исключен из современной классификации мастоцитоза.

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 и, по некоторым данным, коррелирует со степенью вовлеченности внутренних органов в патологический процесс и уровнем триптазы в сыворотке крови [184]. Изначально сыпь появляется на коже бедер, подмышечных впадин или нижней половины туловища и далее распространяется по всему кожному покрову.

Симптом Дарье является важным диагностическим признаком при поражении кожи, обусловленном мастоцитозом [185, 186]. При механическом воздействии на очаг (около 5 раз), используя умеренное давление с помощью шпателя, отмечается появление отека и покраснения в области высыпаний. В отличие от детей симптом Дарье не всегда положительный у взрослых больных. Следует отметить, что антигистаминные препараты могут уменьшать

уртикарородобные изменения 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 рекомендовано.

ППКМ подразделен на два подтипа: 1) мономорфный вариант, характеризующийся высыпаниями малых размеров (до 5 мм в диаметре), 2) полиморфный вариант, характеризующийся полиморфными (часто крупными) высыпаниями, а именно, бляшками и узлами, имеющими тенденцию к трансформации в пятна и папулы [10]. У взрослых больных мастоцитозом 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, цвет поражений более темный по сравнению с нормальной кожей [187-189]. 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 мастоцитома, представляющая единичный очаг, возвышающийся над уровнем кожи, коричневого или желтого цвета, от 1 до 5 см в диаметре.

Дифференциальная диагностика между различными подтипами КМ в отдельных случаях может оказаться затруднительной. Например, между генерализованным полиморфным вариантом ППКМ и ДКМ, а также между полиморфным ППКМ и множественными мастоцитомами.

У большинства детей отмечается изолированное поражение кожи [60, 61], при этом только незначительное количество больных страдает от симптомов, связанных с медиаторами воспаления ТК.

Взрослые больные мастоцитозом в основном имеют системное поражение, а именно, наличие аномальных ТК в костном мозге и/или других органах [25, 36, 62].

СМ – гетерогенная группа заболеваний. Независимо от подтипа СМ, костный мозг поражен практически у всех пациентов [38, 190].

Большинство взрослых пациентов страдают **ИСМ**, который характеризуется симптомами, обусловленными медиаторами ТК; частым поражением кожи; отсутствием дисфункции органов-мишеней и средней продолжительностью жизни (Рисунок 2).

Напротив, у больных агрессивными формами СМ отмечается повреждение органов в результате их инфильтрации ТК, что может привести к прогрессирующей цитопении, асцит, мальабсорбции и другим С-признакам [11, 12, 14, 16, 39, 40, 50, 191-196].

ТСМ является новым подтипом СМ в классификации ВОЗ 2016 года. В первоначальной классификации ВОЗ 2001 года ТСМ упоминался как предварительный подвариант ИСМ. Позже, в 2007 году, консенсусная группа ЕС-США предложила выделить ТСМ в качестве отдельного подтипа СМ [25]. Стоит отметить, что каждый В-признак, включая органомегалию, высокий уровень триптазы (> 200 нг/мл) и поражение не ТК, указывает на плохой прогноз [31, 32, 90, 158, 197-199].

До 20% больных СМ страдают вторичными заболеваниями костного мозга с миелопролиферативными и миелодиспластическими признаками. У данных пациентов диагностируют **СМ-АГЗ** [200].

Незначительное количество пациентов (примерно 5%) имеет признаки поражения органа-мишени, вызванного инфильтрацией ТК (**АСМ**) при котором заболевание имеет молниеносное течение [195, 201]. **АСМ** разделен на «нетрансформированный» вариант и вариант «трансформация в ЛТК», называемый АСМ-т [202]. У пациентов с АСМ-т количество ТК в мазках костного мозга составляет 5% и более, но менее 20%. Когда количество ТК в мазке костного мозга достигает 20%, диагноз меняется на ЛТК [202, 203].

ЛТК – редкий подтип СМ. Основным критерием постановки диагноза ЛТК остается процентное содержание ТК в мазках костного мозга. Традиционно ЛТК делится на классический вариант (менее частый), где ТК составляют 10% и более от всех циркулирующих лейкоцитов и алейкемический вариант ЛТК, где ТК в мазках периферической крови составляют менее 10%. ЛТК разделен на хроническую форму без явного повреждения органов (С-признаки отсутствуют) и острую форму (более агрессивный вариант) с повреждением органов (наличие С-признаков); а также на первичные и вторичные варианты. Важно отметить, что АСМ-т и СТК часто трансформируются в острый ЛТК. Прогноз у пациентов с ЛТК плохой, независимо от подтипа заболевания. Однако Valent и соав., 2014, представили описание формы хронического ЛТК с низким индексом пролиферации (Ki67) и более благоприятным прогнозом [202].

СТК, редкая локальная опухоль, которая состоит из незрелых ТК и имеет саркома-подобный рост в тканях. СТК трансформируется в ЛТК за короткий период времени.

Внекожная мастоцитоза была убрана из современной классификации ВОЗ в связи с ее исключительной редкостью.

Таким образом, многочисленные формы мастоцитоза обусловлены разнообразными клинико-лабораторными проявлениями.

1.6. Аллергические реакции при мастоцитозе

Распространенность аллергических реакций и атопических расстройств у пациентов с мастоцитозом идентична общей популяции [184, 204, 205]. Эпизоды анафилаксии встречаются в 6-9 % детского мастоцитоза и в 20-49 % взрослого мастоцитоза [205-207]. Следовательно, вероятность развития анафилаксии у больных СМ значительно выше, по сравнению с общей популяцией [205-207].

Анафилаксия при мастоцитозе может быть IgE-опосредована или IgE-независима, без каких-либо идентифицированных триггеров, и проявляется гипотонией и жизнеугрожающей сердечной недостаточностью. Основными

триггерами являются укусы насекомых, продукты и лекарства. Однако, примерно в 40% случаев, этиологический фактор выявить не удастся [208].

1.7. Высокодифференцированный системный мастоцитоз

Уникальные лабораторные и клинические признаки выявлены при ВДСМ. Во-первых, у большинства больных ВДСМ обнаруживаются отличные от KIT D816V мутации, такие как K509I или F522C [64-67]. Во-вторых, отсутствует экспрессия ТК CD2 и CD25 [64, 66, 67, 209]. Однако при ВДСМ ТК часто экспрессируют CD30, что может иметь диагностическое значение [209]. Для постановки диагноза ВДСМ необходимо наличие одного главного критерия в сочетании с одним малым или 3 малых критериев (Таблица 5).

Таблица 5 – Критерии постановки Высокодифференцированного системного мастоцитоза [65] (адаптирована)

Критерии постановки диагноза Высокодифференцированный системный мастоцитоз	
Главный критерий	
• Компактные скопления тучных клеток в сегменте костного мозга	
Малые критерии	
• Кластеры тучных клеток в костном мозге, формирующие группы из ≥ 2 тучных клеток • Абберантная экспрессия CD30, гиперэкспрессия цитоплазматических протеаз • Выявление мутаций в любом кодоне KIT • Связь женского пола как с дебютом заболевания в детском возрасте, так и семейной предрасположенностью у взрослых	

1.8. Системный мастоцитоз с эозинофилией

У 20-40% больных СМ отмечается эозинофилия (СМ-ЭОЗ), особенно при агрессивных формах СМ [73, 210, 211]. Около 50% больных СМ-ЭОЗ несет объединенный онкоген F1P1LI-PDGFRA [212-215].

1.9. Диагностика мастоцитоза

1.9.1. Диагностические критерии мастоцитоза

При мастоцитозе взрослых часто поражена кожа. Данное проявление известно как мастоцитоз в коже (МБК). Таким образом, МБК является важным

диагностическим критерием СМ взрослых. Клиническая картина как при СМ, так и КМ идентична и представлена пятнисто-папулезной сыпью по типу ПК.

В связи с тем, что высыпания при СМ не специфичны, все взрослые больные мастоцитозом должны быть обследованы на предмет присутствия системности заболевания по алгоритму, разработанному Европейским Сообществом по мастоцитозу (European Competence Network on Mastocytosis / ESNM) (Рисунок 4).

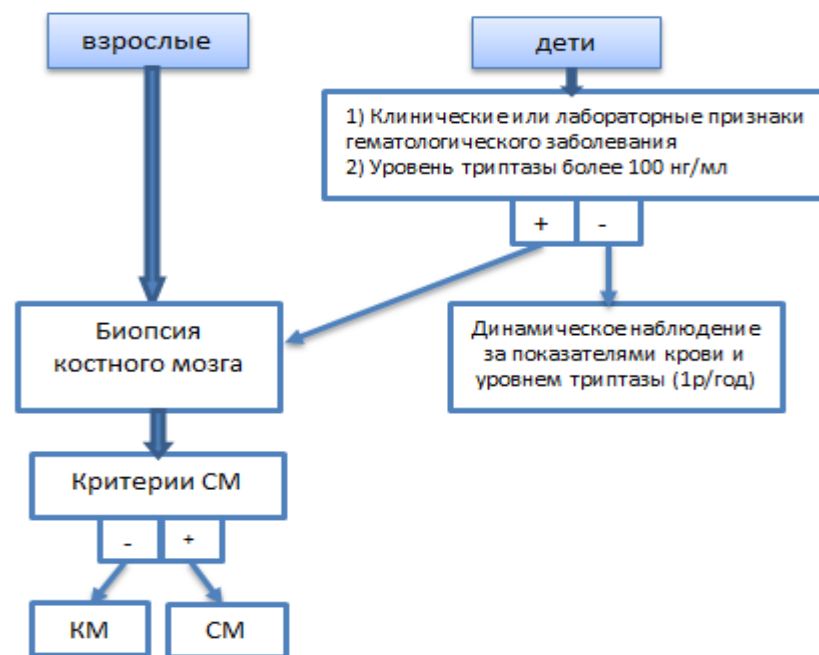


Рисунок 4 – Алгоритм обследования больных мастоцитозом при наличии высыпаний на коже [216] (адаптирован)

Отсутствие высыпаний не исключает СМ. Такие больные нуждаются в комплексном обследовании с целью исключения СМ. Испанское Сообщество по мастоцитозу (REMA) в 2010 году разработало специальную систему подсчета в случае отсутствия поражения кожи. Данная система, принятая ESNM [216], 2014, используется для определения вероятности наличия клональных ТК (мутация KIT D816V и/или CD25-экспрессия) [164] на основании клинических и лабораторных данных (Таблица 6). При наличии < 2 баллов – низкая вероятность клональных ТК, а ≥ 2 баллов – высокая вероятность клональных ТК.

Таблица 6 – Шкала определения вероятности наличия клональных тучных клеток при отсутствии поражения кожи [164] (адаптирована)

Пол	Баллы
• мужской	+1
• женский	-1
Симптомы	
• отсутствие крапивницы, зуда и/или ангиоотечков	+1
• крапивница, зуд и/или ангиоотек	-2
• головокружение или потеря сознания	+3
Уровень триптазы	
• <15 нг/мл	-1
• >25 нг/мл	+2

Алгоритм обследования больных при отсутствии высыпаний на коже представлен на Рисунке 5.



Рисунок 5 – Алгоритм обследования больных при отсутствии высыпаний на коже [216] (адаптирован)

Согласно ВОЗ, 2016 г., существуют определенные критерии диагностики СМ (Таблица 7). Для постановки диагноза необходимо наличие одного главного критерия в сочетании с одним дополнительным или трех дополнительных критериев.

Таблица 7 – Диагностические критерии системного мастоцитоза [13]
(адаптирована)

Диагностические критерии системного мастоцитоза	
Главные	• Множественные конгломераты из тучных клеток (> 15) в костном мозге
Дополнительные	• Более 25% тучных клеток атипичны в костном мозге • Экспрессия CD2 и/или CD25 тучными клетками в костном мозге • Мутация KIT D816V в крови или костном мозге • Уровень триптазы более 20 нг/мл в периферической крови
«В»-признаки (инфильтрация тучными клетками или фиброз органа без нарушения функции органа)	• $>30\%$ тучных клеток в костном мозге и/или уровень триптазы крови > 200 нг/мл • Признаки дисплазии или миелопролиферации не тучных клеток, однако недостаточные для верификации миелопролиферативного заболевания не тучных клеток (показатели крови в пределах нормы) • Гепатомегалия без нарушения функции печени и/или спленомегалия без гиперспленизма и/или лимфаденопатия
«С»-признаки (инфильтрация тучными клетками, приводящая к дисфункции органа)	• Цитопения (гемоглобин <100 г/л, тромбоциты $<100 \times 10^9$/л, абсолютное количество нейтрофилов $< 1.0 \times 10^9$/л) без признаков неоплазии не тучных клеток • Гепатомегалия с признаками нарушения функции печени, асцит и/или портальная гипертензия • Остеопения/остеолизис • Спленомегалия с гиперспленизмом • Мальабсорбция, сопровождаемая выраженной потерей веса в связи с инфильтрацией желудочно-кишечного тракта тучными клетками

Когда диагноз СМ установлен, пациентов классифицируют согласно нагрузке ТК («В»-признакам), клинической агрессивности («С»-признакам) и наличия поражения 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 [195]. Однако выявить взаимосвязь между СМ и повреждением органов и/или органомегалией, особенно у пациентов с СМ-АГЗ и другими сопутствующими заболеваниями, представляет для клинициста проблему и требует патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата тканей пораженного органа для подтверждения диагноза СМ [201].

1.9.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата кожи в диагностике мастоцитоза

Как правило, поражение кожи является ключевым критерием в диагностике больных мастоцитозом. Клинический диагноз кожных проявлений мастоцитоза можно подтвердить гистологически и иммуногистохимически. Морфологически определяется повышенное количество меланина в базальном слое; плотный ограниченный инфильтрат ТК в верхних и средних слоях дермы или лимфоцитарный периваскулярный инфильтрат с примесью большого количества ТК и эозинофилов в верхних слоях дермы; ТК имеют круглые ядра и базофильные цитоплазматические гранулы, при отсутствии дегрануляции. При ППКМ выявляют преимущественно измененные (неопластические) ТК овальной, вытянутой и веретенообразной формы. Напротив, при мастоцитоме ТК имеют округлую, неизмененную, форму [2].

При окраске по Романовскому-Гимзе или толуидиновым синим видны метахроматично пурпурно-красные гранулы.

Иммуногистохимически выявляют ТК при реакции антител к специфическим антигенам мастоцитов, а именно с-KIT (CD117) и триптазе [217].

1.9.3. Исследование костного мозга в диагностике мастоцитоза

У взрослых пациентов с МБК, даже в отсутствие клинических симптомов и/или мутации KIT и/или нормальном уровне триптазы, необходимо проведение

биопсии костного мозга, включающее гистологическое, цитологическое и иммунофенотипическое исследования [25].

У детей с МВК при отсутствии клинических и/или лабораторных данных агрессивного СМ, проведение биопсии костного мозга не целесообразно. Однако, необходим динамический контроль уровня триптазы и гемограммы [25]. При достижении уровня триптазы более 100 нг/мл и/или выявлении цитопении, рекомендуется проведение биопсии костного мозга. Наличие же мутации КИТ не является показанием для исследования костного мозга.

1.9.3.1. Гистологические и цитологические признаки мастоцитоза в костном мозге

Цитологическое исследование мазков костного мозга может быть чрезвычайно информативно для обнаружения атипичных ТК. ТК в значительной мере гипогранулированы, имеют преимущественно веретенообразную форму, что является важнейшим цитологическим признаком при мастоцитозе. Неопластические ТК имеют овальное ядро, а при агрессивных формах мастоцитоза возможно появление биядерных клеток [36]. Атипичные ТК иногда чрезвычайно сложно идентифицировать из-за отсутствия метакроматичных гранул.

Для измененных мастоцитов I-го типа характерны следующие признаки: веретенообразная форма, децентрализованное положение ядра, гипогранулированная цитоплазма без признаков дегрануляции. Измененные мастоциты II-го типа наблюдаются при более агрессивных формах мастоцитоза и характеризуются более выраженными признаками незрелости, включая наличие би- и многоядерных форм [36]. Выявление большого количества измененных ТК в аспирате костного мозга также является неблагоприятным прогностическим признаком.

Диагноз СМ не может быть подтвержден или опровергнут только на основании цитологического исследования аспирата костного мозга. Несмотря на большое количество ТК в отдельных случаях [11], цитологическое исследование

часто дает ложноотрицательные результаты в связи с малым количеством ТК в аспирате. Таким образом, для подтверждения диагноза, помимо цитологического исследования аспирата, необходим анализ гистологических признаков трепанобиоптата.

Основной гистологический критерий – выявление хотя бы одного, даже очень маленького, очагового инфильтрата, представляющего скопление мастоцитов. Типичные поражения костного мозга представлены плотными, мультифокальными, паратрабекулярными или периваскулярными инфильтратами (10-15 ТК) [190]. Инфильтраты ТК могут быть малых, средних и больших размеров. Последние встречаются преимущественно при агрессивных формах мастоцитоза, приводя к дисфункции органа.

Описано 3 типа инфильтрации костного мозга ТК при мастоцитозе: компактный, диффузный, смешанный.

1. Компактный инфильтрат может быть разного размера и клеточного состава. Наличие примеси лимфоцитов – общий признак для больных с ИСМ и ТСМ. ТК могут быть округлой, овальной или веретенообразной формы. Веретенообразные ТК, в основном, гипогранулированы и содержат очень мало метакроматических гранул. Данный тип встречается наиболее часто, более чем у половины пациентов с СМ.

2. Диффузный инфильтрат различается по плотности и имеет лишь небольшую тенденцию к образованию компактных инфильтратов. ТК имеют разную степень атипии. Данный тип встречается крайне редко. Выделяют два подтипа диффузного инфильтрата:

- i. интерстициальный паттерн, при котором ТК располагаются более диффузно. В этом случае необходимо проводить дифференциальный диагноз с миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом.
- ii. плотный паттерн, при котором происходит замещение костного мозга. Встречается при злокачественных формах СМ, а именно ЛТК.

3. Смешанный инфильтрат сочетает признаки выше перечисленных двух типов. В некоторых случаях фокальные инфильтраты крупные и имеют склонность к слиянию. Данные патоморфологические изменения наблюдаются преимущественно при длительном течении ИСМ или агрессивных формах СМ.

Однако гистологическое исследование трепанобиоптата также имеет свои ограничения, например, маленького образца будет недостаточно для исключения системного процесса при выраженной очаговой инфильтрации ТК костного мозга. Для информативности также необходимо последующее иммуногистохимическое исследование с антителами к триптазе и/или с-KIT.

1.9.3.2. Иммуногистохимические признаки тучных клеток при мастоцитозе

Для исключения/подтверждения СМ в костном мозге с помощью метода проточной цитометрии можно идентифицировать и оценить даже низкое количество ТК. Данный метод позволяет выявить специфический иммунофенотип аномальных ТК, как в костном мозге, так и других тканях при мастоцитозе [180]. При СМ описаны неопластические ТК, экспрессирующие CD25 и/или CD2, особенно при АСМ и ЛТК [122, 181, 182]. Экспрессия CD25 является практически патогномоничным маркером СМ [182] и опосредует клеточную активацию и пролиферацию. Экспрессия CD25 наблюдается также при FIP1L1/PDGFR α - или β -гиперэозинофильном синдроме и ряде других заболеваний, но отсутствует у здоровых людей. При СМ также выявляется экспрессия CD63, CD69, CD58, CD33, CD11c и CD35. Иммунофенотипирование ТК с использованием этих маркеров методом проточной цитометрии показало, что ТК при АСМ имеют CD25+CD2-CD63+CD69+ фенотип, тогда как ТК при ЛТК имеют CD25+CD2-CD63-CD69- фенотип [183].

CD30, также известный как Ki-1 антиген, аберрантно экспрессируется в цитоплазме и на поверхности неопластических ТК при СМ, наиболее часто [172, 184, 185]. Однако не у всех больных СМ выражена экспрессия CD30. Изначально экспрессия CD30 была выявлена при агрессивных формах СМ [185]. В

последующем исследовании продемонстрировали, что CD30 не является абсолютным маркером злокачественного СМ (АСМ, ЛТК, СМ-АГЗ) и может наблюдаться у пациентов с ИСМ [186]. Следовательно, экспрессия ТК CD30 могла бы быть использована в качестве нового малого критерия СМ, аналогично CD2 и CD25. Следует отметить, что экспрессия CD30 обычно обнаруживается у больных ВДСМ [172]. CD30 является более чувствительным параметром для выявления СМ с помощью метода проточной цитометрии по сравнению с CD2. Таким образом, выявление экспрессии CD30 имеет важное диагностическое значение, так как другие критерии СМ могут отсутствовать у пациентов с ВД ТК.

1.9.4. Молекулярное исследование в диагностике мастоцитоза

Выявление мутации KIT D816V у ряда пациентов может представлять технические трудности. Частота выявления KIT D816V зависит от анализируемого материала (кровь или костный мозг) и используемого метода исследования. Достоверность выявления ДНК коррелировала с нагрузкой ТК.

Прямое секвенирование имеет чувствительность всего 10-20%. Следовательно, в случае малого количества мутантных клеток результат будет отрицательным.

Общепринятой рекомендацией является использование высокочувствительного, аллель-специфичного метода ПЦР с количественным определением KIT D816V-мутантной аллельной нагрузки у всех больных СМ [28-32, 218]. Частота выявления и нагрузка мутантными аллелями KIT, определяемые данным методом, коррелирует со степенью агрессивности мастоцитоза [30-32]. ТК обычно не встречаются в периферической крови, в отличие от костного мозга. Однако мутации KIT не ограничены ТК и могут быть обнаружены в других клетках. Важное значение в фенотипировании заболевания имеет наличие мутаций KIT одновременно в нескольких линиях (ТК, миелоидные и лимфоидные линии), что ассоциировано с агрессивным течением СМ [158]. Более высокая нагрузка KIT D816V при АСМ подтверждает теорию мультилинейного

поражения при злокачественных формах заболевания. Мутации только ТК, напротив, встречаются при вялотекущей форме заболевания [43].

1.9.5. Роль уровня триптазы в периферической крови в диагностике мастоцитоза

Триптазы представляют собой протеазы, обнаруженные в гранулах ТК, и, в меньшей степени, базофилах крови; они имеют несколько изоформ (α -триптаза и β -триптаза) и кодируются генами, расположенными в хромосоме 16. В то время как α -триптаза высвобождается в плазму естественным путем, β -триптаза выделяется только после активации ТК, вследствие их массивной дегрануляции [197].

Уровень сывороточной триптазы более 20 нг/мл является одним из малых диагностических критериев СМ ВОЗ. У больных СМ уровень триптазы коррелирует с агрессивностью процесса [222] и степенью инфильтрации костного мозга ТК [223]. Постепенное увеличение уровня триптазы ассоциировано с прогрессированием заболевания, ухудшением прогноза [158] или развитием новообразований, таких как миелоидный лейкоз [34].

При детском мастоцитозе, повышенный уровень триптазы коррелирует с обширным поражением кожи и риском развития симптомов, опосредованных медиаторами ТК [224].

У взрослых пациентов с подозрением на СМ без поражения кожи уровень сывороточной триптазы является важным диагностическим параметром. Если уровень триптазы повышается при симптоматическом эпизоде, то он должен быть измерен снова, по крайней мере, через 24 часа после исчезновения симптомов. При значительном повышении уровня триптазы и/или более 2 баллов по шкале REMA рекомендовано проведение биопсии костного мозга. При нормальном или слегка повышенном уровне триптазы и менее 2 баллов по шкале REMA, рекомендовано проведение ПЦР-исследования на наличие мутации KIT D816V. У пациентов с типичными признаками и симптомами (остеопороз, эпизоды

анафилаксии и др.) или наличием мутации KIT D816V необходима биопсия костного мозга.

Кроме того, повышенный уровень сывороточной триптазы может наблюдаться при миелоидных заболеваниях крови, таких как лейкемия, миелодиспластический синдром, хронический миелоидный лейкоз, гиперэозинофильный синдром, характеризующиеся наличием FIP1L1/ PDGFRA гена и аномальными CD25 ТК, и негематологических заболеваниях, таких как хроническая крапивница и выраженная почечная недостаточность [158].

1.9.6. Исследование внутренних органов в диагностике мастоцитоза

Для исключения СМ необходимо проведение гистологического исследования пораженного органа. Помимо поражения костного мозга, возможно вовлечение в патологический процесс других органов, таких как селезенка, печень, лимфатические узлы и ЖКТ.

Селезенка: наличие единичных ТК может указывать на СМ, так как в норме ТК отсутствуют. В большинстве случаев отмечается выраженная спленомегалия, а гистологически выявляют плотные диссеминированные инфильтраты из округлых и/или веретеновидных ТК, расположенные в красной пульпе.

Печень: ТК практически отсутствуют в норме. Однако их количество может быть увеличено в портальных трактах при хронических воспалительных состояниях, таких как цирроз. Выявление нескольких свободно рассеянных ТК в синусоидах печени указывает на наличие СМ.

Лимфатические узлы: отмечается большое количество ТК в синусоидах при хроническом лимфадените, в связи с чем сложно подтвердить или исключить поражение лимфатических узлов при СМ. Однако у больных СМ удается, в основном, выявить плотные скопления ТК.

Желудочно-кишечный тракт: количество ТК в слизистой оболочке повышено при различных реактивных состояниях. Единственным доказательством вовлечения ЖКТ в патологический процесс является выявление

плотных инфильтратов из ТК в глубоких слоях собственной пластинки (*lamina propria*) или в непосредственной близости к мышечной пластинке.

1.9.7. Дополнительные методы обследования

С целью диагностики и наблюдения за течением мастоцитоза необходимо проведение комплексного обследования, включающее общий анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, анализ коагуляции крови и метаболитов гистамина в моче, а именно метилимидазол уксусной кислоты [225].

Дополнительные исследования у взрослых включают проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости [191].

У больных СМ особое внимание должно быть уделено диагностике остеопороза с помощью рентгенографии и/или денситометрии костной ткани. В исследовании 75 больных СМ остеопороз был выявлен у 31% пациентов [226].

В случае синдрома мальабсорбции, сопровождаемого потерей веса, необходимо проведение комплексного обследования у гастроэнтеролога, включая эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с взятием материала для последующего гистологического и, при необходимости, иммуногистохимического исследования.

1.9.8. Динамическое наблюдение

У всех больных мастоцитозом необходимо динамическое наблюдение за показателями крови, включая уровень триптазы (по крайней мере, один раз в год) [25]. В зависимости от клинического течения, лабораторных параметров, стойкого повышения сывороточного уровня триптазы и обнаружения мутации КИТ, решается вопрос о повторном исследовании костного мозга. Как отмечалось ранее, при детском мастоцитозе исследование костного мозга не проводится. Однако, при повышении уровня триптазы до 100 нг/мл и выше, а также развитии цитопении, целесообразно проведение биопсии костного мозга.

1.10. Прогноз

Прогноз зависит от подтипа заболевания и впоследствии определяет стратегию лечения. Взрослая форма мастоцитоза, как правило, сохраняется в течение всей жизни. Продолжительность жизни при ИСМ сопоставима с общей популяцией, а у пациентов с агрессивными формами СМ она значительно снижена (средняя продолжительность жизни при АСМ 41 месяц, при СМ-АГЗ 24 месяца, при ЛТК 2 месяца) [16, 200]. Прогноз ТСМ четко не определен, но риск прогрессирования заболевания и лейкемической трансформации может быть выше, чем при ИСМ [196]. Следует отметить, что у взрослых больных мастоцитозом, независимо от подтипа заболевания, значительно снижено качество жизни.

При детском мастоцитозе высыпания имеют тенденцию к самопроизвольному регрессу в период полового созревания [227-229]. Мастоцитомы разрешаются практически в 100% случаев, тогда как более обширные поражения кожи могут сохраняться у 30-50% детей [56].

1.11. Лечение

Ведение пациентов с мастоцитозом зависит от общего состояния больного, клинической картины, а также результатов лабораторных исследований. Лечение включает препараты, блокирующие медиаторы ТК, и циторедуктивную терапию, направленную на снижение количества неопластических ТК. Последняя применяется только у пациентов с агрессивными формами заболевания, в связи с выраженными побочными эффектами. Таким образом, необходим индивидуальный подход в лечении больных мастоцитозом [230].

Согласно обновленным рекомендациям, больные КМ или ИСМ не нуждаются в циторедуктивной терапии [13, 231, 232]. Лечение КМ и ИСМ симптоматическое. Ключевым условием лечения является выявление триггерных факторов, способствующих дегрануляции ТК (Рисунок 6), которыми могут являться пища (морепродукты, орехи, специи и др.), стресс, перепады температур, укусы насекомых, алкоголь (красное вино) и лекарственные препараты (чаще

нестероидные противовоспалительные препараты и опиоиды) (Таблица 8, 9) [9, 232].



Рисунок 6 – Алгоритм лечения пациентов с мастоцитозом (Разработана автором)

Таблица 8 – Триггерные факторы, способствующие высвобождению медиаторов тучных клеток и методы профилактики [233] (адаптирована)

Триггер		Рекомендации
Физические факторы		
тепло, резкие перепады температуры		кондиционирование помещений; избегать приема контрастного душа и горячей ванны
трение		избегать ношения тесной одежды и физические нагрузки, способствующие повышенному трению
манипуляции в области ЖКТ		профилактическая терапия антагонистами H-рецепторов
Эмоциональные факторы		
стресс, тревога		анксиолитики или методы релаксации
Лекарственные препараты		
НПВС		используйте препараты с известной переносимостью или проводите тестирование на препарат при необходимости
опиоиды		используйте препараты с известной переносимостью или проводите тестирование на препарат при необходимости
анестетики		используйте препараты с известной переносимостью + профилактическая терапия антагонистами H-рецепторов и используйте самые безопасные анестетики
радиологические контрастные вещества		используйте препараты с известной переносимостью + профилактическая терапия антагонистами H-рецепторов и используйте низкомолекулярные контрастные в-ва
ИФа-2b		рассмотрите профилактическую терапию антагонистами H-рецепторов перед первым применением
вакцины		рассмотрите профилактическую терапию антагонистами H-рецепторов перед применением
декстраны		используйте низкомолекулярные декстраны или альтернативные препараты
Укусы насекомых		
перепончатокрылые		использовать репелленты для насекомых; избегайте парфюмерных лосьонов; носить одежду светлого цвета, рубашки с длинными рукавами и длинные брюки; не ходить босиком; пациенты с анафилаксией в анамнезе, вызванной насекомыми, необходимо иметь эпинефриновую шприц-ручку; рекомендуется использовать специфическую иммунотерапию для IgE-опосредованной аллергии на перепончатокрылых

Таблица 9 – Препараты, которые НЕ должны быть использованы при заболеваниях ТК [234, 235] (адаптирована)

Фармакологическая группа	Препараты с доказанной или теоретически высоким риском активации тучных клеток	Терапевтические альтернативы
Внутривенные наркотические вещества	метогексидал, тиопентал	фенобарбитал, пропофол, кетамин, этомидат, мидазолам
Мышечные релаксанты	атракуриум, рокуроний	мивакурия хлорид, цисатракурия векуроний бромид, безилат
Антибиотики	цефуроксим, ингибиторы гиразы (норфлоксацин, ципрофлоксацин, эноксацин)	ванкомицин, рокситромицин
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина	бупропион	амитриптилин, доксепин, кломипрамин, мапротилин
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	все	
Противосудорожные препараты	карбамазепин, топирамат	клоназепам
Опиоидные анальгетики	меперидин, морфин, кодеин	ремифентанил, фентанил, пиритрамид, алфентанил, оксикодон
Анальгетики периферического действия	НПВС (ацетилсалициловая кислота и ибупрофен)	парацетамол, метамизол натрия (анальгин)
Локальные анестетики	амиды: лидокаин, артикаин; эфиры: тетракаин, прокаин (новокаин)	преимущественно амиды, например бупивакаин
Пептидные гормоны	икатибат (фиразир), цетрореликс, серморелин, октреотид, леупролид	
Рентгеноконтрастные вещества	йодсодержащие вещества, гадолиния хелат	вещества неионной природы: йопамидол, йопромид, йоверсол, йодиксанол
Плазмозамещающие вещества	раствор желатин	гидроксиэтилкрахмала, альбумин, раствор NaCl 0,9%, раствор Рингера
Сердечнососудистые препараты	ингибиторы АПФ, β -блокаторы	блокаторы рецепторов к ангиотензину II, блокаторы Са каналов, ивабрадин

H1-антагонисты являются препаратами выбора при наличии кожных симптомов (зуд, покраснение, волдыри, отек). По мнению экспертов, дозы можно регулировать индивидуально в зависимости от интенсивности симптомов (до 4-кратного повышения суточной доза аналогично схеме, используемой у пациентов с хронической крапивницей) [230].

С помощью комбинации H2-антагонстов гистаминовых рецепторов у большинства больных КМ и ИСМ удастся купировать такие симптомы, как боль в животе, диарея. У пациентов с сохраняющимися желудочно-кишечными симптомами может быть эффективно сочетание ингибиторов протонного насоса и H2-антигистаминных препаратов. Стабилизаторы мембран ТК также могут применяться для купирования желудочно-кишечных симптомов при неэффективности других комбинаций [236]. Возможно присоединение к терапии антагонистов лейкотриеновых рецепторов [237]. При отсутствии положительного эффекта от перечисленных методов лечения целесообразно назначение системных глюкокортикостероидов [232]. Системные глюкокортикоиды могут оказывать благоприятное воздействие за счет снижения продукции SCF, инактивации ТК за счет ингибирования фосфодиэстеразы и других механизмов [238]. В отдельных случаях возможно назначение циторедуктивной терапии, главным образом кладрибина (2-CdA) или ИФ- α , если предполагаемая польза от препарата для пациента превышает потенциальный риск развития побочных реакций [232].

Фототерапия/фотохимиотерапия успешно применяется для лечения кожных симптомов у пациентов с КМ и ИСМ [239-242]. В результате ПУВА-терапии было отмечено уменьшение интенсивности зуда и частичный регресс высыпаний вследствие миграции макрофагов, содержащих гранулы меланина [239, 240]. Однако необходимо учитывать возможный риск развития побочных реакций, таких, как злокачественные образования кожи [243-245]. Следует отметить, что рецидив заболевания наступает в течение нескольких месяцев после прекращения ПУВА-терапии.

Согласно общим рекомендациям, больные ТСМ в случае отсутствия симптомов или признаков прогрессирования заболевания также не нуждаются в какой-либо специфической терапии [246]. При наличии симптомов, лечение аналогично таковому при ИСМ. Больные ТСМ, имеющие эпизоды тяжелой анафилаксии или признаки прогрессирования, нуждаются в циторедуктивной терапии с целью снижения нагрузки ТК.

В последнее десятилетие, таргетная терапия, направленная на ингибирование тирозинкиназ, стала новым перспективным подходом в лечении пациентов с мастоцитозом. В Таблице 10 перечислены препараты, используемые наиболее часто в лечении мастоцитоза.

Таблица 10 – Ингибиторы тирозинкиназ и их клетки-мишени [13] (адаптирована)

Препарат	Клетка-мишень препарата	Воздействие на неопластические КИТ D816V+ тучные клетки
Иматиниб	KIT wt, KIT K509I, KIT F522C, KIT V560G, FIP1L1-PDGFR/B	KIT D816V опосредует устойчивость к иматинибу
Дазатиниб	KIT wt, KIT D816V, KIT F522C, KIT V560G, KIT K509I, PDGFR/B, BTK, LYN	в исследованиях <i>in vitro</i> ингибирует как КИТ дикого типа, так и КИТ D816V; однако в исследованиях <i>in vivo</i> длительного эффекта не наблюдалось
Мазитиниб	KIT wt, LYN, PDGFR/B	KIT D816V опосредует устойчивость к мазитинибу
Нилотиниб	KIT wt, KIT D816V, KIT F522C, KIT V560G, KIT K509I, PDGFR/B	KIT D816V опосредует частичную устойчивость к нилотинибу
Мидостаурин (PKC41)	KIT wt, KIT 509I, KIT F522C, KIT V560G, KIT D816V, FES, FLT3, PDGFR/B, SYK	эффективен независимо от статуса мутации КИТ; кроме того, блокирует IgE-зависимую экскрецию гистамина

Иматиниб (400 мг в день) в 2006 году одобрен Администрацией по контролю над продуктами и лекарствами США (FDA) для взрослых пациентов с АСМ без мутации КИТ D816V или с неизвестным статусом КИТ. Иматиниб является эффективным ингибитором КИТ дикого типа и мутаций, локализованных вне сайта активации КИТ (например, V560G, V559G, F522C, K509I), PDGFR и

Bcr/Abl, но не эффективен в отношении мутации KIT D816V [64, 66, 247-251]. Мутация KIT D816V дает конституционную устойчивость к препарату [23]. Иматиниб способен связываться с АТФ-связывающим участком KIT только тогда, когда сайт активации киназы находится в неактивной или закрытой конформации. Мутация KIT D816V индуцирует структурные изменения с-KIT, в результате чего снижается аффинитет к иматинибу [103]. Иматиниб ингибирует только мутацию «регуляторного типа», влияющую на околосмембранную блокирующую цепь, но существенно не ингибирует KIT D816V [251]. Следовательно, иматиниб оказался неэффективен у KIT D816V положительных пациентов с СМ [252]. Кроме того, некоторые мутации KIT околосмембранного домена (например, KIT V559I) могут быть причиной устойчивости к иматинибу посредством структурных изменений околосмембранного домена KIT, которые в свою очередь приводят к конформации домена киназы [253].

У большинства пациентов с СМ-ЭОЗ удается добиться полного и длительного ответа при лечении низкими дозами иматиниба (100 мг/сут) [254, 255]. В настоящее время всех пациентов с СМ-ЭОЗ рекомендуется обследовать на наличие FIPILI-PDGFR, учитывая превосходный ответ на терапию иматинибом.

Дазатиниб, мультикиназный ингибитор, доказал свою эффективность *in vitro* в отношении KIT D816V позитивных опухолевых ТК [256-258]. Он представляет собой двойной ингибитор киназы Src/Abl, являясь более мощным по сравнению с иматинибом, и демонстрирует ингибиторную активность в отношении большинства Bcr/Abl связанных мутаций. Дазатиниб ингибирует как KIT дикого типа, так и KIT D816V в наномолярных концентрациях [256, 259]. Таким образом, дазатиниб, в отличие от иматиниба, может связываться с АТФ-связывающим сайтом независимо от конформации петли активации [260, 261]. Дазатиниб также обладает активностью в отношении мутаций в околосмембранном домене KIT. Однако период полураспада препарата является очень коротким. В клинических исследованиях при злокачественном СМ значимого и длительного ответа на препарат получено не было [262]. Во II-й фазе исследования дазатиниба при СМ (33 пациента, 15 с агрессивными формами СМ)

у 2 (6%) из 33 пациентов был достигнут полный регресс и у 9 (27%) симптоматическое улучшение. Общий ответ составил 33%, однако у 58% пациентов отмечалась III-я степень токсичности препарата в виде плеврального выпота и тромбоцитопении [262]. Ввиду данных побочных эффектов дазатиниб в настоящее время не рекомендуется при лечении пациентов с агрессивными формами СМ.

Мазитиниб ингибирует КИТ дикого типа, PDGFR, Lyn [263] и является эффективным препаратом терапии неоплазий ТК у собак. Однако у людей мутация КИТ D816V обуславливает резистентность к мазитинибу. В исследовании 25 больных СМ и КМ получали мазитиниб ежедневно (3-6 мг перорально) в течение 12 недель [264]. Общий ответ составил 56% согласно критериям ответа Французской Ассоциации исследования мастоцитоза (AFIRMM) и сохранялся в течение 60 недель. Токсичность препарата была приемлемой. В основном беспокоили тошнота и рвота (52%), отеки (44%), мышечные спазмы (28%) и сыпь (28%). У одного пациента отмечался обратимый агранулоцитоз [264]. В недавно опубликованной III-й фазе рандомизированного исследования 135 пациентов получали либо мазитиниб (6 мг/кг/день в течение 24 недель), либо плацебо [265]. Через 24 недели кумулятивный ответ на мазитиниб составил 18,7%, по сравнению с 7,4% на плацебо. Оценивалась интенсивность зуда, «флашинг», депрессия по шкале Гамильтона и усталость. Среди самых частых побочных эффектов отмечалась диарея (11%), сыпь (6%) и астения (6%). Постепенно уменьшалась нагрузка ТК, уровень триптазы, а также отмечалась редукция высыпаний. Данные результаты доказывают, что мазитиниб обеспечивает симптоматическое улучшение при ИСМ и ТСМ, а также обладает малой токсичностью.

Нилотиниб имеет более сильное ингибирующее действие на НМС-1.1 клетки (V560G+) по сравнению с НМС-1.2 клетками (V560G+ и D816V+) [266]. Во II-й фазе исследования 61 пациента с СМ (37 со злокачественным СМ) был получен общий ответ 21,6%, среди которых 21% составили больные АСМ. Пациенты получали нилотиниб 400 мг дважды в день [267]. Учитывая слабую эффективность, нилотиниб в настоящее время не используется в лечении СМ.

Босутиниб является двойным ингибитором киназы Src/Abl с минимальной анти-KIT активностью. В исследованиях *in vitro* босутиниб способен уменьшать рост неопластических ТК путем ингибирования активности LYN и BTK [258]. Однако клинического эффекта у пациентов с АСМ отмечено не было [268].

Мидостаурин/PKC412 обладает мощной ингибирующей активностью против протеинкиназы C (PKC), FMS подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), KIT, рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста-2 (VEGFR2), PDGFR и FGFR тирозинкиназы [269]. Мидостаурин клинически активен и эффективен независимо от статуса мутации KIT. В недавно опубликованном многоцентровом международном исследовании II-й фазы 116 пациентов со злокачественным СМ получали 100 мг мидостаурина 2 раза в день [270]. Эффективность оценена у 89 пациентов, включая 16 с АСМ, 57 с СМ-АГЗ и 16 с ЛТК. Средняя продолжительность жизни составила 26 месяцев (в диапазоне от 12 до 54 месяцев). Общий ответ составил 60% (выраженное улучшение у 45%, частичный регресс у 15%). Положительный эффект наблюдался в различных системах органов, включая разрешение плеврального выпота, гипоальбуминемии, нормализацию веса, стабилизацию функции печени, а также повышение уровня гемоглобина и тромбоцитов. Наблюдался длительный положительный эффект, средняя продолжительность которого составила 24,1 месяц. Результаты были одинаковы у всех больных, независимо от статуса мутации KIT и подтипа мастоцитоза. У 16 пациентов с ЛТК общий ответ составил 50%, у 7 пациентов (44%) – выраженное улучшение. Средняя продолжительность жизни составила 9,4 месяцев. Также наблюдалось значительное (> 50%) снижение нагрузки ТК в костном мозге и уровня триптазы. Среди побочных эффектов отмечались симптомы поражения ЖКТ I-II-й степени, а также анемия III-IV-й степени (нейтропения и тромбоцитопения наблюдались, в основном, у пациентов с существующими до терапии цитопениями). Следовательно, мидостаурин обладает достаточной эффективностью и безопасностью. Он может вызывать длительный ответ у пациентов с агрессивными формами СМ, даже у пациентов с ЛТК, и должен рассматриваться в качестве препарата первой линии в лечении

пациентов с агрессивными формами мастоцитоза. Препарат одобрен FDA для лечения злокачественных форм мастоцитоза в 2017 году.

BLU-285, мощный и селективный ингибитор KIT D816V, показал обнадеживающие результаты в доклинических исследованиях, а также в ходе продолжающейся I-й фазы исследования. 12 пациентов со злокачественными формами СМ получали BLU-285 в трех разных дозировках (30, 60 и 100 мг один раз в день). 11 из 12 пациентов имели мутацию KIT D816V. BLU-285 хорошо переносится во всех дозировках, не было зарегистрировано ни одного побочного действия выше IV-й степени. Большинство побочных эффектов I-II-й степени включали усталость, головокружение, головную боль, сыпь, анемию и тромбоцитопению. Снижение нагрузки ТК и уровня мутантных аллелей KIT D816V в периферической крови и костном мозге было выявлено у 6 из 8 пациентов. Уровень триптазы в сыворотке снизился у 10 из 12 пациентов (83%).

Понатиниб, другой мультикиназный ингибитор, показавший активность в отношении KIT V560G и, в меньшей степени, KIT D816V при ЛТК [271, 272]. Понатиниб также усиливает действие мидостаурина, ингибируя рост опухолевых ТК, несущих мутацию KIT D816V [271]. Однако необходимо проведение клинических исследований для оценки эффективности понатиниба *in vivo*.

В большинстве случаев пациентам с агрессивными формами мастоцитоза, назначают циторедуктивную терапию [201]. Циторедуктивная терапия включает ИФ- α и 2CdA.

ИФ- α часто комбинируют с преднизолоном и используют в качестве цитотоксической терапии при агрессивных формах СМ. Препарат оказывает положительное влияние на течение мастоцитоз-ассоциированных органопатий у некоторых больных. Однако он может вызвать значительные побочные эффекты (гриппоподобные симптомы, миелосупрессия, депрессия, гипотиреоз), которые могут ограничить его использование [273, 274]. В исследовании в Майо-клинике, опубликованном в 2009 году, общий ответ на терапию у 40 пациентов, получавших ИФ- α составил 53%. При этом полный регресс отмечался у одного пациента, выраженное улучшение у 6 пациентов и частичный регресс у 14

пациентов. Средняя продолжительность ремиссии составила 12 месяцев (диапазон от 1 до 67 месяцев) [18]. Однако у некоторых больных отмечали усталость, депрессию и тромбоцитопению. Важно отметить, что ИФ- α также эффективен при поражении костной системы, в связи с его способностью увеличивать плотность костной ткани. Средняя еженедельная доза ИФ- α составляла 15 миллионов единиц (МЕ) в неделю, от 0,5 до 10 МЕ три раза в неделю [16, 18].

Кладрибин/2-хлордезоксиденозин является препаратом последнего выбора для лечения больных агрессивным СМ, который используется при неэффективности или непереносимости ИФ- α . Потенциальная токсичность 2-CdA заключается в выраженной миелосупрессии и лимфопении с повышенным риском развития оппортунистических инфекций. 2-CdA показал терапевтическую активность при всех подтипах СМ, включая ЛТК. Исследования в Майо-клинике выявили положительный ответ на терапию 2-CdA у 55% больных из 22. При этом полный регресс отмечался у 5% пациентов, выраженное улучшение у 32% и частичный регресс у 18%. Средняя продолжительность ремиссии составила 11 месяцев (диапазон от 3 до 74). Побочные эффекты включали миелосупрессию и инфекции [18]. Положительный результат наблюдался в недавнем французском исследовании 68 пациентов (36 с ИСМ и 32 с агрессивными формами СМ), где положительный ответ на терапию составил 72% (92% при ИСМ; 50% при агрессивном СМ). Средняя продолжительность ремиссии составила 3,7 и 2,47 года для ИСМ и агрессивного СМ, соответственно. Дозировка препарата составляла 0,14 мг/кг внутривенно или подкожно в течение 5 дней. Через 4-12 недель, проводился повторный курс. Среднее число курсов составило 3,7 (в диапазоне от 1 до 9) [275]. Основными токсическими явлениями были лейкопения и оппортунистические инфекции.

Единственным методом излечения пациентов с агрессивными формами СМ является **трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**, поскольку имеющиеся в настоящее время другие методы лечения не позволяют достичь длительной ремиссии. В крупнейшем исследовании 57 пациентов (74% страдали

от СМ-АГЗ, 43% от АСМ и 17% от ЛТК), перенесших трансплантацию стволовых клеток (в основном из HLA-идентичных и HLA-различных доноров; с миелоаблативной или немиелоаблативной химиотерапией) общая выживаемость составила 57% в течение 3 лет [276]. Мнение консенсуса о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при СМ и критериях ответа на лечение было недавно опубликовано для стандартизации оценки лечения при этом редком, гетерогенном и тяжелом заболевании [276, 277].

1.11.1. Лечение СМ, связанного с другим миелопролиферативным заболеванием

При любом подтипе СМ ассоциированная гематологическая неоплазия может быть диагностирована согласно критериям ВОЗ. Наиболее часто встречающимся подтипом СМ является АСМ. ЛТК встречается реже. У большинства пациентов с ассоциированной гематологической неоплазией выявляют миелоидное новообразование: хронический миеломоноцитарный лейкоз, реже острый миелоидный лейкоз, JAK2-миелопролиферативные новообразования, крайне редко лимфопролиферативные заболевания (миеломы и лимфомы). Необходимо комплексное лечение СМ и АГЗ как изолированных патологий, уделяя особое внимание взаимодействию и побочным эффектам применяемых препаратов [25].

1.11.2. Лечение аллергических реакций при мастоцитозе

Больным мастоцитозом рекомендовано применение эпинефриновой шприц-ручки в случае появления симптомов анафилаксии. Пациенты с выявленным специфическим IgE против яда пчелы или других перепончатокрылых нуждаются в пожизненной специфической иммунотерапии [278].

У некоторых пациентов с рефрактерными симптомами аллергии, высоким риском развития анафилаксии, может быть эффективен **омализумаб** (анти-IgE антитела) [279]. Согласно данным литературы гуманизированные моноклональные IgG1κ антитела, которые селективно связываются с IgE

человека, приводят к снижению частоты анафилаксии [279-283]. Препарат также может применяться при отсутствии положительного эффекта от стандартной терапии. Вместе с тем, основной механизм действия препарата при мастоцитозе полностью не ясен. Омализумаб ингибирует связывание IgE с поверхностью ТК и базофилов путем образования комплекса со свободным IgE, что приводит к снижению экспрессии рецептора к IgE (FcεRI) на ТК и базофилах и, следовательно, к снижению активации ТК и их реактивности [284]. Однако, учитывая одинаковый уровень триптазы в сыворотке крови до и после лечения омализумабом, препарат, по-видимому, не уменьшает количество ТК [280].

1.11.3. Лечение остеопороза при мастоцитозе

При развитии остеопороза препаратами выбора являются бисфосфонаты. В случае резистентности или непереносимости бисфосфонатов, могут рассматриваться альтернативные лекарственные средства, а именно, циторедуктивная и таргетная терапия (низкие дозы ИФ-α или ингибитор RANKL – деносумаб).

ГЛАВА 2. 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.

2.1. Общая характеристика больных

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 на участие в нём и на проведение диагностических процедур.

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

Заболевание у большинства больных начиналось с появления пятен красноватого цвета с гладкой поверхностью на коже бедер. Постепенно высыпания распространялись по всему кожному покрову, преимущественно туловище и проксимальные отделы 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 прогрессирующее течение.

2.1.1. Критерии включения больных в исследование:

1. наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. возраст старше 18 лет;
3. диагноз: мастоцитоз.

2.1.2. Критерии невключения больных в исследование:

1. возраст младше 18 лет;
2. пациенты с угрожающими жизни и инвалидизирующими заболеваниями;
3. больные с психическими расстройствами;
4. пациенты с другими острыми или хроническими кожными заболеваниями.

2.1.3. Критерии исключения больных из исследования:

1. отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.1.4. Дизайн исследования

При первом обращении у всех пациентов был тщательно собран анамнез заболевания, проведен осмотр больного, оценка симптомов, взятие крови для последующего лабораторного исследования, УЗИ органов брюшной полости, анкетирование при помощи опросников MC-QoL, DLQI, BDI и HADS. При наличии симптомов со стороны внутренних органов, таких как ЖКТ и костно-мышечная система, проводились ЭГДС и рентгенография/денситометрия костей. Далее после оценки полученных результатов анализов, пациент направлялся к гематологу для проведения исследования костного мозга с последующим цитологическим, гистологическим и, при необходимости, ИГХ-исследованием. Затем по результатам комплексного обследования, в индивидуальном порядке проводился подбор терапии и давались дальнейшие рекомендации.

2.2. Клинические методы исследования

Клинические методы исследования включали в себя сбор анамнеза; оценку клинических проявлений, качества жизни и наличия психосоматических расстройств. Во время сбора анамнеза выявляли 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.

2.2.1. Оценка симптомов, опосредованных медиаторами тучных клеток

В первую очередь оценивались различные симптомы, свидетельствующие о поражении органов и систем:

- кожные, в частности зуд, внезапное покраснение лица и/или всего кожного покрова;
- опосредованные поражением ЖКТ, такие как диарея и боли в эпигастрии;
- психосоматические расстройства, 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).

2.2.2. Оценка степени поражения кожного покрова у больных мастоцитозом

Поражение кожи документально подтверждено фотографией каждого пациента. Оценивали распространенность, средний и максимальный диаметр высыпаний, плотность расположения элементов относительно друг друга [184]. 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 (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 расположения сыпи вычисляли с помощью определения отношения площади, занимаемой всеми элементами сыпи, к общей площади данного участка (в наиболее пораженном участке размером с ладонь) (Рисунок 7).

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.

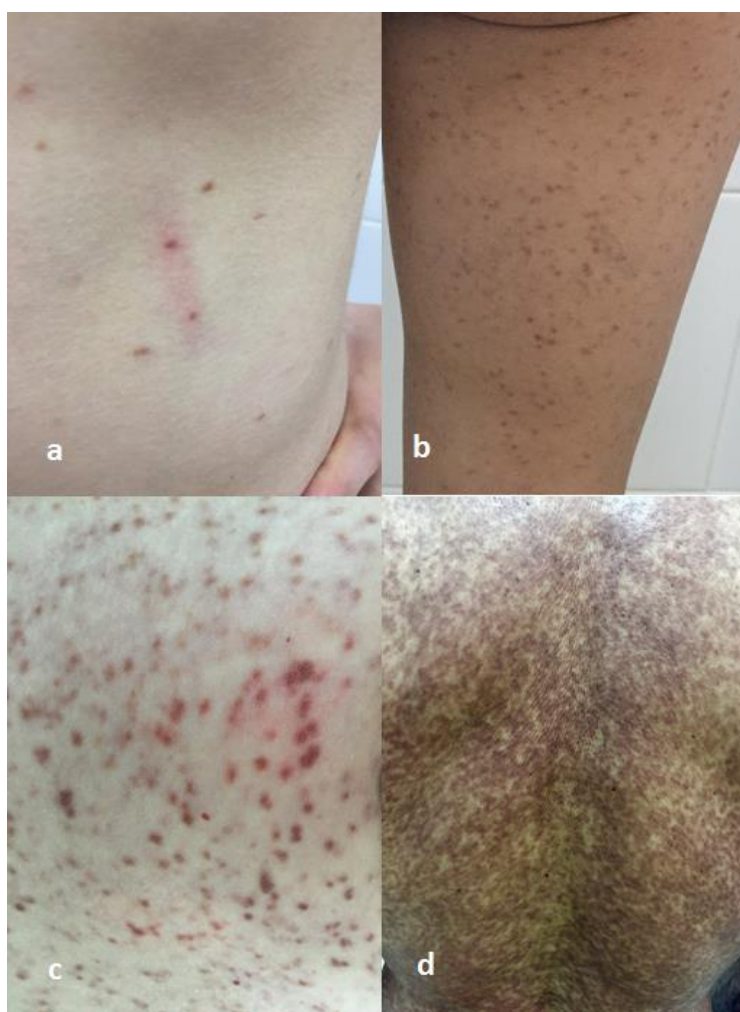


Рисунок 7 – Определение плотности расположения сыпи на примере пациентов, вошедших в исследование: а) 1%; б) 25%; в) 50%; г) 97%

2.2.3. Опросник для оценки качества жизни больных мастоцитозом (MC-QoL) [285]

MC-QoL (Mastocytosis Quality of Life Questionnaire, опросник для оценки качества жизни больных мастоцитозом; Siebenhaar и соавт., 2016, Колхир и Пятилова, 2017, Приложение А [285]) является специфическим опросником для оценки качества жизни больных мастоцитозом. Это краткий, валидизированный и надежный метод определения нарушения качества жизни у таких пациентов. Опросник состоит из 27 вопросов и 4 доменов (симптомы, функционирование/социальная жизнь, эмоции, кожа). Общая сумма баллов 100. Пациентам было рекомендовано внимательно прочесть каждый вопрос и отметить один наиболее подходящий из пяти вариантов ответа. Возможна оценка суммы баллов каждого из четырех доменов (Таблица 11), а также общей суммы.

Каждый вопрос, на который отвечает пациент, оценивается от 0 до 4 баллов в зависимости от выбранного варианта ответа. I-й вариант ответа получает 0 баллов, II-й вариант – 1 балл, III-й вариант – 2 балла, IV-й – 3 балла и V-й вариант – 4 балла. Минимальная и наибольшая сумма баллов составляют 0 и 100; чем выше показатель, тем ниже качество жизни. Сумма баллов, как общая, так и каждого домена, вычисляются по следующей формуле (Рисунок 8):

$\frac{\text{Сумма всех заполненных вопросов}}{\text{Максимальная сумма заполненных вопросов}} \times 100 = \text{MC-QoL сумма}$
--

Рисунок 8 – Формула для расчета процентного показателя качества жизни больных мастоцитозом по шкале MC-QoL

Оценка суммы баллов домена не должна рассчитываться, если в этом домене более одного вопроса остались без ответа. Оценка общей суммы баллов не рассчитывается при отсутствии ответов более, чем на 6 вопросов (25% от общего количества вопросов).

Таблица 11 – Структура опросника MC-QoL [285] (адаптирована)

Домен	Вопросы
Симптомы	4. Диарея
	5. Утомляемость или вялость
	6. Головные боли
	7. Боли в мышцах или суставах
	8. Нарушение концентрации внимания
	11. Сон
	15. Усталость в течение дня
	17. Понижение работоспособности
Социальная жизнь / функционирование	24. Апатичность
	9. Школа/университет/работа
	10. Спорт/физическая активность
	12. Половая жизнь
	13. Организация досуга
	14. Межличностные отношения
	16. Еда и напитки
	18. Обременяли ли вас симптомы
	19. Выбор одежды
	22. Дискомфорт в обществе
Эмоции	20. Страх пережить анафилактический шок
	21. Страх подвергнуться неправильному лечению
	23. Страх перед дальнейшим течением заболевания
	25. Чувство покинутости наедине со своим заболеванием
	26. Беспокойство
	27. Грусть
Кожа	1. Зуд
	2. Покраснение
	3. Приливы

2.2.4. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) [286]

Оценку качества жизни проводили также с помощью валидизированного опросника DLQI (Dermatology Life Quality Index, ДИКЖ, дерматологический индекс качества жизни; Finlay и Khan, 1994, Кочергин, 2001, Приложение Б [3, 286]), являющегося эффективным инструментом оценки качества жизни у всех пациентов с дерматологическим заболеванием.

Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 3 баллов, где 3 – очень сильно, 2 – достаточно сильно, 1 – незначительно и 0 – нет. При ответе на VII-й вопрос «да» – 3 балла, «нет» – 0 баллов.

Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат варьировался от 0 до 30 баллов. Чем больше сумма баллов, тем более снижено качество жизни пациента вследствие заболевания (Таблица 12). Для определения процентного соотношения необходимо полученную сумму баллов разделить на 30.

Таблица 12 – Трактовка значения индекса DLQI [286]

Значение индекса	Трактовка
0-1	заболевание не влияет на жизнь пациента
2-5	заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6-10	заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11-20	заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21-30	заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

2.2.5. Шкала депрессии Бека (BDI) [287]

Уровень депрессии оценивался с помощью определения индекса депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI, Beck, 1961, Тарабрина, 2001, Приложение В [4, 287]). Больному было рекомендовано выбрать наиболее подходящее

утверждение для каждой из 21 группы. Каждый ответ оценивался по шкале от 0 до 3 баллов. Сумма баллов может варьироваться от 0 до 63 (Таблица 13).

Таблица 13 – Трактовка значения индекса BDI [287]

Значение индекса	Трактовка
0-9	отсутствие депрессивных симптомов
10-15	легкая депрессия (субдепрессия)
16-19	умеренная депрессия
20-29	выраженная депрессия (средней тяжести)
30-63	тяжелая депрессия

2.2.6. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) для оценки психосоматического статуса [288]

С помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS, Snaithe и Zigmond, 1983, Сыропятов и соавт., 2003, Приложение Г [5, 288]) был определен уровень тревоги и депрессии больного. Шкала включает 14 утверждений (7 для оценки тревоги и 7 для оценки депрессии) с 4 вариантами ответов. Больному необходимо выбрать наиболее подходящий вариант ответа, соответствующий от 0 до 3 баллов. По результатам заключительной суммы баллов, а именно 8 и выше (Таблица 14), по каждой части (тревога/депрессия) принималось решение о необходимости консультации невролога или психотерапевта.

Таблица 14 – Трактовка значения шкалы HADS [288]

Значение шкалы	Трактовка
0-7	отсутствие достоверно выраженных признаков тревоги или депрессии
8-10	субклинически выраженная тревога или депрессия
11 и более	клинически выраженная тревога или депрессия

2.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы включали в себя общий анализ крови, развернутый биохимический анализ крови и исследование сывороточной триптазы.

Для общего клинического анализа использовали венозную кровь. Исследование проводили автоматическим методом на гематологическом анализаторе «JENSKulter» (США) в межклинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Определяли количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, лейкоцитарную формулу и СОЭ.

Для биохимического анализа также использовали венозную кровь. Исследование проводили в межклинической биохимической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с использованием автоанализатора «Konelab 30i» (Thermoelectron, Швейцария). Определяли показатели состояния работы внутренних органов, такие как общий билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТ, глюкоза, креатинин, щелочная фосфатаза, электрофорез белков, холестерин, триглицериды, ЛДГ.

Другие исследования, включая коагулограмму, IgA, IgM, IgG, общий IgE, ревматоидный фактор, С-реактивный белок, проводили по показаниям в межклинической коагулологической и иммунологической лабораториях ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

2.3.1. Исследование триптазы крови

Уровень триптазы определялся у всех пациентов при первичной консультации. Данное исследование проводилось на базе медицинской лаборатории "Гемотест". Концентрацию триптазы в крови определяли методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, «Pharmacia Diagnostics AB»), являющимся золотым стандартом диагностики, принятым ВОЗ и FDA.

По результату исследования все пациенты были разделены на 3 группы:

I-я – уровень триптазы менее 11 нг/мл, что соответствует норме;

II-я – уровень триптазы 11-20 нг/мл (умеренно повышен);

III-я – уровень триптазы более 20 нг/мл (высокий, малый критерий СМ).

2.4. Молекулярно-генетическое исследование мутации KIT D816V

Взятие крови для последующего молекулярного исследования проводился также при первичном обращении. Анализ всех образцов осуществлялся методом прямого секвенирования.

У части пациентов было проведено исследование мутации D816V с помощью высокочувствительного аллель-специфического количественного ПЦР анализа (ASOqPCR, Allele-specific quantitative PCR), одобренного ECNM [28]. Образцы периферической крови собирали в 9 мл пробирки с ЭДТА. Далее экстрагировали ДНК из нефракционированных лейкоцитов (стандартный протокол гемолиза NH_4Cl) 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 C_t ниже 44. Долю мутантной фракции выражали в %, рассчитывая по формуле (Рисунок 9): (количество мутантного аллеля/общее количество аллелей гена KIT) $\times 100$, где количество мутантного аллеля KIT D816V рассчитывается как $10^{((D816V_{\text{specific assay}} C_t - 43)/(-3.47))}$ и общее количество аллелей гена KIT $10^{((Total_{\text{allele assay}} C_t - 41)/(-3.32))}$.

$$\frac{10^{((D816V_{\text{specific assay}} C_t - 43)/(-3.47))}}{10^{((Total_{\text{allele assay}} C_t - 41)/(-3.32))}} \times 100 = \text{Доля мутантной фракции}$$

Рисунок 9– Формула для расчета доли мутантной фракции [289] (Адапирована)

Далее проводился сравнительный анализ этих двух методов с целью оценки чувствительности и прогностической ценности исследования.

2.5. Исследование костного мозга

У 12 пациентов было проведено комплексное исследование костного мозга, включающее цитологическое исследование аспирата костного мозга, гистологическое, микроскопическое и, при необходимости, ИГХ-исследование трепанобиоптата. Взятие костного мозга проводилось в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и осуществлялось врачом-гематологом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) УКБ №1 путем аспирации и биопсии гребня подвздошной кости.

После обезболивания кожи и надкостницы вводилась специальная игла – троакар в гребешок подвздошной кости на 2-3 см. Затем, с помощью оттягивания поршня шприца производилось взятие мягкого костного мозга и нанесение биоматериала на предметные стекла для последующего цитологического исследования. Миелограмма оценивалась в межклинической клинικο-диагностической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Одновременно с аспирацией, с помощью вращения иглы, извлекали столбик костной ткани (твердый костный мозг) длиной 6-10 мм и помещали в раствор формалина. Гистологическое и ИГХ-исследования трепанобиоптата осуществлялись в патологоанатомическом отделении ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.

2.6. Инструментальные методы исследования

Всем больным было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (аппарат УЗИ «MyLab70» компании Esaote) на базе клиники кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). При наличии жалоб со стороны ЖКТ и/или костно-мышечной системы, принималось индивидуально решение о

необходимости проведения ЭГДС (эндоскоп «Olympus GIF-Q20», Япония) и рентгенографии / денситометрии костей.

При необходимости больные были направлены на консультацию хирурга, ревматолога, эндокринолога, психиатра и гастроэнтеролога, при наличии сопутствующей патологии – другим смежным специалистам.

2.7. Оценка общего состояния больного после проведения комплексного обследования

Для оценки общего состояния на каждого пациента заполнялся бланк, в котором суммировались результаты исследований, наличие и тяжесть встречающихся у пациента симптомов (Приложение Д).

2.8. Лечение

Лечение больных мастоцитозом проводилось в соответствии с рекомендациями австрийской, немецкой, датской и американской групп исследователей, которые были адаптированы и одобрены ESNM [25].

Следовательно, всем пациентам было рекомендовано избегать воздействия триггерных факторов (чаще всего резкий перепад температур, трение, интенсивная физическая нагрузка). При сохранении симптомов, опосредованных медиаторами ТК, назначалось симптоматическое лечение в зависимости от жалоб:

- кожные симптомы: антагонисты H1-рецепторов (рупатадина фумарат 10мг 1р/день, фексофенадин 180мг 1р/день) в стандартных или, при необходимости, повышенных дозировках (до 4р/день), и/или стабилизаторы мембран ТК (кетотифен 1мг 1р/день); ПУВА-терапия;
- желудочно-кишечные симптомы: H2-антагонисты (ранитидин 150мг 2р/д, фамотидин 20мг 2р/д) и/или ингибиторы протонной помпы (омепразол 20мг 1р/д) и/или стабилизаторы мембран ТК (кетотифен 1мг 1р/день);
- психосоматические расстройства: H1-антагонисты (рупатадина фумарат 10мг 1р/день, фексофенадин 180мг 1р/день) и/или H2-

антагонисты (ранитидин 150мг 2р/д, фамотидин 20мг 2р/д) и/или стабилизаторы мембран ТК (кетотифен 1мг 1р/день);

- костно-мышечные симптомы: по согласованию с ревматологом и гематологом бисфосфонаты или ИФ- α .

Часть пациентов предъявляла в первую очередь жалобы на косметический дефект, в связи с чем, на основании данных литературы, им был предложен курс ПУВА-терапии как единственный метод терапии, способствующей регрессу высыпаний [290]. Пациенты получали 0,8 мг аммифурина на кг веса за 2 часа до облучения. Ультрафиолетовая кабина (PUVA 7002, Waldmann GmbH & Co. KG, Villingen-Schwenningen, Germany) снабжена 21 лампой Waldmann 120W-UVA. Пациенты получали лечение по методике 4-разового облучения в течение 5-7 недель. Начальная доза УФА-излучения варьировалась от 0,5 до 1,0 Дж/см² в зависимости от фототипа. В дальнейшем дозу повышали на 0,5 Дж/см² при условии сохранения минимальной фототоксичности. Окончательная доза УФА-излучения достигала 5-7 Дж/см². Все пациенты были информированы о необходимости носить солнцезащитные очки в течение всего периода лечения и использовать увлажняющие средства.

Следует отметить, что 5 пациентов, находившихся под наблюдением в ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, получали Мазитиниб в рамках клинического исследования (NCT00814073, AB Science).

2.9. Статистическая обработка результатов исследования

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.

Этот критерий непосредственно применим для сравнения дискретных переменных (обозначающих, например, наличие или отсутствие симптома или степень тяжести проявления какого-либо нарушения), причем точный метод

Фишера можно применять даже в тех случаях, когда значение признака встречается очень редко (вплоть до нуля раз).

Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводится попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций), выявляются достоверные различия. Вычисляется также относительный риск для каждой градации факторов риска (признаков) с доверительным 95% интервалом.

Для формирования графиков, а также для проверки нормальности распределения количественных признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов с использованием критериев Стьюдента (Т-критерия), а также точный метод Фишера (для признаков, имеющих отличное от нормального распределение) использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 7.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. 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, медиана 36,5 (30,25; 53,25) лет (рисунок 10-12).



Рисунок 10 – Распределение больных по полу

Из рисунка 11 следует, что наибольшее количество пациентов (37%) относилось к возрастной группе 30-39 лет, что указывает на высокую значимость заболевания в социально активной группе населения.

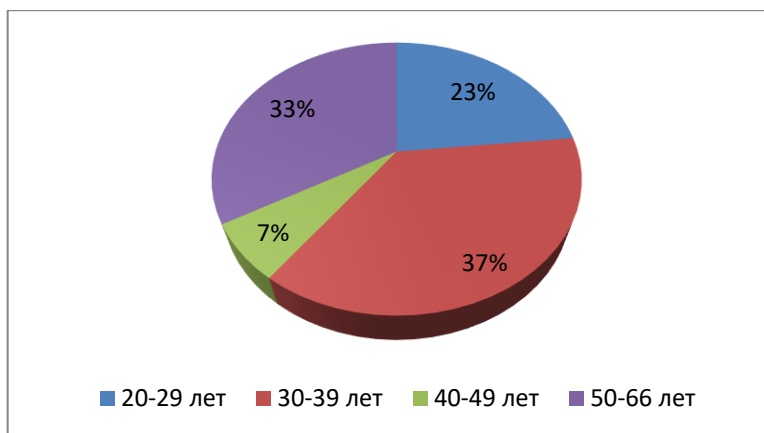


Рисунок 11 – Распределение больных по возрасту

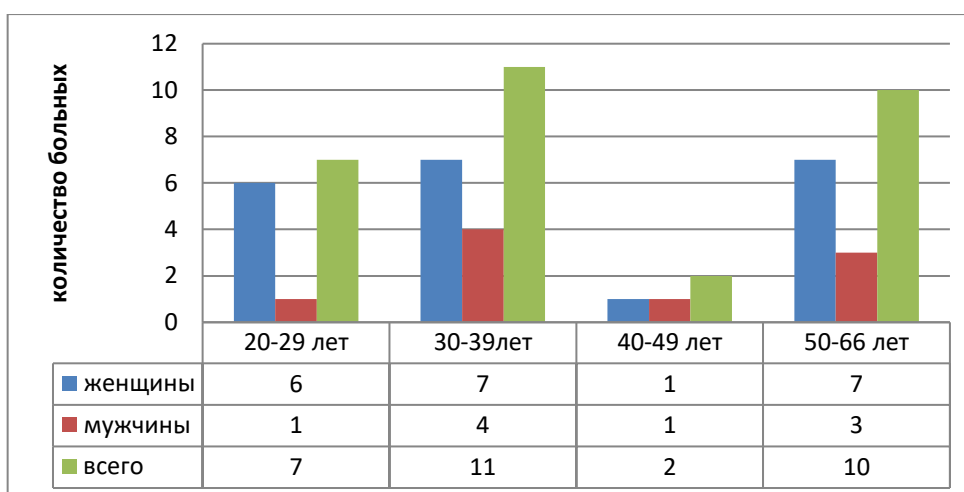


Рисунок 12 – Распределение больных по полу и возрасту

Из рисунка 12 видно, что во всех возрастных группах, кроме 40-49 лет, преобладали представители женского пола. Вероятно, распределение по полу в проведенном исследовании связано с более частым обращением женщин, обусловленное беспокойством за свой внешний вид, так как значительных гендерных различий в других исследованиях отмечено не было [16, 54].

Длительность процесса варьировала от 1 года до 35 лет, медиана – 9,5 (6,25; 13) лет (Рисунок 13).

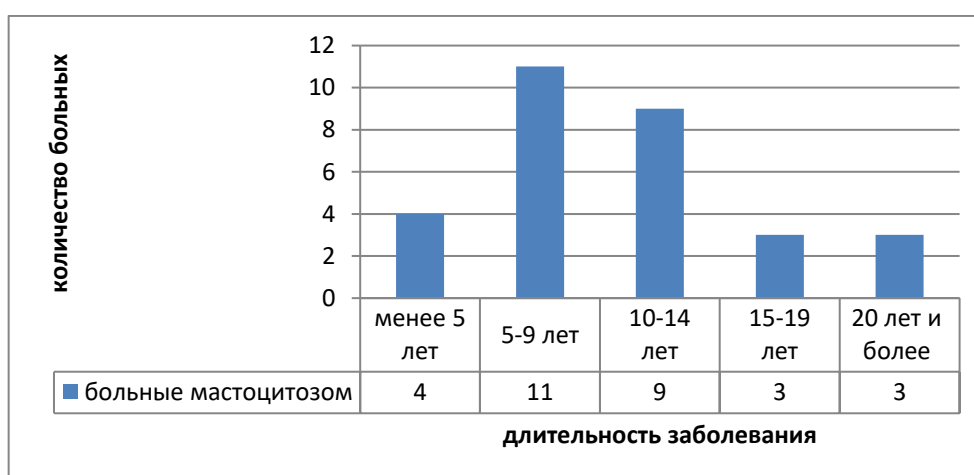


Рисунок 13 – Распределение больных в зависимости от длительности заболевания

Таким образом, у большинства пациентов (67%) продолжительность заболевания составляла 5-14 лет.

Таблица 15 – Специфические признаки мастоцитоза относительно продолжительности заболевания

признак / длительность заболевания	наличие костных симптомов, %	плотность сыпи, %	уровень триптазы, нг/мл	эозинофилы в крови, %
<5 лет	0	12±2**	29±9*	1,8±0,3
5-9 лет	36	31±9	31±7	2,1±0,4***
10-15 лет	44	43±13	60±16	4,1±1,6
>15 лет	67	42±10**	85±20*	7,5±2,8***

*p=0,007; **p=0,03; *** p=0,02

Из таблицы 15 следует, что при длительном течении процесса возрастал риск возникновения симптомов, обусловленных поражением костно-мышечной системы, увеличивалась плотность расположения сыпи, уровень триптазы и эозинофилов в крови, что может указывать на постепенное прогрессирование заболевания.

Распределение больных мастоцитозом соответственно впервые возникшим симптомам представлено на Рисунке 14.

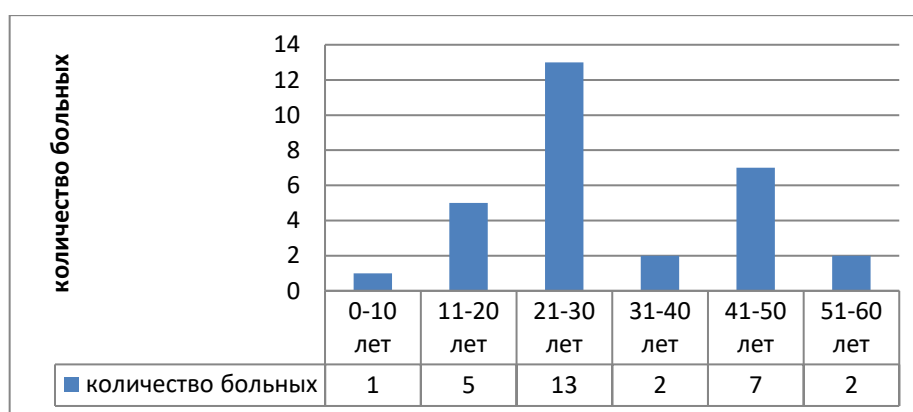


Рисунок 14 – Распределение больных относительно возраста дебюта мастоцитоза

Из рисунка 14 следует, что заболевание дебютировало наиболее часто (в 43% случаев) в период с 21 до 30 лет, что соответствует литературным данным [10]. Немного реже, у 23% больных, первые проявления мастоцитоза наблюдались позже, во временной промежуток 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 (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Больной Д., 21 год (и/б № 876/2014), МВК. Очаги субатрофии наряду с классическими пятнисто-папулезными элементами на коже шеи

У всех пациентов выявлен положительный или, в редких случаях, слабopоложительный симптом Дарье (отек и покраснение элемента после механического воздействия) (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Больной Р., 29 лет (и/б № 1598/2017), ИСМ. Положительный симптом Дарье: на внутренней поверхности предплечья отмечается отек и усиление окраски элементов после трения

Диагноз мастоцитоза был подтвержден гистологически и, в ряде случаев, иммуногистохимически. При патогистологическом исследовании биоптата кожи при окраске гематоксилином и эозином в базальном слое отмечалось увеличенное количество клеток с гранулами меланина – кератиноцитов, меланоцитов (Рисунок 17а), при окраске толуидиновым синим – ТК с метахроматичными гранулами сиреневого цвета (Рисунок 17б). При иммуногистохимическом исследовании выявлены ТК, экспрессирующие CD117 (Рисунок 18).

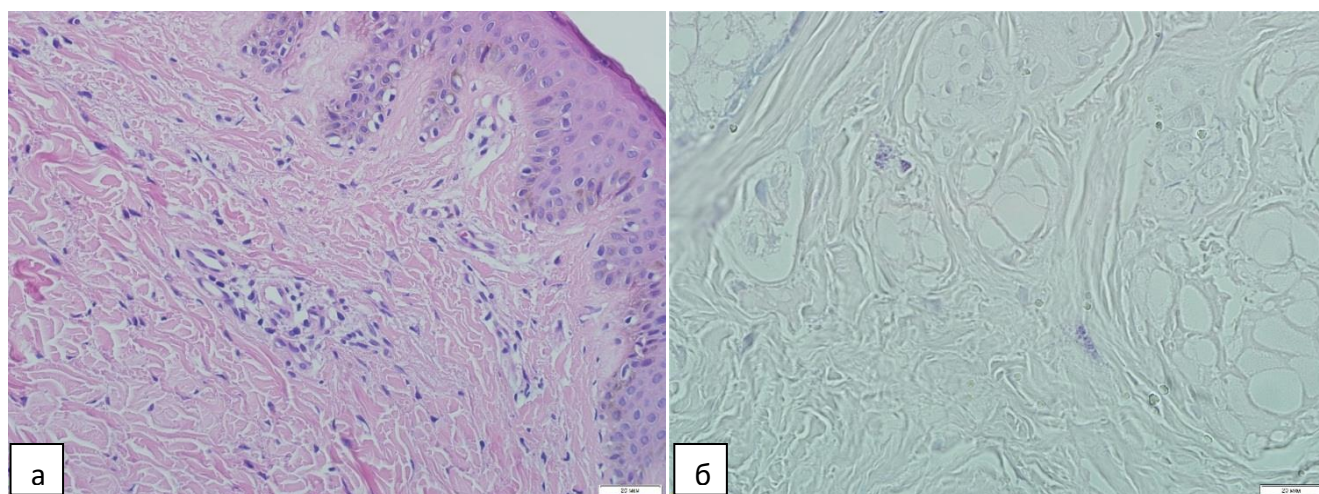


Рисунок 17 – Больной Ш., 20 лет (и/б № 1598/2017), МВК. Гистологическая картина биоптата кожи: а) эпидермис неравномерно атрофичен с сохранной стратификацией клеток и базальной мембраны, так же в базальном слое отмечается увеличенное количество клеток с гранулами меланина – кератиноцитов, меланоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100; б) ТК с метахроматичными гранулами. Окраска толуидиновым синим. Ув. x100.

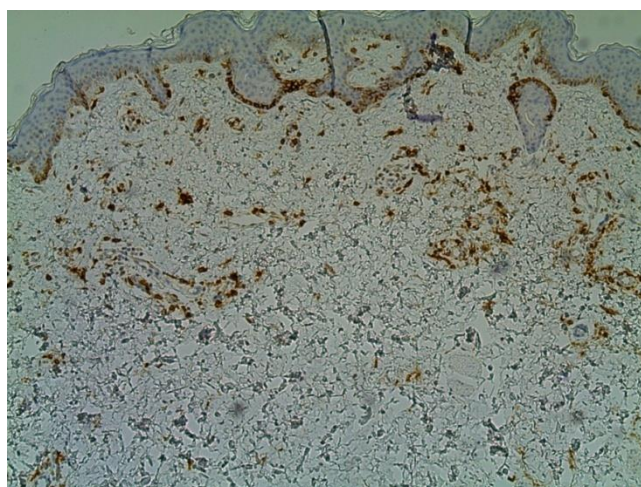


Рисунок 18 – Больной Б., 42 года (и/б № 2 453/2018), МВК. В дерме субэпидермально, а также периваскулярно большинство клеток инфильтрата с позитивным мембранным окрашиванием. Иммуноферментный метод. Реакция с антителом к CD117. Ув. x100.

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, медиана составила 90 (71; 95) %. При распространенности сыпи менее 80% от всей площади кожного покрова статистически чаще встречались психосоматические расстройства (головные боли и утомляемость) по сравнению с группой пациентов с поражением более 80% площади кожного покрова ($p=0,05$). Связи между распространенностью высыпаний и продолжительностью заболевания выявлено не было, что указывает на поражение большой площади кожного покрова изначально. В дальнейшем 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%; медиана 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 равен 3,33 (1,04; 10,71). Плотность высыпаний относительно друг друга 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 сыпи, что говорит о постепенном прогрессировании заболевания.

Средний и максимальный диаметр элементов – неспецифичные и высоко варьируемые показатели. Общие характеристики сыпи представлены в Таблице 16. Однако следует отметить, что максимальный диаметр очагов коррелировал с выявлением гепато- и/или спленомегалии ($5,5 \pm 1$ мм против 15 ± 5 мм; $p=0,04$).

Таблица 16 – Характеристики сыпи у больных мастоцитозом

Показатель	Медиана	Мин / макс значения	25; 74% процентиля
Распространенность, %	90	20/100	71; 95
Плотность расположения, %	25	1/97	10; 47,5
Средний d, мм	3,5	2/6	3; 4
Максимальный d, мм	5	3/60	4; 7

Из 30 больных 12 пациентов прошли полное обследование, включающее трепанобиопсию, в результате чего у двоих диагностирован КМ, а у 10 (83%) – СМ. Среди больных с системным процессом у 4 – ИСМ, троих – ТСМ и еще троих – АСМ (Рисунок 19). Остальным 18 пациентам поставлен диагноз МВК.

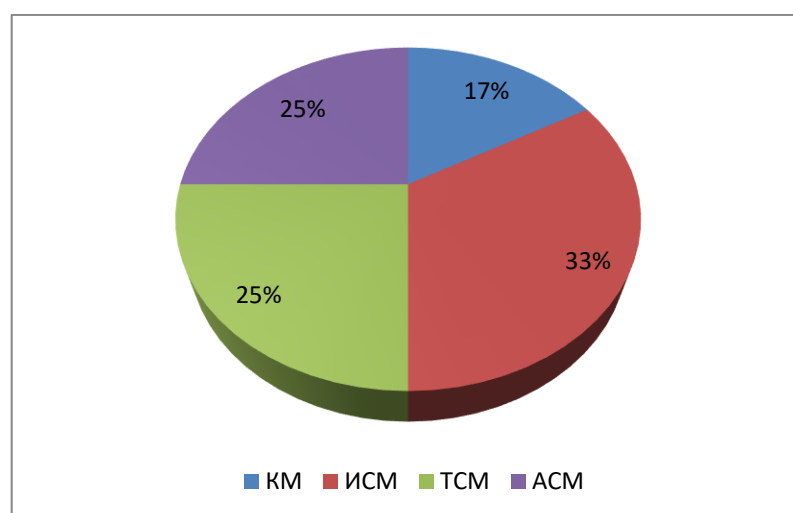


Рисунок 19 – Распределение больных по подтипам мастоцитоза

Таким образом, среди больных мастоцитозом преобладала клиническая форма ИСМ (33% случаев), что соответствует данным многочисленных исследований [16, 19, 24, 291].

Выявлена прямая статистически значимая корреляция между возрастом больного и подтипом мастоцитоза ($p < 0,04$).

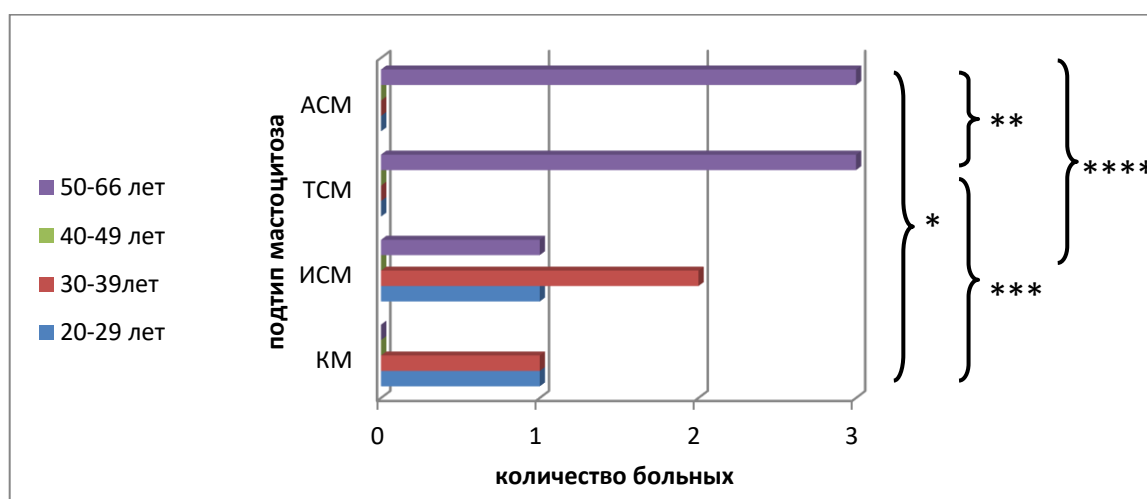


Рисунок 20 – Распределение больных по возрасту и подтипу мастоцитоза:

* $p = 0,0002$; ** $p = 0,03$; *** $p = 0,006$; **** $p = 0,04$

Из Рисунок 20 следует, что пациенты старшей возрастной группы страдали более агрессивными формами мастоцитоза, а именно АСМ и ТСМ ($p < 0,04$).

Таблица 17 – Продолжительность заболевания у больных с разными подтипами мастоцитоза

Подтип	Среднее значение длительности мастоцитоза, год	Стандартное отклонение	Ошибка
КМ	3,5	3,5	2,5
ИСМ	11,25	4,8	2,4
ТСМ	15	6	3,6
АСМ	20	13	7,7
МВК	8,7	5	1

Из Таблицы 17 следует, что риск наличия АСМ выше при более длительном течении патологического процесса. Однако данные статистически не значимы.

Дебют патологического процесса при КМ и ИСМ установлен 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. Таким образом, при позднем дебюте или длительном течении заболевания выявлена тенденция к развитию более агрессивных форм мастоцитоза.

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 больным КМ и ИСМ. Следовательно, о тенденции к меньшей площади поражения при агрессивных формах мастоцитоза говорить нельзя. Данные клинической картины больных с разными подтипами мастоцитоза представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Данные клинической картины у больных с разными подтипами мастоцитоза

Признак / Подтип	Распространенность, %	Плотность, %	Средний d, мм	Максимальный d, мм
КМ	$83,5 \pm 6,5$	$22,5 \pm 12,5$	$3,5 \pm 0,5$	5 ± 0
ИСМ	$91 \pm 5,7$	$58 \pm 14,9$	$3,5 \pm 0,6$	$8,3 \pm 4$
ТСМ	$40,3 \pm 13,9$	$36,7 \pm 7,3$	$3,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,3$
АСМ	$72 \pm 10,6$	$73,3 \pm 21,7$	$4,7 \pm 0,9$	$23 \pm 9,6$

Таким образом, в ходе детального изучения связи клинической картины с подтипом мастоцитоза, корреляции между диаметром очагов (средним и максимальным), распространенностью, а также плотностью расположения высыпаний 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. Кроме того, достоверно более высокая интенсивность зуда выявлена у больных с 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%). Данные о частоте кожных и системных симптомов у больных мастоцитозом представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Частота кожных и системных симптомов у больных мастоцитозом

Симптомы, опосредованные медиаторам ТК	Количество больных, n (%)
Кожные симптомы (зуд)	23 (77%)
Системные симптомы:	22 (73%)
• Психосоматические расстройства (ПР): головная боль и/или утомляемость	20 (67%)
• Симптомы, обусловленные поражением костей (КС): боли в мышцах или суставах	12 (40%)
• Симптомы, обусловленные поражением желудочно-кишечного тракта (ЖС):	10 (33%)
○ Боли в эпигастрии	4 (13%)
○ Тошнота	3 (10%)
○ Диарея	5 (17%)

У трети больных выявлены все системные симптомы, опосредованные воздействием медиаторов ТК на различные внутренние органы (Рисунок 21).

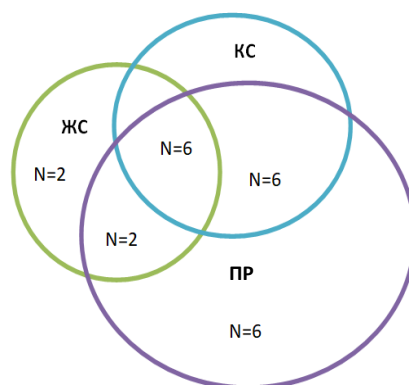


Рисунок 21 – Распределение системных симптомов среди всех больных мастоцитозом

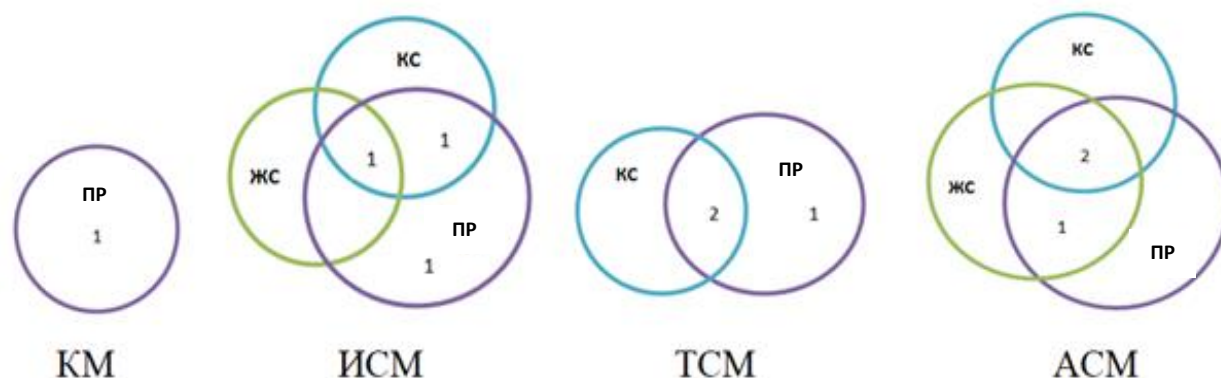


Рисунок 22 – Распределение системных симптомов среди больных разными подтипами мастоцитоза

Из Рисунка 22 видно, что только у одного больного КМ есть указания на наличие системных симптомов, а именно, психосоматических расстройств. Присутствует прямая корреляция между интенсивностью психосоматических расстройств, костных симптомов и подтипом мастоцитоза (от наиболее благоприятного КМ к самому агрессивному АСМ). Однако данные статистически не значимы. Связи между симптомами, опосредованными поражением ЖКТ (боль в эпигастрии, тошнота), и агрессивностью процесса отмечено не было. Можно предположить, что симптомы поражения ЖКТ в первую очередь обусловлены сопутствующей патологией ЖКТ, а не основным заболеванием.

При распространенности сыпи более 80% от общей площади поверхности кожи статистически реже диагностированы психосоматические расстройства ($p=0,05$).

Также, у больных с системными симптомами выявлена большая плотность расположения высыпаний ($16,12 \pm 4,31\%$ к $40,64 \pm 6,97\%$; $p=0,05$).

Аллергические реакции и лекарственная непереносимость выявлены у 3 (10%) и 7 (23%) больных соответственно, что сравнимо с общей популяцией [292-294]. Статистически чаще (67% против 33%; $p=0,02$) лекарственная непереносимость (НПВП – 57% случаев, хинолины – 14%, лидокаин – 14%, пенициллины – 14%), отмечалась при длительности заболевания ≥ 15 лет. Непереносимость лекарственных препаратов проявлялась в виде появления волдырей (Рисунок 23), головной боли, тошноты и/или диареи.



Рисунок 23 – Пациент Т., 40 лет (и/б № 1763/2018), МВК. Появление уртикарий на месте первичных высыпаний в области внутренней поверхности предплечья на фоне приема хинолинов

Приступы анафилаксии в анамнезе выявлены у 4 (14%) из 30 больных, что значительно выше средних показателей распространенности в общей популяции, варьирующихся от 0,3 до 5,1% [295]. Кроме того, эпизоды анафилаксии статистически чаще встречались у больных без психосоматических расстройств (40% против 0%; $p=0,008$). Полученные результаты, возможно, связаны с субъективной оценкой больного 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. Из Таблицы 20 следует, что 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 иммуногистохимические признаки СМ в слизистой оболочке 12-перстной кишки.

Таблица 20 – Сопутствующие заболевания у больных мастоцитозом

Заболевания	Количество больных, n(%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	10 (33)
Заболевания опорно-двигательной системы	7 (23)
Эндокринные заболевания	7 (23)
Аутоиммунные заболевания*	5 (17)
Заболевания органов дыхания	3 (10)
Заболевания мочеполовой системы	3 (10)
Анемия	1 (3)
Заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия)	1 (3)
Заболевания нервной системы (абсансная эпилепсия)	1 (3)

*включают витилиго и крапивницу, аутоиммунный тиреоидит вынесен в группу эндокринологических заболеваний

В Таблице 21 перечислены все заболевания ЖКТ и частота их встречаемости у больных мастоцитозом.

Таблица 21 – Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных мастоцитозом

Заболевание	Количество больных, n (%)
Хронический гастрит	7 (70)
Хронический холецистит	3 (30)
Хронический бульбит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	по 2 случая
Хронический дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, хронический панкреатит, гемангиома печени, гастроинтестинальная стромальная опухоль, гепатит С (носительство)	по 1 случаю

Таким образом, среди заболеваний ЖКТ наиболее часто диагностирован хронический гастрит, что соответствует общей популяции.

У 7 (23%) больных были диагностированы заболевания опорно-двигательной системы. Из них 3 страдали АСМ, 3 – МВК, один – ТСМ. Были выявлены признаки остеопороза, остеоартроза тазобедренных суставов или остеохондроза. Преимущественно были поражены тазобедренные суставы, поясничный отдел позвоночника и бедренные кости. Данные изменения костной ткани, вероятнее всего, обусловлены основным заболеванием и чаще встречались у больных с 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 системы. У 7 больных присутствовали эндокринопатии, включая патологию щитовидной железы в 5 случаях (аутоиммунный тиреодит – двое больных, узловой зоб – трое больных), нарушение толерантности к глюкозе в сочетании с диффузными изменениями щитовидной железы в одном случае и сахарный диабет II-го типа совместно с многоузловым эутиреоидным зобом у одного больного.

У пяти больных наблюдались аутоиммунные заболевания: крапивница – у троих пациентов и витилиго – у двоих (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Пациент Н., 24 года (и/б № 3228/2015), сочетание МК и витилиго. Высыпания на коже разгибательных поверхностей нижних конечностей (а) и области правого локтевого сустава (б).

На третьем месте по частоте наблюдались патология мочеполовой системы (миома матки, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит) и заболевания органов дыхания (хронический тонзиллит, бронхиальная астма).

Заболевания сердечно-сосудистой, нервной системы, а также анемию диагностированы в единичных случаях.

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 выявлено не было;
- постепенное увеличение плотности расположения высыпаний может указывать на прогрессирование процесса ($p < 0,05$);
- все больные кожным мастоцитозом отмечали отсутствие зуда, в отличие от пациентов с системным мастоцитозом ($p < 0,05$);
- 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 системности мастоцитоза.

3.2. Результаты цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследования костного мозга

Костный мозг был исследован у 13 (43%) из 30 больных. Комплексному исследованию костного мозга, включая трепанобиопсию, подверглись 12 (40%) из 30 больных мастоцитозом. У одного пациента проведена только стеральная пункция с последующим цитологическим исследованием аспирата. Следовательно, только у 12 пациентов возможна точная верификация критериев СМ для постановки окончательного диагноза. Остальным 18 больным был поставлен диагноз МВК.

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 веренообразной или полигональной светлой цитоплазмой (Рисунок 25-26).

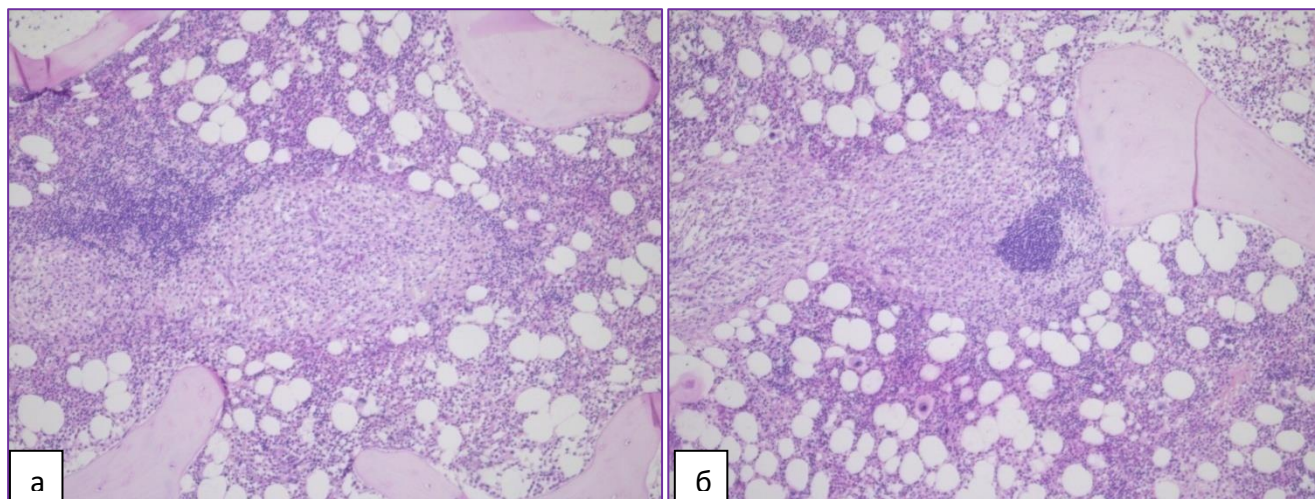


Рисунок 25 – Пациент Л., 32 года (и/б № 1655/2016), ИСМ. Трепанобиоптат костного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.: (а) среди элементов миелопоэза межтрабекулярно расположены крупные скопления среднего размера клеток с вытянутыми и округло-овальными ядрами с умеренно выраженной веренообразной или полигональной светлой цитоплазмой; (б) среди элементов миелопоэза межтрабекулярно расположены крупные скопления среднего размера клеток с вытянутыми и округло-овальными ядрами с умеренно выраженной веретенообразной или полигональной светлой цитоплазмой, одно из них – с «муфтообразным» расположением вокруг лимфоидного очажка.

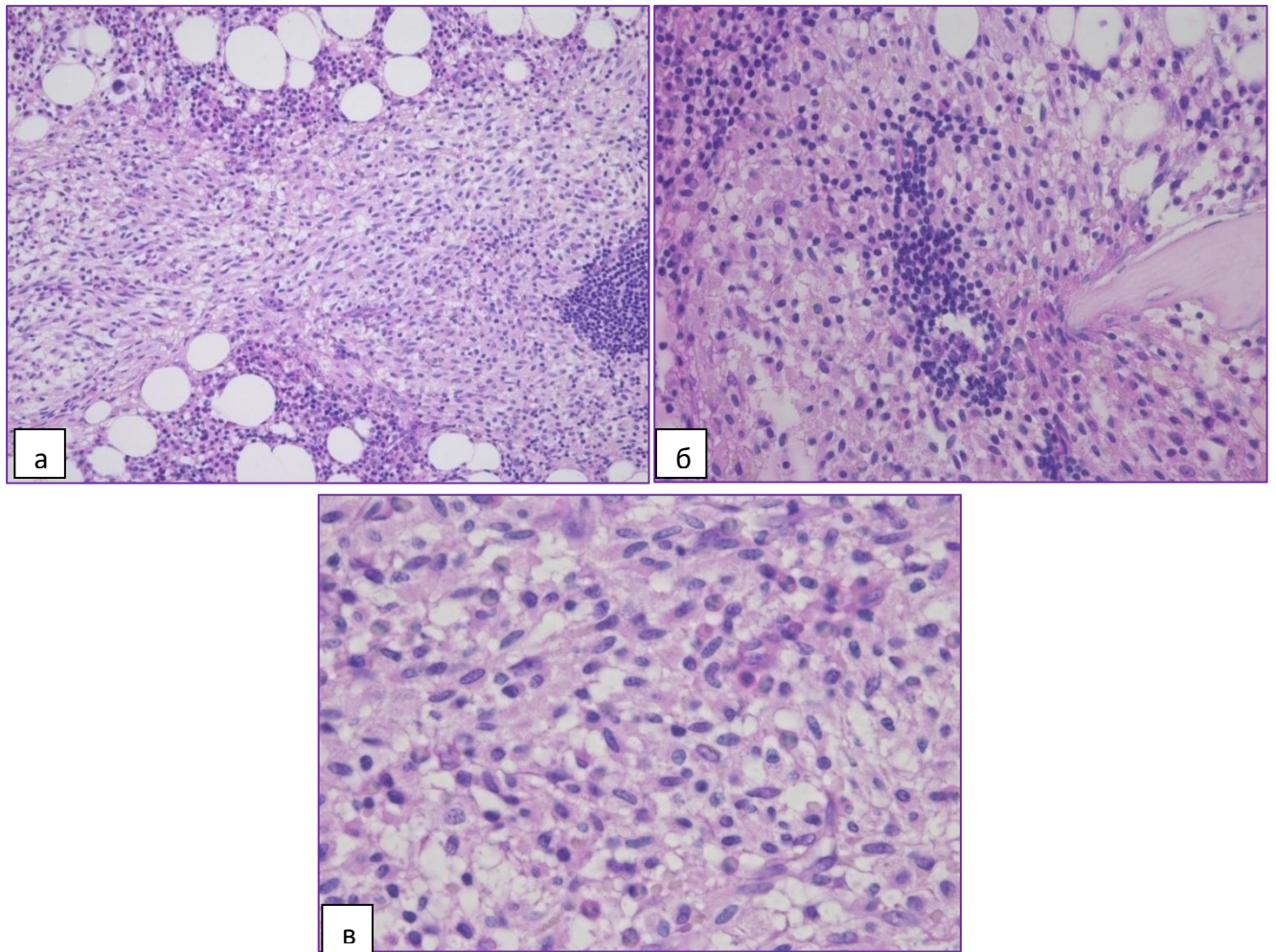


Рисунок 26 – Та же больная. Трепанобиоптат костного мозга. Среди элементов миелопоэза межатрабекулярно расположено крупное скопление среднего размера клеток с вытянутыми и округло-овальными ядрами с умеренно выраженной веретенообразной или полигональной светлой/слабо эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином: (а) Ув. x200; (б) Ув. x400; (в) видны отдельные эозинофильные гранулоциты. Ув. x630.

При окраске по Романовскому-Гимзе в пурпурно-красный цвет окрашивались метакромные гранулы, свойственные ТК, что позволяло идентифицировать мастоциты (Рисунок 27).

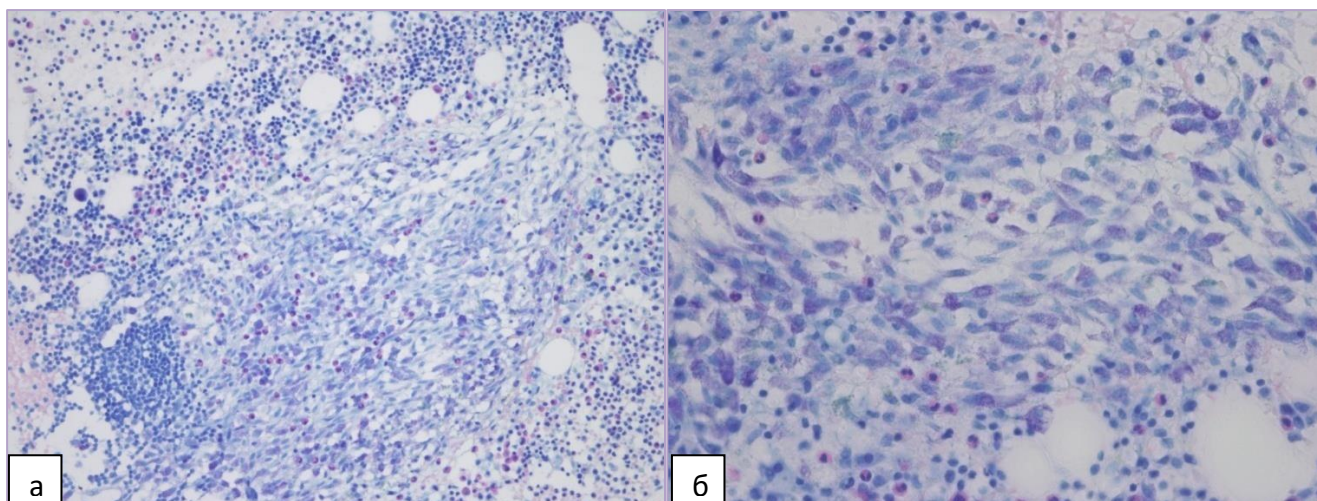


Рисунок 27 – Пациент Л., 32 года (и/б № 1655/2016), ИСМ. Трепанобиоптат костного мозга. Среди элементов миелопоэза междатрабекулярно расположено крупное скопление среднего размера клеток с вытянутыми и округло-овальными ядрами с умеренно выраженной веретенообразной или полигональной цитоплазмой, в цитоплазме части клеток – мелкозернистая фиолетовая зернистость (гипогранулярные атипичные мастоциты). Видны рассеянные эозинофильные гранулоциты. Окраска по Гимзе: (а) Ув. x200; (б) Ув. x400.

В отдельных случаях (5 из 12 больных), учитывая наличие большого количества измененных ТК с характерной для них агранулированной структурой, проводилось иммуногистохимическое исследование с реакцией к специфическим антигенам ТК, а именно с-KIT (CD117) (Рисунок 28) и/или триптазе (Рисунок 29), для идентификации мастоцитов.

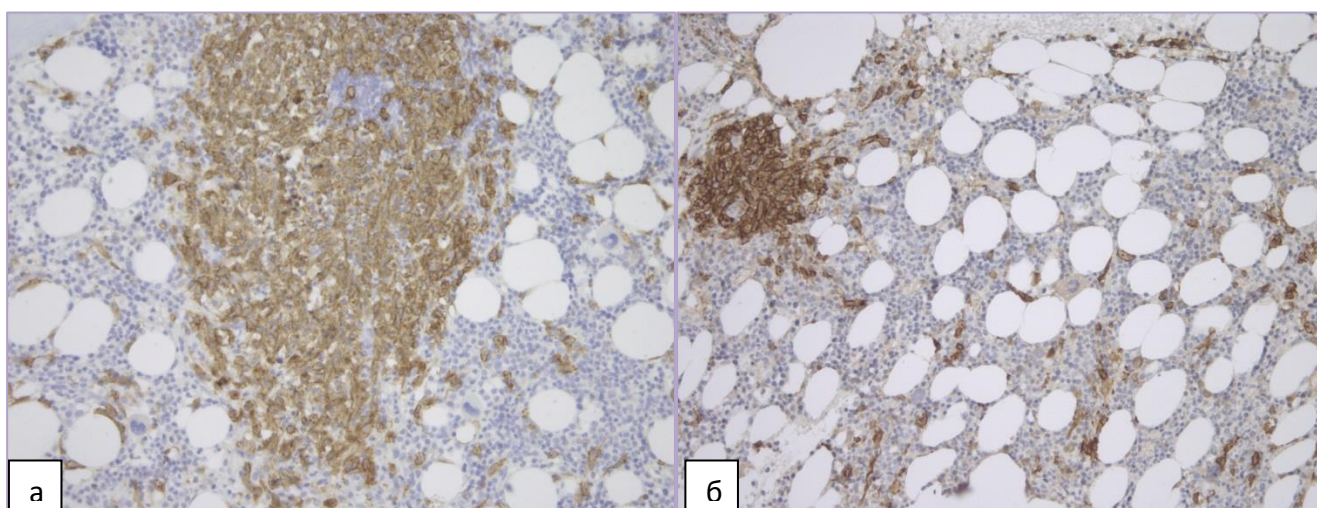


Рисунок 28 – (а) Пациент Л., 32 года (и/б № 1655/2016), ИСМ. (б) Пациент Р., 29 лет (и/б № 1598/2017), ИСМ. Трепанобиоптат костного мозга. Среди элементов миелопоэза определяется интерстициально-крупноочаговая инфильтрация из вытянутых/веретенообразных клеток, экспрессирующих CD117. Иммуноферментный метод. Реакция с антителом к CD117. Ув. x200.

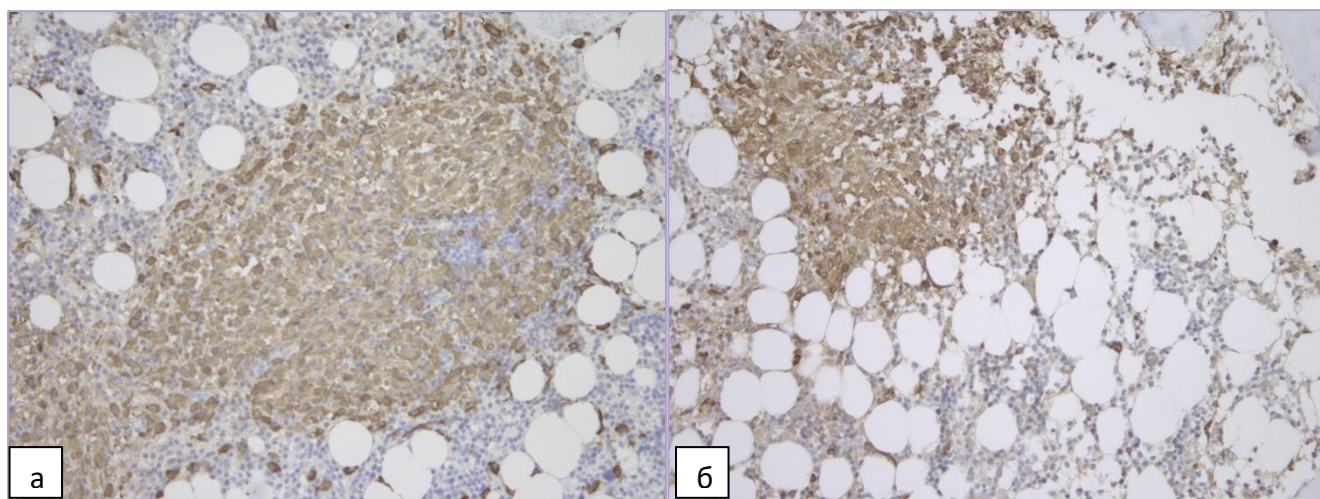


Рисунок 29 – (а) Пациент Л., 32 года (и/б № 1655/2016), ИСМ. (б) Пациент Р., 29 лет (и/б № 1598/2017), ИСМ. Трепанобиоптат костного мозга. Среди элементов миелопоэза определяется интерстициально-крупноочаговая инфильтрация из вытянутых/веретенообразных клеток, экспрессирующих tryptase. Иммуноферментный метод. Реакция с антителом к tryptase. Ув. x200.

Атипичные ТК в трепанобиоптате были определены при помощи окраски по Гимзе с увеличением x200 или x400 (Рисунок 27). При микроскопическом исследовании трепанобиоптата и цитологическом исследовании аспирата костного мозга неопластические ТК были выявлены в 10 (83%) из 12 случаев. При данных методах исследования визуализировались 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.

У двух из 12 больных при исследовании трепанобиоптата морфологических признаков мастоцитоза выявлено не было. В связи с полученными данными был поставлен окончательный диагноз КМ (Рисунок 30).

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.

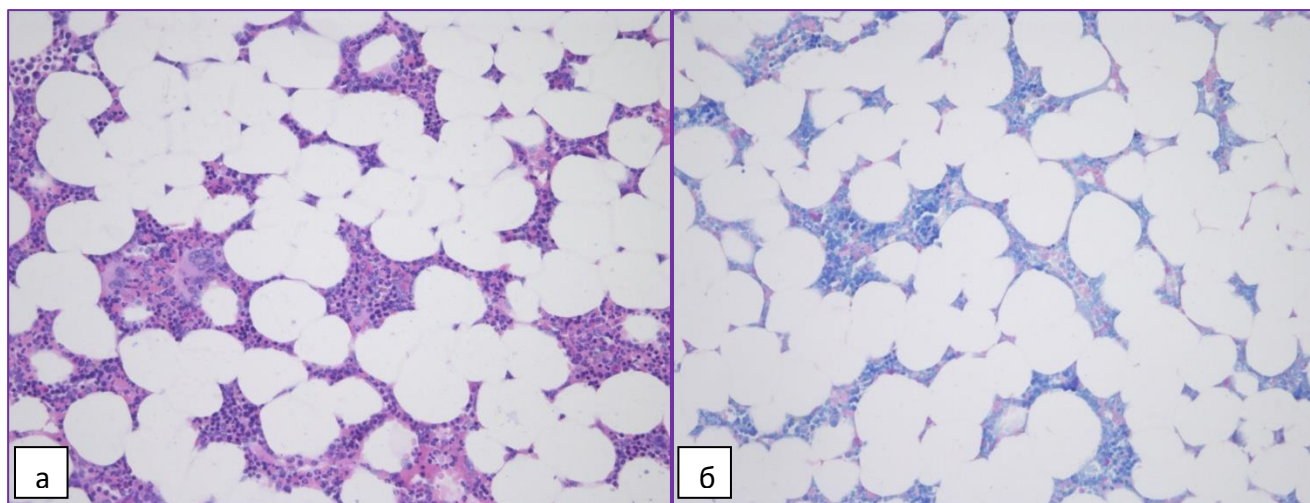


Рисунок 30 – Пациент С., 31 год (и/б № 3071/2016), КМ. Трепанобиоптат костного мозга. Умеренная гипоплазия кроветворной ткани (относительно возрастной нормы). Морфологического субстрата системного мастоцитоза не обнаружено. (а) Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200; (б) Окраска по Гимзе. Ув. х200.

При помощи иммуноферментного анализа экспрессия CD25 выявлена в 3 (75%) из 4 случаев (Рисунок 31), а CD2 – в 3 (100%) из 3 случаев (Рисунок 32). Полученные результаты подтверждают наличие системного процесса. 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 индолентной формы СМ.

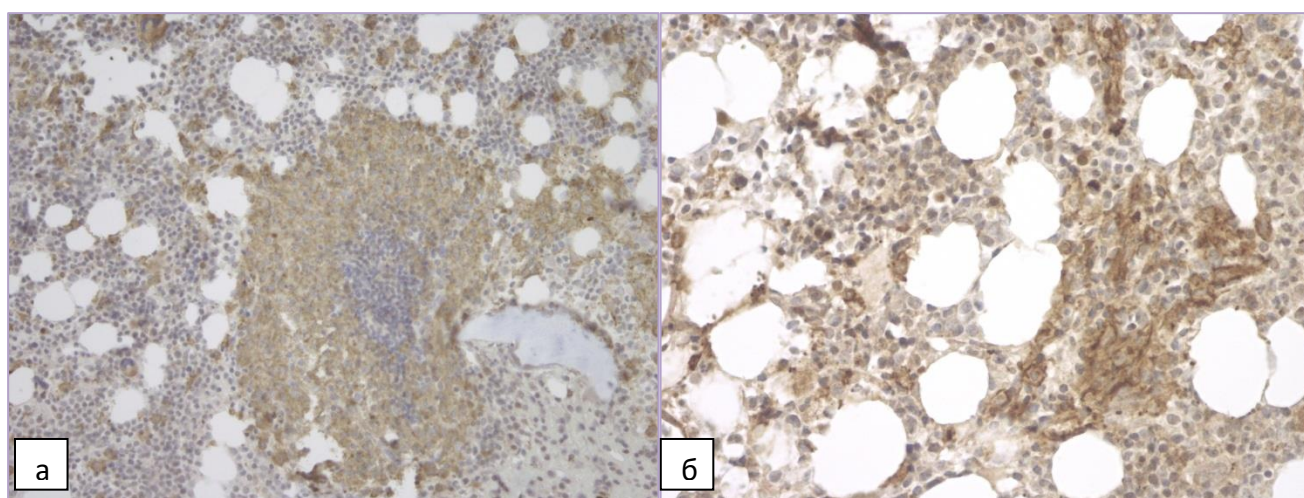


Рисунок 31 – (а) Пациент Л., 32 года (и/б № 1655/2016), ИСМ. (б) Пациент Р., 29 лет (и/б № 1598/2017), ИСМ. Трепанобиоптат костного мозга. Среди элементов миелопоэза определяется интерстициально-крупноочаговая инфильтрация из вытянутых/веретенообразных клеток, экспрессирующих CD25. Иммуноферментный метод. Реакция с антителом к CD25. Ув. х200.

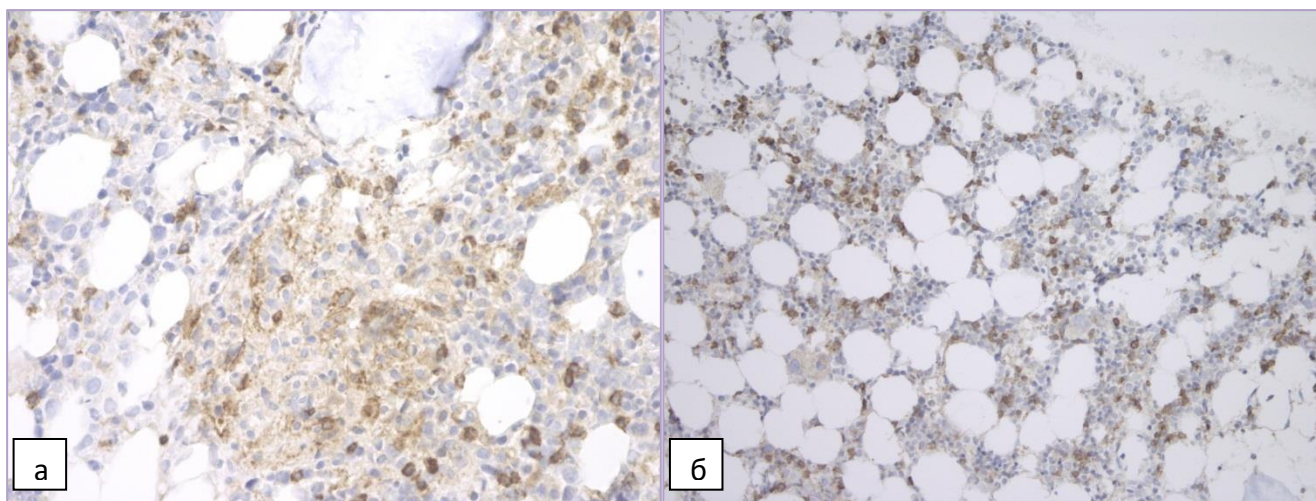


Рисунок 32 – Пациент Р., 29 лет (и/б № 1598/2017), ИСМ. Трепанобиоптат костного мозга. Среди элементов миелопоэза определяются (а) скопление клеток, экспрессирующих CD2 и (б) неопластические тучные клетки, экспрессирующие CD2. Иммуноферментный метод. Реакция с антителом к CD2. Ув. x200.

Таким образом,

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

3.3. 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, медиана 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. Следует отметить, что очень высокий уровень триптазы (>200 нг/мл), являющийся одним из «В»-критериев, не был выявлен ни у одного больного.

Отмечалась статистически значимая корреляция между уровнем триптазы и подтипом заболевания, наличием психосоматических расстройств, костных и желудочных симптомов, поражением органов брюшной полости, а также длительностью заболевания (Рисунок 33-36).

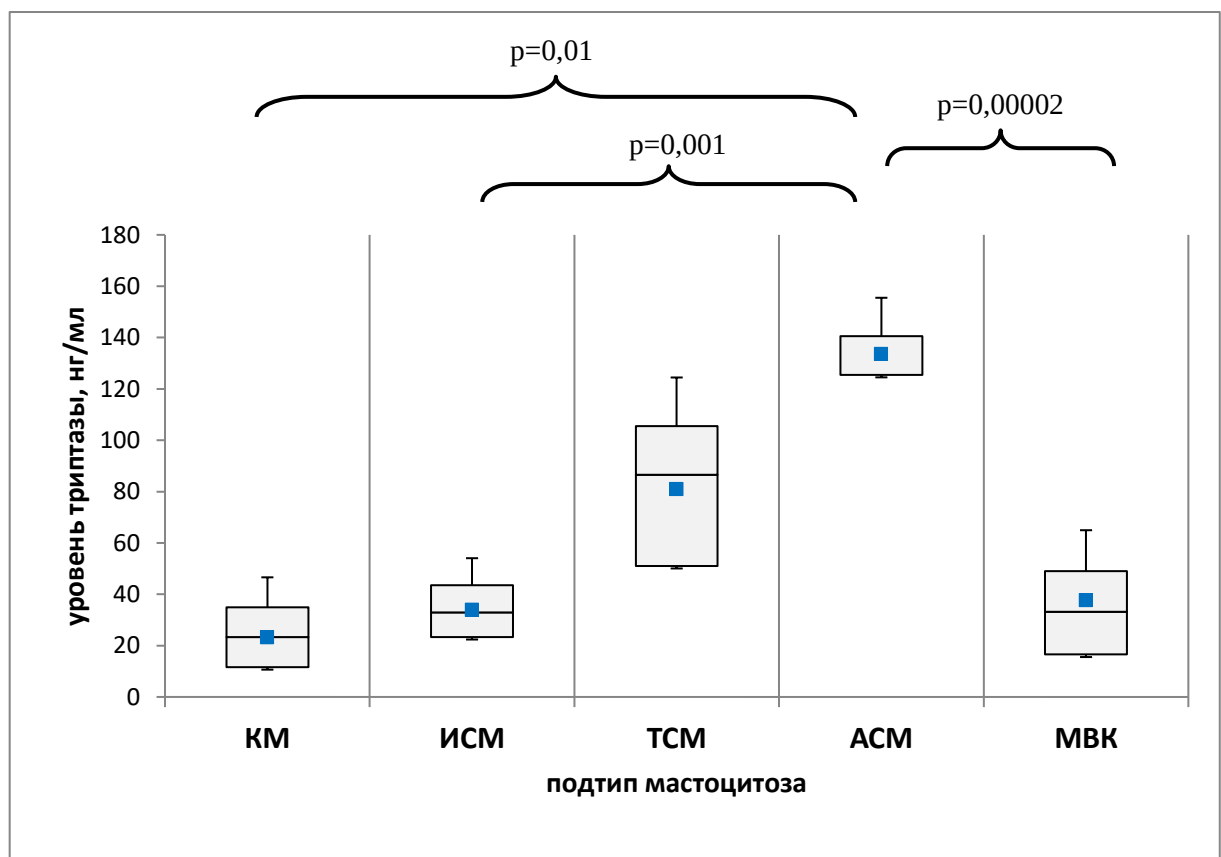


Рисунок 33 – Уровень триптазы при разных подтипах мастоцитоза

Из Рисунка 33 видно, что у больных с КМ и ИСМ уровень триптазы 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.

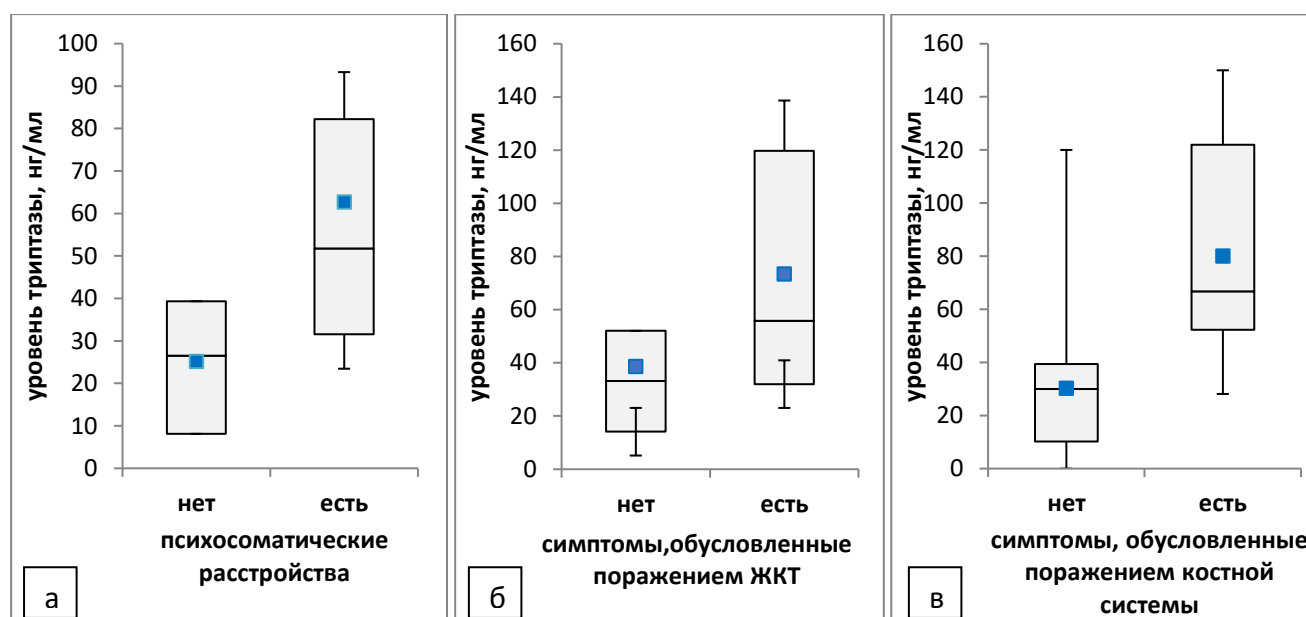


Рисунок 34 – Уровень триптазы относительно наличия а) психосоматических расстройств ($p=0,02$); б) желудочно-кишечных симптомов ($p=0,03$) и в) симптомов, обусловленных поражением костной системы ($p=0,05$)

Как следует из Рисунка 34 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 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.

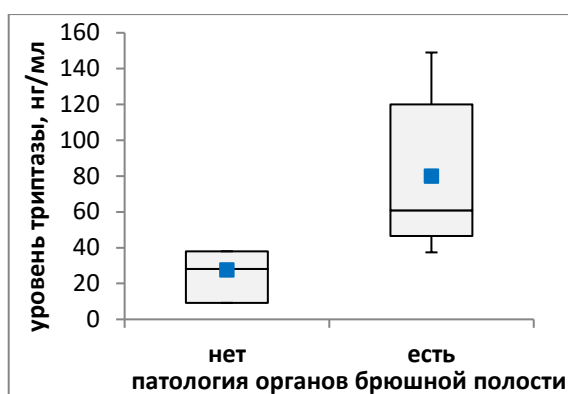


Рисунок 35 – Уровень триптазы относительно наличия патологии органов брюшной полости ($p=0,0002$)

Из Рисунка 35 следует, что 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 отмечено, что уровень триптазы возрастает при длительном течении заболевания (более 15 лет), что может указывать на возможное прогрессирование заболевания (Рисунок 36).

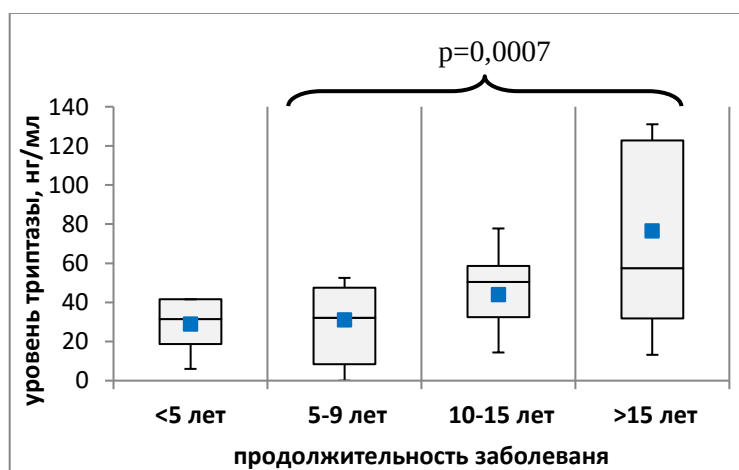


Рисунок 36 – Уровень триптазы относительно длительности заболевания

Следует отметить, что признаки системного процесса были выявлены у одного больного с уровнем триптазы <20 нг/мл. Однако в одном из двух случаев с кожной формой уровень триптазы составил >20 нг/мл.

Таким образом,

- у 77% больных уровень сывороточной триптазы превышал 20 нг/мл, что соответствует малому критерию системного процесса и указывает на высокую вероятность развития симптомов системного мастоцитоза;
- 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.

3.4. 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 с ТСМ также наблюдалась тенденция к нейтропении. Двое больных продемонстрировали ускорение СОЭ до 60 мм/ч.

У 3 больных выявлена эозинофилия (один – ТСМ, двое – АСМ). Следует также отметить, что 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, составляя $2,4 \pm 0,3$ % и $5,5 \pm 1,7$ % ($p=0,05$). Эти данные представлены на Рисунке 37.

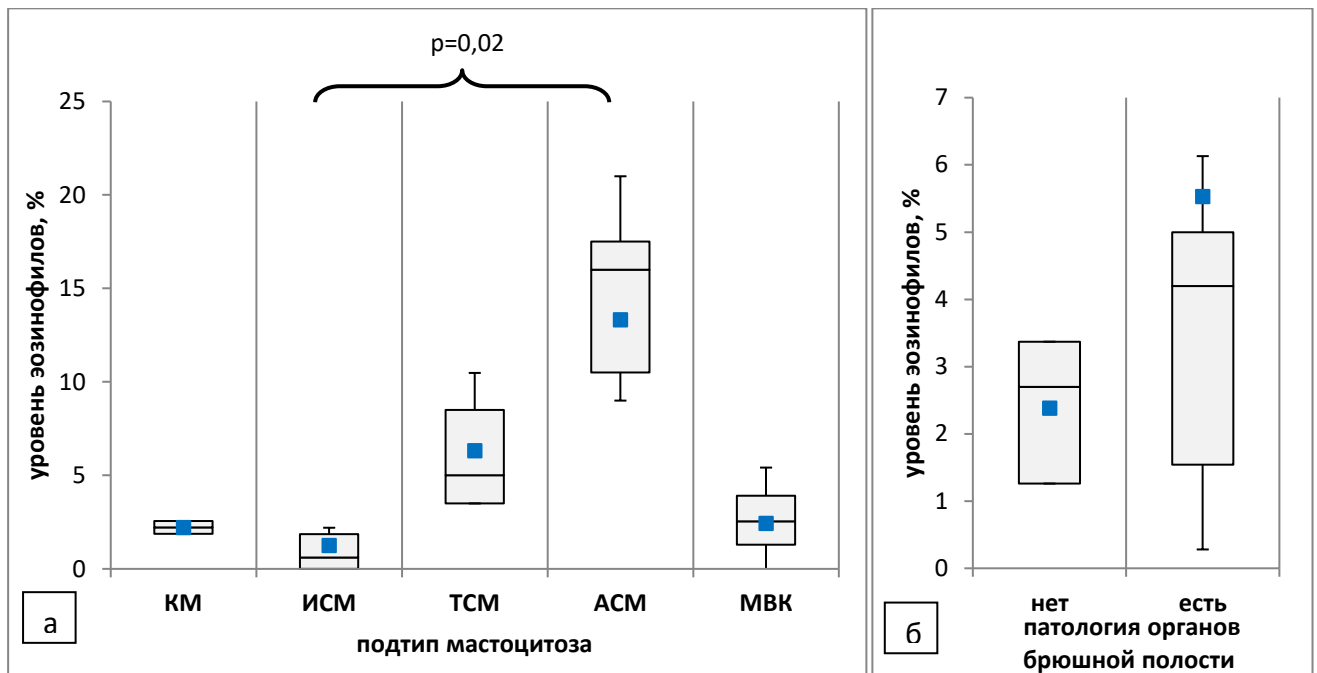


Рисунок 37 – Уровень эозинофилов относительно а) подтипа мастоцитоза и б) наличия патологии органов брюшной полости ($p=0,05$)

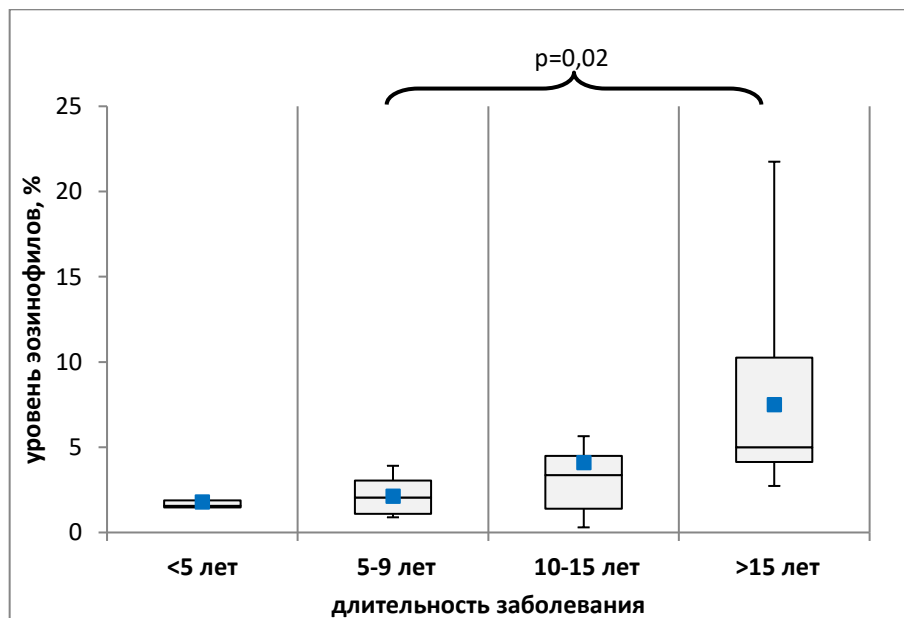


Рисунок 38 – Уровень эозинофилов относительно продолжительности заболевания

Из Рисунка 38 следует, что с увеличением продолжительности заболевания отмечался рост показателей уровня эозинофилов, что также можно рассматривать в качестве критерия прогрессирования заболевания. Уровень эозинофилов $1,8 \pm 0,3$ %; $2,1 \pm 0,4$ %; $4,1 \pm 1,6$ %; $7,5 \pm 2,8$ % диагностирован при длительности заболевания <5, 5-9, 10-14, ≥ 15 лет, соответственно. В группах ≥ 15 лет и 5-9 лет отмечались статистически значимые различия ($p=0,02$).

Согласно критериями ВОЗ 2016г., к «В»-признакам относятся: $>30\%$ ТК в КМ и/или уровень триптазы крови >200 нг/мл; признаки дисплазии или миелопролиферации не тучных клеток, однако недостаточные 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 отсутствии «С»-признаков у 3 больных был поставлен диагноз ТСМ. У всех больных отмечены 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 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 тучных клеток; 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 с ТСМ и АСМ была выявлена гепато- и/или спленомегалия. Спленомегалия выявлена в 83%, а гепатомегалия в 67% случаев. При

диагностировании КМ или ИСМ, напротив, органомегалии отмечено не было. Однако у двух из 6 больных выявлены диффузные изменения печени.

У всех больных с АСМ диагностирована гепатоспленомегалия. В одном случае – признаки асцита, что указывает на нарушение работы печени, несмотря на нормальные показатели трансаминаз в крови. Выраженных изменений в работе селезенки ни у кого выявлено не было (значительного изменения в общем анализе крови нет). 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 в данном случае.

Из 18 больных МВК у 5 (28%) – изменения органов брюшной полости: в одном случае выявлена гепатомегалия, в 4 – диффузные изменения печени. В двух из 5 случаев диффузные изменения вероятнее всего обусловлены сопутствующей патологией (гепатит С, гемангиома печени). У оставшихся троих больных можно заподозрить системное поражение вследствие инфильтрации ТК. Из Рисунка 39 видно, что уровень триптазы в группе больных МВК с патологией органов брюшной полости был выше, по сравнению с группой больных без патологии, и составлял 64 ± 38 нг/мл и 30 ± 20 нг/мл. Данное наблюдение может указывать на вероятность наличия СМ.

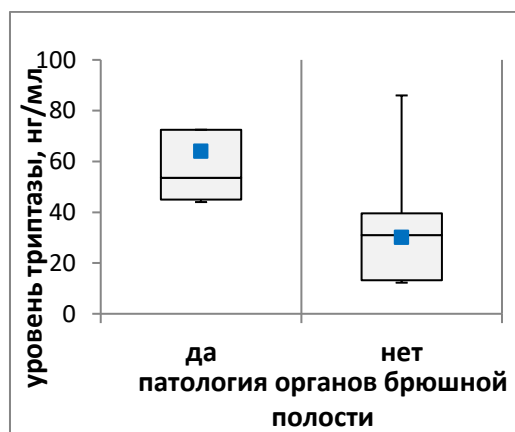


Рисунок 39 – Уровень триптазы у больных МВК относительно патологии органов брюшной полости

Таким образом,

- процентное содержания 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 $2,4 \pm 0,3$ %) ($p < 0,05$).

3.5. Результаты молекулярного исследования крови в диагностике мастоцитоза

У всех больных была исследована кровь на мутацию KIT D816V методом прямого секвенирования. Положительный результат получен у одного больного с 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 – МБК (Рисунок 40). Таким образом, чувствительность метода составила 83%. Доля мутантной фракции варьировала от 0,7% до 61%, медиана 10 (4,25; 26,75) %.

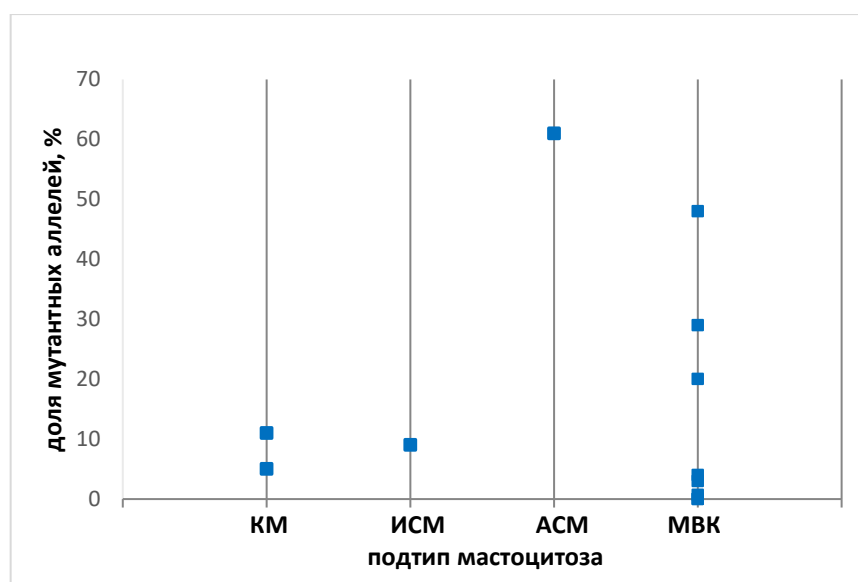


Рисунок 40 – Доля KIT D816V-мутантных аллелей относительно подтипа мастоцитоза

В группе пациентов с психосоматическими расстройствами доля мутантных аллелей статистически 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 двое больных с отрицательным результатом отмечали наличие психосоматических расстройств. У больных с выявленной патологией органов брюшной полости, наличием желудочно-кишечных симптомов, а также более плотной сыпью диагностирована тенденция к более высокому проценту KIT D816V-мутантных аллелей.

Корреляции между долей мутантных аллелей и уровнем триптазы не выявлено. 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 больных 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 больных с мутацией KIT D816V уровень триптазы был высокий (>20 нг/мл); доля мутантных аллелей варьировала от 4% до 61%, медиана 20 (9; 37). Данные представлены на рисунке 41.

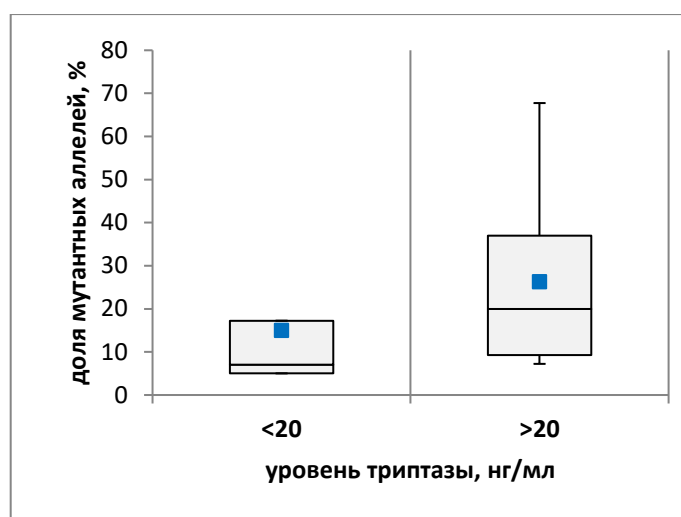


Рисунок 41 – Доля мутантных аллелей относительно уровня триптазы

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

Таким образом,

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

3.6. Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом

У всех больных системным мастоцитозом, в отличие от кожного мастоцитоза, было выявлено снижение качества жизни. Причем степень влияния заболевания коррелировала с его агрессивностью. Среднее значение по шкале DLQI составило 1 ± 0 , 5 ± 4 , 11 ± 4 и 18 ± 1 баллов при КМ, ИСМ, ТСМ и АСМ, соответственно. Таким образом, в ходе исследования было выявлено, что кожная форма заболевания не влияет на жизнь пациента; системная форма с минимальным вовлечением внутренних органов оказывает незначительное влияние на жизнь пациента; системная форма с поражением внутренних органов, при которой их работа не нарушена, оказывает умеренное влияние на жизнь пациента; и агрессивная форма СМ оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента. Значительных различий между средними показателями DLQI в двух группах (с сопутствующей патологией и без) отмечено не было (8 ± 2 против 5 ± 1). Больные были также разделены на 2 группы относительно распространенности высыпаний: $<80\%$ от всей площади поверхности кожи и $\geq 80\%$ от всей площади поверхности кожи. Среднее значение DLQI составило 7 ± 2 и 6 ± 1 , что указывает на отсутствие связи между степенью поражения кожного покрова и качеством жизни. Следовательно, качество жизни больных мастоцитозом в первую очередь опосредовано физическим состоянием больного, а не сопутствующей патологией и/или косметическим дефектом. Полученные результаты не противоречат данным литературы, согласно которым, большинство (более 70%) больных мастоцитозом, независимо от степени вовлечения кожи в патологический процесс, отмечает выраженное воздействие заболевания на качество их жизни (чрезвычайное в 40% случаев, умеренное в 35% случаев) [58, 59].

Психосоматические расстройства, включая головные боли и когнитивные расстройства, наиболее распространены и были выявлены у 20 из 30 больных мастоцитозом (67%). С помощью опросника BDI у 12 (40%) больных из 30 выявлены 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 с 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 и составлял 5 ± 2 и 13 ± 2 ($p = 0,03$), соответственно. Такая же связь была отмечена относительно симптомов, связанных с поражением ЖКТ и костно-мышечной системы. Однако, показатели статистически не значимы. 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 был равен 5 ± 1 ($p = 0,01$). Средний показатель BDI при поражении $\geq 80\%$ кожи – 10 ± 3 , при поражении $< 80\%$ – 12 ± 2 , что также указывает на отсутствии связи между уровнем депрессии и степенью вовлечения кожного покрова.

Таким образом,

- системная форма мастоцитоза оказывает значительное влияние на качество жизни больных;
- у большинства больных мастоцитозом психосоматические расстройства, часть из которых страдает депрессией, в том числе тяжелой степени;
- качество жизни и уровень депрессии в первую очередь опосредованы степенью поражения внутренних органов, а не наличием сопутствующей патологии или тяжестью поражения кожного покрова ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мастоцитоз – гетерогенное заболевание, при котором возможно поражение различных органов. Вовлечение кожи в патологический процесс у взрослых обусловлено инфильтрацией атипичными ТК и требует исключения системности заболевания, а именно ИСМ [15-17]. Согласно заключению консенсуса Европейского Сообщества по изучению мастоцитоза совместно с Американской Академией Аллергологии, Астмы и Иммунологии и Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии, для мастоцитоза взрослых характерно наличие высыпаний малого размера (до 5 мм в диаметре), округлых очертаний, красновато-коричневого цвета [10]. Клиническая картина при мономорфном варианте ППКМ идентична СМ, что делает дифференциальную диагностику степени поражения внутренних органов затруднительной. При прогрессировании процесса возможно слияние отдельных элементов в более крупные очаги. Однако регресс высыпаний был отмечен как при доброкачественных, так и злокачественных формах мастоцитоза, что также усложняет дифференциальную диагностику [296, 297].

Целью нашего исследования была разработка алгоритма обследования на основании клинических и лабораторных данных у взрослых больных с проявлениями мастоцитоза на коже.

В соответствии с заданной целью одной из задач являлось изучение связи клинико-anamnestических данных больных мастоцитоза со степенью поражения внутренних органов.

В исследование были включены 30 пациентов с различными формами мастоцитоза, 21 женщина (70%) и 9 мужчин (9%) старше 20 лет. Согласно данным литературы, заболеваемость мастоцитозом среди мужчин у женщин одинакова [54], тогда как в нашем исследовании преобладали женщины в соотношении 1:2. Полученные результаты исследования по гендерному признаку связаны, вероятно, с большей настороженностью женщин относительно своего внешнего

вида. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 35 лет. Только один больной страдал мастоцитозом с рождения. Во всех остальных случаях диагностирован поздний дебют (старше 11 лет), преимущественно в период с 21 до 30 лет (в 43%), что соответствует существующим эпидемиологическим данным для мастоцитоза взрослых [10]. Впервые отмечена высокая частота встречаемости более позднего дебюта заболевания (старше 40 лет), наблюдаемая у 30% больных. В данной группе больных статистически чаще диагностирована патология органов брюшной полости, 54% к 12% ($p=0,02$), что может являться прогностическим фактором агрессивности процесса. Однако выявленные изменения внутренних органов могут быть обусловлены сопутствующей патологией, риск которой выше в зрелом возрасте.

Практически у всех больных наблюдались распространенные высыпания, медиана 90 (71; 95) % от всей площади поверхности тела. Плотность расположения элементов была более вариабельна, от 1% до 97%, и прямо коррелировала с продолжительностью заболевания, наличием системных симптомов (в особенности костных) и уровнем триптазы ($p<0,05$). В ряде случаев сыпь сливалась, образуя очаги больших размеров. Крупные элементы с максимальным диаметром 15 ± 5 мм статистически чаще диагностированы при гепато- и/или спленомегалии ($p<0,05$).

По данным литературы, клиническая картина и прогноз заболевания напрямую зависит от подтипа мастоцитоза. При КМ и ИСМ продолжительность жизни сравнима с общей популяцией, а при агрессивных формах СМ значительно снижена [16]. У большинства больных МВК диагностирован ИСМ, однако риск прогрессирования в АСМ и СМ-АГЗ в разных источниках варьирует от 3 до 30% [298]. Следовательно, верификация диагноза необходима для оценки прогноза заболевания и дальнейшего объема обследования и решения вопроса о необходимости динамического наблюдения и соблюдения мер профилактики.

Психосоматические расстройства, включая головные боли, когнитивные расстройства и снижение памяти, наиболее распространены среди больных мастоцитозом и наблюдались у 67% больных, что соответствует данным

зарубежных коллег [299-301]. Часть пациентов страдали депрессией, в том числе тяжелой степени. Следовательно, больные мастоцитозом нуждаются в консультации и обследовании психиатра и невролога для подбора терапии.

У 40% больных мастоцитозом выявлены симптомы поражения костной системы (боли в костях и суставах, патологические переломы) аналогично данным других исследований [168, 302, 303]. У более половины больных с костными симптомами заболевания опорно-двигательной системы, такие как остеопороз, остеохондроз, остеоартроз и/или очаги остеолизиса, подтверждены инструментальными методами исследования.

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта встречались у 33% больных мастоцитозом, что также согласуется с данными литературы [304]. Выявлена прямая корреляция между интенсивностью симптомов (кожных, психосоматических, костных и желудочно-кишечных) и подтипом заболевания.

Таким образом, оценка наличия системных симптомов и их интенсивность необходимы для верификации диагноза. Полученные результаты подтверждают большое разнообразие клинических симптомов мастоцитоза и необходимость мультидисциплинарного подхода в обследовании и ведении данных пациентов.

Одной из задач исследования было оценить процентное соотношение изолированного кожного процесса у взрослых больных МВК в Российской популяции согласно критериям диагностики ВОЗ.

Для решения поставленной задачи диагноз мастоцитоза выставлялся на основании классификации ВОЗ 2016 года, согласно которой выделяют 7 различных подтипов мастоцитоза: кожный мастоцитоз (КМ); индолентный системный мастоцитоз (ИСМ); тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ); СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием не тучных клеток (СМ-АГЗ); агрессивный СМ (АСМ); лейкомия тучных клеток (ЛТК) и саркома тучных клеток (СТК) [13]. Пациентам, не прошедшим исследование костного мозга, был выставлен диагноз мастоцитоз в коже (МВК).

Согласно современным стандартам диагностики Европейского сообщества по исследованию мастоцитоза (ECNM) части больных (40%) была проведена

трепанобиопсия подвздошной кости для последующего обследования костного мозга с целью выявления признаков СМ [216]. В процессе верификации диагноза применялись критерии СМ, одобренные ВОЗ 2016г., а именно, наличие конгломератов ТК в костном мозге, атипия ТК, мутация KIT D816V в образцах крови, экспрессия CD2 и/или CD25 в костном мозге, уровень сывороточной триптазы >20 нг/мл.

Системный процесс был выявлен в 83% случаев, что согласуется с данными других исследований. В 90% случаев диагноз СМ был поставлен на основании одного главного в сочетании с одним малым критерием, а в 10% случаев – на основании 3 малых критериев. Следовательно, комплексное обследование костного мозга можно считать высокочувствительным методом диагностики.

У больных СМ уровень триптазы коррелирует со степенью инфильтрации внутренних органов ТК и может быть ассоциирован с прогрессированием заболевания [158, 222]. В процессе проводимого исследования было выявлено превышение уровня триптазы (>20 нг/мл) в 77% всех случаев и в 90% случаев СМ. Полученные результаты соответствуют малому критерию СМ. Однако в 10% случаев СМ уровень сывороточной триптазы оставался в пределах нормальных значений. Следует отметить, что в одном случае КМ, несмотря на отсутствие изменений в костном мозге, выявлялся высокий уровень триптазы. Таким образом, данный критерий имеет высокое диагностическое значение, но должен рассматриваться только в сочетании с результатами дополнительных исследований. Отмечалась статистически значимая корреляция между уровнем триптазы и подтипом заболевания, наличием психосоматических расстройств, костных и гастроинтестинальных симптомов, длительностью заболевания, а также поражением органов брюшной полости. Средний уровень триптазы при КМ и ИСМ значительно ниже по сравнению с АСМ и составил 23 ± 23 нг/мл и 34 ± 11 нг/мл по сравнению с 134 ± 9 нг/мл ($p=0,01$; $p=0,001$). В группах больных без психосоматических расстройств, гастроинтестинальных симптомов и признаков паренхиматозных органов брюшной полости (гепато- и/или спленомегалии) данный показатель также был ниже по сравнению с больными с наличием данных

симптомов и признаков и составил 25 ± 6 нг/мл, 39 ± 7 нг/мл и 28 ± 5 нг/мл по сравнению с 63 ± 10 нг/мл, 73 ± 16 нг/мл и 80 ± 13 нг/мл ($p=0,02$; $p=0,03$; $p=0,0002$). У более половины больных с уровнем триптазы более 30 нг/мл (в 52% случаев) выявлены костные симптомы ($p=0,05$). Полученные результаты подтверждают связь уровня триптазы со степенью поражения внутренних органов и риском развития системных симптомов. Таким образом, данный критерий может быть использован в диагностике системного процесса.

У части больных в рамках поставленной задачи было проведено молекулярно-генетическое исследование крови для выявления точечной мутации и уровня KIT D816V-мутантных аллелей с помощью количественного аллель-специфического ПЦР анализа (ASOqPCR). В ходе исследования мутация KIT D816V выявлена в 10 (двое больных КМ, один ИСМ, один АСМ и 6 МВК) из 12 случаев. Таким образом, чувствительность данного метода диагностики составила 83%. Интересно, что положительный результат был получен у всех больных КМ, что может указывать на более высокую чувствительность данного метода в диагностике системного процесса по сравнению с комплексным обследованием костного мозга и определением уровня триптазы. Количество мутантных аллелей варьировала от 0,7% до 61% и прямо коррелировала с подтипом мастоцитоза, наличием системных симптомов и патологии органов брюшной полости, что соответствует данным других исследователей [31, 32]. Следует отметить, что мутация была выявлена у всех больных с нормальным уровнем триптазы. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой чувствительности данного метода диагностики системного мастоцитоза по сравнению с исследованием уровня сывороточной триптазы крови. Нагрузка мутантными аллелями KIT D816V у этих больных составила от 0,7% до 48%, медиана 7,05 (5; 17) %. У больных с высоким уровнем триптазы доля мутантных аллелей варьировала от 4% до 61%, медиана 20 (9; 37). Таким образом, определение процента KIT D816V-мутантных аллелей в крови с помощью аллель-специфического количественного ПЦР-анализа несет высокую диагностическую и прогностическую ценность.

У всех больных была исследована кровь на мутацию KIT D816V методом прямого секвенирования. Положительный результат получен у одного больного ТСМ. Следовательно, чувствительность метода очень низкая и составила 3%. Таким образом, ASOqPCR анализ является более информативным методом, чем метод прямого секвенирования.

Точечная мутация KIT D816V является не только важным диагностическим показателем СМ, но и молекулярной мишенью для современной таргетной терапии мастоцитоза. Кроме того, KIT D816V опосредует устойчивость к ряду ингибиторов тирозинкиназ, таких как иматиниб и мазитиниб. Таким образом, молекулярно-биологическое обследование больных мастоцитозом необходимо не только с диагностической целью, но и для выявления молекулярной мишени для таргетной фармакотерапии и прогнозирования ее эффективности.

Согласно данным литературы эозинофилия крови при СМ имеет высокую клиническую и прогностическую значимость [24, 305]. У больных СМ с эозинофилией продолжительность жизни и периодов ремиссии оказалась значительно ниже по сравнению с пациентами без эозинофилии [305]. Эозинофилия крови диагностирована в 3 случаях СМ (один – ТСМ, два – АСМ). В процессе анализа полученных результатов исследования выявлена прямая корреляция между уровнем эозинофилов и подтипом заболевания, наличием патологии органов брюшной полости, а также длительностью процесса ($p < 0,05$). Средние значения процентного содержания эозинофилов при КМ, ИСМ, ТСМ и АСМ составляют $2,22 \pm 0,68$ %, $1,26 \pm 0,9$ %, $6,33 \pm 2,96$ % и $13,3 \pm 4,3$ %. Статистические различия отмечены у больных ИСМ относительно АСМ ($p = 0,02$). У больных с патологией органов брюшной полости уровень эозинофилов выше и составляет $5,5 \pm 1,7$ % по сравнению с $2,4 \pm 0,3$ % ($p = 0,05$). Следовательно, данный критерий может быть полезен для оценки степени вовлеченности внутренних органов в патологический процесс.

Таким образом, в результате комплексного обследования больных мастоцитозом выявлены предикторы системного процесса, которые могут быть использованы в качестве дополнения к обследованию костного мозга: поздний

дебют и/или длительное течение заболевания, высокая плотность сыпи и слияние отдельных элементов в более крупные очаги, наличие интенсивного зуда, симптомов поражения костной системы, нервной системы и желудочно-кишечного тракта, уровень триптазы более 20 нг/мл, мутация KIT D816V и нагрузка мутантными аллелями в крови, определяемая высокочувствительным методом ASOqPCR, патология органов брюшной полости и эозинофилия крови. Оценка перечисленных выше критериев у взрослых больных с МБК играет важную роль для определения подтипа мастоцитоза и дальнейшей тактики их обследования и ведения.

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 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 (Приложение Д).

5. Разработан алгоритм диагностики мастоцитоза у взрослых пациентов с поражением кожи, который может быть рекомендован для использования в клинической практике (Рисунок 42).

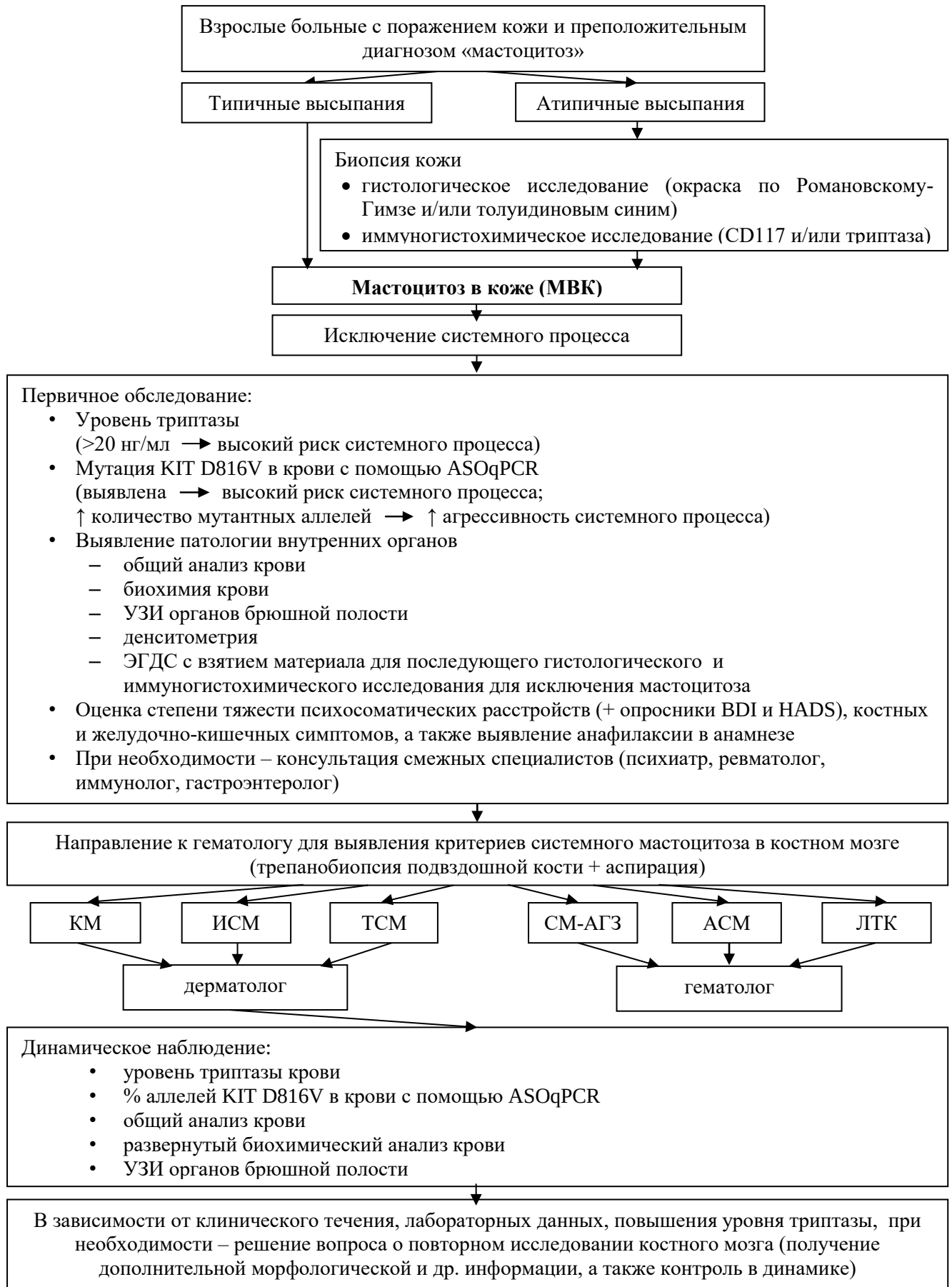


Рисунок 42 – Алгоритм диагностики взрослых больных мастоцитозом с поражением кожи

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2-CdA – кладрибин

5-HT – серотонин

ABD (ATP-binding domain) – АТФ-связывающий домен

AFIRMM (Association Française pour les Initiatives de Recherche sur le Mastocyte et les Mastocytoses) – Французская Ассоциация исследования мастоцитоза

АКТ – внутриклеточный фермент; член семейства протеинкиназ В

ASXL1 (additional sex combs like 1) – регулятор транскрипции

ASOqPCR – аллель-специфический количественный ПЦР анализ

BDI (Beck Depression Inventory) – шкала оценки депрессии Бека

bFGF (basic fibroblast growth factor) – основной фактор роста фибробластов

BTK – тирозинкиназа Брутона

CBL (Casitas B-lineage Lymphoma) – ген CBL

Ct – пороговый цикл

C/EBP (cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine-enhancer-bindingproteins) – CCAAT-связывающие белки

CXCL12 (chemokine (C-X-Cmotif) ligand 12) – хемокин 12 подсемейства CXC

c-fos – фактор транскрипции, член семейства FOS

CMA1 (chymase 1 protein) – химазы 1

Del – удаление

D816V – замена аминокислоты валин на аспарагиновую кислоту в кодоне 816

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

ECD (extracellular domain) – внеклеточный домен

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

Elf-1 (E74-like factor 1) – E74-подобный фактор

ETS (E26 transformation-specific) – фактор транскрипции E26

EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) – белок EZH2

FcεR1 – Fc-эпсилонный рецептор 1

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

FGF (Fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов

FIP1L1/PDGFR α – слияние генов FIP1L1 (factor interacting with PAPOLA and CPSF1/фактор взаимодействующий с PAPOLA и фактором специфичности разрезания и полиаденилирования) и PDGFR α (platelet-derived growth factor receptor α /рецептора тромбоцитарного фактора роста альфа)

GATA-1 – фактор транскрипции; член семейства GATA

GNNK (sequenceglycine-asparagine-asparagine-lysine) – глицин-аспарагин-аспарагин-лизин

GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

GTP - гуазинтрифосфат

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

HIF-1 α (hypoxia-induciblefactor 1-alpha) – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

HLH (helix-loop-helixmotif) – мотив типа «спираль-петля-спираль»

HMC-1 (human mast cell line 1) – ТК человека 1 типа

HUMARA (short for Human Androgen receptor assay) – исследование HUMARA

IDH2 (Isocitrate dehydrogenase 2) – изоцитрат дегидрогеназа 2

IDO – индоламин-2,3-диоксигеназы

IgE – иммуноглобулин E

IgG1 κ – иммуноглобулин G, субкласс 1, κ цепь

ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) – иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив

JAK (Janus kinase) – янус-киназа

JMD (juxtamembrane domain) – околосмембранный домен

Ki67 – индекс пролиферации

КАТ – кинуренинаминотрансфераза

KID (kinase insert domain) – киназная вставка

КМО – кинуренин-3-монооксигеназы

KRAS – протоонкоген, представитель семейства белков Ras

LAD2 (Laboratory of Allergic Diseases 2) – линия ТК

LT – лейкотриен

LTC $_4$ – лейкотриен C $_4$

LTD $_4$ – лейкотриен D $_4$

МАРК (mitogen-activated protein kinase) – митоген-активируемая протеинкиназа

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

miRNA – микроРибонуклеиновая кислота

MITF (Microphthalmia-associated transcription factor) – фактор транскрипции, связанный с микрофтальмом

MS4A2 (Membrane Spanning 4-Domains A2) – ген, кодирующий FcεRI

mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина

M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor) – колониестимулирующий фактор макрофагов

NGF – фактор роста нервов

NRAS – протоонкоген, представитель семейства белков RAS

NTPH – триптофангидроксилаза

PDGFRA/B (platelet-derived growth factor receptor alpha/beta) – рецептор Фактора роста тромбоцитов α/β

PAF (Platelet-activating factor) – фактор активации тромбоцитов

PK1 (Phosphoinositide-dependent kinase-1) – фосфоинозитид-зависимая киназа-1

PD-1 (Programmed death cell-1) – белок, отвечающий за запрограммированную гибель клеток

PD-L1 – лиганд PD-1

Pfam (protein family database) – база данных о белках

PfamB (protein family domains with unknown function) – база данных о белках с неизвестной функцией

PI3K – фосфоинозитид-3-киназа

PKC412 – мидостаурин

PRC (polycomb repressive complex) – polycomb репрессивный комплекс

PTD – домен фосфотрансферазы

PU.1 – фактор транскрипции; белок, кодируемый геном SPI1

PUVA (psoralen + ultraviolet A) – псорален + ультрафиолет А / ПУВА-терапия

RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) – лиганд, активирующий рецептор ядерного фактора каппа-В

RASGRP4 (RAS guanyl releasing protein 4) – RAS гуанил высвобождающий белок 4

REMA (Spanish Network on Mastocytosis) – испанское сообщество по мастоцитозу

seqPCR – метод прямого секвенирования ДНК

SCF (stem cell factor) – фактор стволовых клеток

SCL/Tal-1 (Stem cell leukemia/T-cell acute lymphocytic leukemia 1) – лейкоз стволовых клеток/острый лимфоцитарный лейкоз Т-клеток 1

SH2 (Src homology 2) – SH2-домен

siRNA – короткие интерферирующие РНК

SFRS2 (serine and arginine rich splicing factor 2) – богатый серином и аргинином фактор сплайсинга 2

SF3B1 (Splicing Factor 3b Subunit 1) – фактор сплайсинга 3b, субъединица 1

STAT (signal transducer and activator of transcription) – трансдуктор сигнала и активатор транскрипции

TE (transactivation element) – элемент трансактивации

TET2 (tet methylcytosine dioxygenase 2) – tet метилцитозиндиоксигеназа 2

TF – факторы транскрипции

TGF- β (transforming growth factor beta) – трансформирующий ростовой фактор бета

TK1 (tyrosine kinase domain 1) – тирозинкиназа 1

TK2 (tyrosine kinase domain 2) – тирозинкиназа 2

TMD (transmembrane domain) – трансмембранный домен

TNF (tumor necrosis factor) – ФНО- α / фактор некроза опухоли

TPSB2 (tryptase beta 2) – триптаза β 2

U2AF1 (U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1) – вспомогательный фактор U2

VEGF (Vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

Wt (wild type) – дикий тип

Y (TYR / tyrosin) – тирозин

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСМ – агрессивный системный мастоцитоз

АСМ-т – агрессивный системный мастоцитоз - трансформация в ЛТК

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ВД – высокодифференцированный

ВДСМ – высокодифференцированный системный мастоцитоз

ВСМ – вялотекущий системный мастоцитоз

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГИСТ – гастроинтестинальная стромальная опухоль

ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖС – симптомы, обусловленные поражением желудочно-кишечного тракта

ЗАТК – заболевание активации тучных клеток

ИЛ – интерлейкин

ИСМ – индолентный системный мастоцитоз

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

ИФ – интерферон

КМ – кожный мастоцитоз

КС – симптомы, обусловленные поражением костей

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТК – лейкемия тучных клеток

МВК – мастоцитоз в коже

мяРНП – малые ядерные рибонуклеопротеидные частицы

ПК – пигментная крапивница

ППКМ – пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз

ПР – психосоматические расстройства

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САТК – синдром активации тучных клеток

СМ – системный мастоцитоз

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

СМ-ЭОЗ – системный мастоцитоз с эозинофилией

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СТК – саркома тучных клеток

ТК – тучные клетки

ТКт – тучные клетки, содержащие триптазу

ТКтх – тучные клетки, содержащие триптазу и химазу

ТСМ – тлеющий системный мастоцитоз

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Теплюк Н.П., Пятилова П.М. Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 40-42.
2. Касимов Н. Клинико-морфологические особенности и разработка новых методов лечения макстоцитоза у детей и взрослых: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11, 14.00.15 / Касимов Нарзилозон. – Москва, 1986. – 15 с.
3. Кочергин Н.Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.10 / Кочергин Николай Георгиевич. – Москва, 2001. – 30 с.
4. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – Санкт-Петербург: Питер, 2001. – 240 с.
5. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Астапов Ю.Н., Иванцова Г.В. Ранняя диагностика и лечение депрессии в общей медицинской практике. – Киев: Гелариум-тест, 2003. – 40 с.
6. Akin C. Mastocytosis // Immunol Allergy Clin North Am. – 2014. – Т. 34, № 2. – С. xvii-xviii.
7. Valent P., Aberer E., Beham-Schmid C., Fellingner C., Fuchs W., Gleixner K. V., Greul R., Hadzijusufovic E., Hoermann G., Sperr W. R., Wimazal F., Wohrl S., Zahel B., Pehamberger H. Guidelines and diagnostic algorithm for patients with suspected systemic mastocytosis: a proposal of the Austrian competence network (AUCNM) // Am J Blood Res. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 174-80.
8. Horny H. P., Sotlar K., Valent P., Hartmann K. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell // Dtsch Arztebl Int. – 2008. – Т. 105, № 40. – С. 686-92.
9. Theoharides T. C., Valent P., Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders // N Engl J Med. – 2015. – Т. 373, № 19. – С. 1885-6.
10. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M. C., Alvarez-Twose I., Matito A., Broesby-Olsen S., Siebenhaar F., Lange M., Nidoszytko M., Castells M., Oude Elberink J. N. G., Bonadonna P., Zanotti R., Hornick J. L., Torrelo A., Grabbe J., Rabenhorst A., Nidoszytko B., Butterfield J. H., Gotlib J., Reiter A., Radia D., Hermine O., Sotlar K., George T. I., Kristensen T. K., Kluin-Nelemans H. C., Yavuz S., Hagglund H., Sperr W. R., Schwartz L. B., Triggiani M., Maurer M., Nilsson G., Horny H. P., Arock M., Orfao A., Metcalfe D. D., Akin C., Valent P. 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. – Т. 137, № 1. – С. 35-45.

11. Valent P. Biology, classification and treatment of human mastocytosis // *Wien Klin Wochenschr.* – 1996. – T. 108, № 13. – C. 385-97.
12. Arock M., Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives // *Expert Rev Hematol.* – 2010. – T. 3, № 4. – C. 497-516.
13. Valent P., Akin C., Metcalfe D. D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts // *Blood.* – 2017. – T. 129, № 11. – C. 1420-1427.
14. Akin C., Metcalfe D. D. Systemic mastocytosis // *Annu Rev Med.* – 2004. – T. 55. – C. 419-32.
15. Berezowska S., Flaig M. J., Rueff F., Walz C., Haferlach T., Krokowski M., Kerler R., Petat-Dutter K., Horny H. P., Sotlar K. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis // *Mod Pathol.* – 2014. – T. 27, № 1. – C. 19-29.
16. Lim K. H., Tefferi A., Lasho T. L., Finke C., Patnaik M., Butterfield J. H., McClure R. F., Li C. Y., Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors // *Blood.* – 2009. – T. 113, № 23. – C. 5727-36.
17. Lanternier F., Cohen-Akenine A., Palmerini F., Feger F., Yang Y., Zermati Y., Barete S., Sans B., Baude C., Ghez D., Suarez F., Delarue R., Casassus P., Bodemer C., Catteau A., Soppelsa F., Hanssens K., Arock M., Sobol H., Fraitag S., Canioni D., Moussy A., Launay J. M., Dubreuil P., Hermine O., Lortholary O. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset // *PLoS One.* – 2008. – T. 3, № 4. – C. e1906.
18. Lim K. H., Pardanani A., Butterfield J. H., Li C. Y., Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine // *Am J Hematol.* – 2009. – T. 84, № 12. – C. 790-4.
19. Cohen S. S., Skovbo S., Vestergaard H., Kristensen T., Moller M., Bindslev-Jensen C., Fryzek J. P., Broesby-Olsen S. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark // *Br J Haematol.* – 2014. – T. 166, № 4. – C. 521-8.
20. Furitsu T., Tsujimura T., Tono T., Ikeda H., Kitayama H., Koshimizu U., Sugahara H., Butterfield J. H., Ashman L. K., Kanayama Y., et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product // *J Clin Invest.* – 1993. – T. 92, № 4. – C. 1736-44.
21. Miettinen M., Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2005. – T. 13, № 3. – C. 205-20.
22. Akin C. Clonality and molecular pathogenesis of mastocytosis // *Acta Haematol.* – 2005. – T. 114, № 1. – C. 61-9.

23. Laine E., Chauvot de Beauchene I., Perahia D., Auclair C., Tchertanov L. Mutation D816V alters the internal structure and dynamics of c-KIT receptor cytoplasmic region: implications for dimerization and activation mechanisms // *PLoS Comput Biol.* – 2011. – T. 7, № 6. – C. e1002068.
24. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management // *Am J Hematol.* – 2013. – T. 88, № 7. – C. 612-24.
25. Valent P., Akin C., Escribano L., Fodinger M., Hartmann K., Brockow K., Castells M., Sperr W. R., Kluin-Nelemans H. C., Hamdy N. A., Lortholary O., Robyn J., van Doormaal J., Sotlar K., Hauswirth A. W., Arock M., Hermine O., Hellmann A., Triggiani M., Nidoszytko M., Schwartz L. B., Orfao A., Horny H. P., Metcalfe D. D. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria // *Eur J Clin Invest.* – 2007. – T. 37, № 6. – C. 435-53.
26. Yavuz A. S., Lipsky P. E., Yavuz S., Metcalfe D. D., Akin C. Evidence for the involvement of a hematopoietic progenitor cell in systemic mastocytosis from single-cell analysis of mutations in the c-kit gene // *Blood.* – 2002. – T. 100, № 2. – C. 661-5.
27. Fritsche-Polanz R., Jordan J. H., Feix A., Sperr W. R., Sunder-Plassmann G., Valent P., Fodinger M. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis // *Br J Haematol.* – 2001. – T. 113, № 2. – C. 357-64.
28. Arock M., Sotlar K., Akin C., Broesby-Olsen S., Hoermann G., Escribano L., Kristensen T. K., Kluin-Nelemans H. C., Hermine O., Dubreuil P., Sperr W. R., Hartmann K., Gotlib J., Cross N. C., Haferlach T., Garcia-Montero A., Orfao A., Schwaab J., Triggiani M., Horny H. P., Metcalfe D. D., Reiter A., Valent P. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis // *Leukemia.* – 2015. – T. 29, № 6. – C. 1223-32.
29. Kristensen T., Broesby-Olsen S., Vestergaard H., Bindslev-Jensen C., Moller M. B. Circulating KIT D816V mutation-positive non-mast cells in peripheral blood are characteristic of indolent systemic mastocytosis // *Eur J Haematol.* – 2012. – T. 89, № 1. – C. 42-6.
30. Kristensen T., Vestergaard H., Moller M. B. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay // *J Mol Diagn.* – 2011. – T. 13, № 2. – C. 180-8.
31. Hoermann G., Gleixner K. V., Dinu G. E., Kundi M., Greiner G., Wimazal F., Hadzijusufovic E., Mitterbauer G., Mannhalter C., Valent P., Sperr W. R. The KIT D816V allele burden predicts

- survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease // *Allergy*. – 2014. – T. 69, № 6. – C. 810-3.
32. Erben P., Schwaab J., Metzgeroth G., Horny H. P., Jawhar M., Sotlar K., Fabarius A., Teichmann M., Schneider S., Ernst T., Muller M. C., Giehl M., Marx A., Hartmann K., Hochhaus A., Hofmann W. K., Cross N. C., Reiter A. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis // *Ann Hematol*. – 2014. – T. 93, № 1. – C. 81-8.
 33. Divekar R., Butterfield J. Urinary 11beta-PGF2alpha and N-methyl histamine correlate with bone marrow biopsy findings in mast cell disorders // *Allergy*. – 2015. – T. 70, № 10. – C. 1230-8.
 34. Sperr W. R., Jordan J. H., Baghestanian M., Kiener H. P., Samorapoompichit P., Semper H., Hauswirth A., Schernthaner G. H., Chott A., Natter S., Kraft D., Valenta R., Schwartz L. B., Geissler K., Lechner K., Valent P. Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia // *Blood*. – 2001. – T. 98, № 7. – C. 2200-9.
 35. van Doormaal J. J., Arends S., Brunekreeft K. L., van der Wal V. B., Sietsma J., van Voorst Vader P. C., Oude Elberink J. N., Kluin-Nelemans J. C., van der Veer E., de Monchy J. G. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region // *J Allergy Clin Immunol*. – 2013. – T. 131, № 5. – C. 1429-31 e1.
 36. Valent P., Horny H. P., Escribano L., Longley B. J., Li C. Y., Schwartz L. B., Marone G., Nunez R., Akin C., Sotlar K., Sperr W. R., Wolff K., Brunning R. D., Parwaresch R. M., Austen K. F., Lennert K., Metcalfe D. D., Vardiman J. W., Bennett J. M. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal // *Leuk Res*. – 2001. – T. 25, № 7. – C. 603-25.
 37. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G., Reiter A., Hermine O., Sotlar K., Sperr W. R., Escribano L., George T. I., Kluin-Nelemans H. C., Ustun C., Triggiani M., Brockow K., Gotlib J., Orfao A., Schwartz L. B., Broesby-Olsen S., Bindslev-Jensen C., Kovanen P. T., Galli S. J., Austen K. F., Arber D. A., Horny H. P., Arock M., Metcalfe D. D. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future // *Cancer Res*. – 2017. – T. 77, № 6. – C. 1261-1270.
 38. Horny H. P., Parwaresch M. R., Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis // *Hum Pathol*. – 1985. – T. 16, № 8. – C. 808-14.
 39. Valent P., Akin C., Sperr W. R., Horny H. P., Arock M., Lechner K., Bennett J. M., Metcalfe D. D. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art // *Br J Haematol*. – 2003. – T. 122, № 5. – C. 695-717.
 40. Metcalfe D. D. Mast cells and mastocytosis // *Blood*. – 2008. – T. 112, № 4. – C. 946-56.

41. Parwaresch M. R., Horny H. P., Lennert K. Tissue mast cells in health and disease // *Pathol Res Pract.* – 1985. – T. 179, № 4-5. – C. 439-61.
42. Bodemer C., Hermine O., Palmerini F., Yang Y., Grandpeix-Guyodo C., Leventhal P. S., Hadj-Rabia S., Nasca L., Georgin-Lavialle S., Cohen-Akenine A., Launay J. M., Barete S., Feger F., Arock M., Catteau B., Sans B., Stalder J. F., Skowron F., Thomas L., Lorette G., Plantin P., Bordigoni P., Lortholary O., de Prost Y., Moussy A., Sobol H., Dubreuil P. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations // *J Invest Dermatol.* – 2010. – T. 130, № 3. – C. 804-15.
43. Garcia-Montero A. C., Jara-Acevedo M., Teodosio C., Sanchez M. L., Nunez R., Prados A., Aldanondo I., Sanchez L., Dominguez M., Botana L. M., Sanchez-Jimenez F., Sotlar K., Almeida J., Escribano L., Orfao A. 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. – T. 108, № 7. – C. 2366-72.
44. Ellis J. M. Urticaria pigmentosa; a report of a case with autopsy // *Arch Pathol (Chic).* – 1949. – T. 48, № 5. – C. 426-35.
45. Nagata H., Worobec A. S., Oh C. K., Chowdhury B. A., Tannenbaum S., Suzuki Y., Metcalfe D. D. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1995. – T. 92, № 23. – C. 10560-4.
46. Longley B. J., Tyrrell L., Lu S. Z., Ma Y. S., Langley K., Ding T. G., Duffy T., Jacobs P., Tang L. H., Modlin I. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm // *Nat Genet.* – 1996. – T. 12, № 3. – C. 312-4.
47. Horny H. P., Sillaber C., Menke D., Kaiserling E., Wehrmann M., Stehberger B., Chott A., Lechner K., Lennert K., Valent P. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis // *Am J Surg Pathol.* – 1998. – T. 22, № 9. – C. 1132-40.
48. Escribano L., Orfao A., Diaz-Agustin B., Villarrubia J., Cervero C., Lopez A., Marcos M. A., Bellas C., Fernandez-Canadas S., Cuevas M., Sanchez A., Velasco J. L., Navarro J. L., Miguel J. F. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications // *Blood.* – 1998. – T. 91, № 8. – C. 2731-6.
49. Schwartz L. B., Irani A. M. Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2000. – T. 14, № 3. – C. 641-57.

50. Sperr W. R., Escribano L., Jordan J. H., Schernthaner G. H., Kundi M., Horny H. P., Valent P. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis // *Leuk Res.* – 2001. – T. 25, № 7. – C. 529-36.
51. Valent P., Escribano L., Parwaresch R. M., Schemmel V., Schwartz L. B., Sotlar K., Sperr W. R., Horny H. P. Recent advances in mastocytosis research. Summary of the Vienna Mastocytosis Meeting 1998 // *Int Arch Allergy Immunol.* – 1999. – T. 120, № 1. – C. 1-7.
52. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M. J., Le Beau M. M., Bloomfield C. D., Cazzola M., Vardiman J. W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // *Blood.* – 2016. – T. 127, № 20. – C. 2391-405.
53. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – T. 34, № 2. – C. 283-95.
54. De la Hoz B., Gonzalez de Olano D., Alvarez I., Sanchez L., Nunez R., Sanchez I., Escribano L. [Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis] // *An Sist Sanit Navar.* – 2008. – T. 31, № 1. – C. 11-32.
55. Matito A., Alvarez-Twose I., Morgado J. M., Sanchez-Munoz L., Orfao A., Escribano L. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2011. – T. 156, № 1. – C. 104-11.
56. Meni C., Bruneau J., Georgin-Lavialle S., Le Sache de Peufeilhoux L., Damaj G., Hadj-Rabia S., Fraitag S., Dubreuil P., Hermine O., Bodemer C. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases // *Br J Dermatol.* – 2015. – T. 172, № 3. – C. 642-51.
57. 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. – T. 35, № 1. – C. 113-6.
58. Jennings S., Russell N., Jennings B., Slee V., Sterling L., Castells M., Valent P., Akin C. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2014. – T. 2, № 1. – C. 70-6.
59. Hermine O., Lortholary O., Leventhal P. S., Catteau A., Soppelsa F., Baude C., Cohen-Akenine A., Palmerini F., Hanssens K., Yang Y., Sobol H., Fraytag S., Ghez D., Suarez F., Barete S., Casassus P., Sans B., Arock M., Kinet J. P., Dubreuil P., Moussy A. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis // *PLoS One.* – 2008. – T. 3, № 5. – C. e2266.
60. Hartmann K., Metcalfe D. D. Pediatric mastocytosis // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2000. – T. 14, № 3. – C. 625-40.

61. Wiechers T., Rabenhorst A., Schick T., Preussner L. M., Forster A., Valent P., Horny H. P., Sotlar K., Hartmann K. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – T. 136, № 6. – C. 1581-1590 e3.
62. Akin C., Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014 // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – T. 34, № 2. – C. 207-18.
63. Valent P., Arock M., Bonadonna P., Brockow K., Broesby-Olsen S., Escribano L., Gleixner K. V., Grattan C., Hadzijusufovic E., Hagglund H., Hermine O., Horny H. P., Kluin-Nelemans H. C., Maurer M., Niedoszytko M., Nedoszytko B., Nilsson G., Oude-Elberink H. N., Orfao A., Radia D., Reiter A., Siebenhaar F., Sotlar K., Sperr W. R., Triggiani M., VanDoormaal J. J., Varkonyi J., Yavuz S., Hartmann K. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 10-year jubilee, update, and future perspectives // *Wien Klin Wochenschr.* – 2012. – T. 124, № 23-24. – C. 807-14.
64. Akin C., Fumo G., Yavuz A. S., Lipsky P. E., Neckers L., Metcalfe D. D. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib // *Blood.* – 2004. – T. 103, № 8. – C. 3222-5.
65. Alvarez-Twose I., Jara-Acevedo M., Morgado J. M., Garcia-Montero A., Sanchez-Munoz L., Teodosio C., Matito A., Mayado A., Caldas C., Mollejo M., Orfao A., Escribano L. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – T. 137, № 1. – C. 168-178 e1.
66. Alvarez-Twose I., Gonzalez P., Morgado J. M., Jara-Acevedo M., Sanchez-Munoz L., Matito A., Mollejo M., Orfao A., Escribano L. Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well-differentiated systemic mastocytosis // *J Clin Oncol.* – 2012. – T. 30, № 12. – C. e126-9.
67. Chan E. C., Bai Y., Kirshenbaum A. S., Fischer E. R., Simakova O., Bandara G., Scott L. M., Wisch L. B., Cantave D., Carter M. C., Lewis J. C., Noel P., Maric I., Gilfillan A. M., Metcalfe D. D., Wilson T. M. Mastocytosis associated with a rare germline KIT K509I mutation displays a well-differentiated mast cell phenotype // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – T. 134, № 1. – C. 178-87.
68. Kitamura Y., Kanakura Y., Fujita J., Nakano T. Differentiation and transdifferentiation of mast cells; a unique member of the hematopoietic cell family // *Int J Cell Cloning.* – 1987. – T. 5, № 2. – C. 108-21.
69. Ribatti D. The development of human mast cells. An historical reappraisal // *Exp Cell Res.* – 2016. – T. 342, № 2. – C. 210-5.

70. Okayama Y., Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells // *Immunol Res.* – 2006. – T. 34, № 2. – C. 97-115.
71. Bibi S., Langenfeld F., Jeanningros S., Brenet F., Soucie E., Hermine O., Damaj G., Dubreuil P., Arock M. Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – T. 34, № 2. – C. 239-62.
72. Roskoski R., Jr. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. – T. 338, № 3. – C. 1307-15.
73. Pardanani A., Baek J. Y., Li C. Y., Butterfield J. H., Tefferi A. Systemic mast cell disease without associated hematologic disorder: a combined retrospective and prospective study // *Mayo Clin Proc.* – 2002. – T. 77, № 11. – C. 1169-75.
74. Merz H., Kaehler C., Hoefig K. P., Branke B., Uckert W., Nadrowitz R., Cerny-Reiterer S., Herrmann H., Feller A. C., Valent P. Interleukin-9 (IL-9) and NPM-ALK each generate mast cell hyperplasia as single 'hit' and cooperate in producing a mastocytosis-like disease in mice // *Oncotarget.* – 2010. – T. 1, № 2. – C. 104-19.
75. Reber L. L., Sibilano R., Mukai K., Galli S. J. Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity // *Mucosal Immunol.* – 2015. – T. 8, № 3. – C. 444-63.
76. Bai C. G., Hou X. W., Wang F., Qiu C., Zhu Y., Huang L., Zhao J., Xu J. J., Ma D. L. Stem cell factor-mediated wild-type KIT receptor activation is critical for gastrointestinal stromal tumor cell growth // *World J Gastroenterol.* – 2012. – T. 18, № 23. – C. 2929-37.
77. Cruse G., Metcalfe D. D., Olivera A. Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – T. 34, № 2. – C. 219-37.
78. Besmer P., Manova K., Duttlinger R., Huang E. J., Packer A., Gyssler C., Bachvarova R. F. The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit/W: pleiotropic roles in gametogenesis and melanogenesis // *Dev Suppl.* – 1993. – C. 125-37.
79. Lennartsson J., Ronnstrand L. The stem cell factor receptor/c-Kit as a drug target in cancer // *Curr Cancer Drug Targets.* – 2006. – T. 6, № 1. – C. 65-75.
80. Keller J. R., Ortiz M., Ruscetti F. W. Steel factor (c-kit ligand) promotes the survival of hematopoietic stem/progenitor cells in the absence of cell division // *Blood.* – 1995. – T. 86, № 5. – C. 1757-64.
81. Yarden Y., Kuang W. J., Yang-Feng T., Coussens L., Munemitsu S., Dull T. J., Chen E., Schlessinger J., Francke U., Ullrich A. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand // *EMBO J.* – 1987. – T. 6, № 11. – C. 3341-51.

82. Lyman S. D., Jacobsen S. E. c-kit ligand and Flt3 ligand: stem/progenitor cell factors with overlapping yet distinct activities // *Blood*. – 1998. – T. 91, № 4. – C. 1101-34.
83. Hjertson M., Sundstrom C., Lyman S. D., Nilsson K., Nilsson G. Stem cell factor, but not flt3 ligand, induces differentiation and activation of human mast cells // *Exp Hematol*. – 1996. – T. 24, № 6. – C. 748-54.
84. Blechman J. M., Lev S., Barg J., Eisenstein M., Vaks B., Vogel Z., Givol D., Yarden Y. The fourth immunoglobulin domain of the stem cell factor receptor couples ligand binding to signal transduction // *Cell*. – 1995. – T. 80, № 1. – C. 103-13.
85. Lemmon M. A., Pinchasi D., Zhou M., Lax I., Schlessinger J. Kit receptor dimerization is driven by bivalent binding of stem cell factor // *J Biol Chem*. – 1997. – T. 272, № 10. – C. 6311-7.
86. Roskoski R., Jr. Signaling by Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2005. – T. 337, № 1. – C. 1-13.
87. Foster R., Griffith R., Ferrao P., Ashman L. Molecular basis of the constitutive activity and STI571 resistance of Asp816Val mutant KIT receptor tyrosine kinase // *J Mol Graph Model*. – 2004. – T. 23, № 2. – C. 139-52.
88. Mol C. D., Dougan D. R., Schneider T. R., Skene R. J., Kraus M. L., Scheibe D. N., Snell G. P., Zou H., Sang B. C., Wilson K. P. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase // *J Biol Chem*. – 2004. – T. 279, № 30. – C. 31655-63.
89. Arock M., Akin C., Hermine O., Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives // *Eur J Haematol*. – 2015. – T. 94, № 6. – C. 474-90.
90. Jawhar M., Schwaab J., Schnittger S., Meggendorfer M., Pfirrmann M., Sotlar K., Horny H. P., Metzgeroth G., Kluger S., Naumann N., Haferlach C., Haferlach T., Valent P., Hofmann W. K., Fabarius A., Cross N. C., Reiter A. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis // *Leukemia*. – 2016. – T. 30, № 1. – C. 136-43.
91. Jawhar M., Schwaab J., Schnittger S., Sotlar K., Horny H. P., Metzgeroth G., Muller N., Schneider S., Naumann N., Walz C., Haferlach T., Valent P., Hofmann W. K., Cross N. C., Fabarius A., Reiter A. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event // *Leukemia*. – 2015. – T. 29, № 5. – C. 1115-22.
92. Hashimoto K., Tsujimura T., Moriyama Y., Yamatodani A., Kimura M., Tohya K., Morimoto M., Kitayama H., Kanakura Y., Kitamura Y. Transforming and differentiation-inducing potential of constitutively activated c-kit mutant genes in the IC-2 murine interleukin-3-dependent mast cell line // *Am J Pathol*. – 1996. – T. 148, № 1. – C. 189-200.

93. Tsujimura T., Hashimoto K., Kitayama H., Ikeda H., Sugahara H., Matsumura I., Kaisho T., Terada N., Kitamura Y., Kanakura Y. Activating mutation in the catalytic domain of c-kit elicits hematopoietic transformation by receptor self-association not at the ligand-induced dimerization site // *Blood*. – 1999. – T. 93, № 4. – C. 1319-29.
94. Saleh R., Wedeh G., Herrmann H., Bibi S., Cerny-Reiterer S., Sadovnik I., Blatt K., Hadzijusufovic E., Jeanningros S., Blanc C., Legarff-Tavernier M., Chapiro E., Nguyen-Khac F., Subra F., Bonnemye P., Dubreuil P., Desplat V., Merle-Beral H., Willmann M., Rulicke T., Valent P., Arock M. A new human mast cell line expressing a functional IgE receptor converts to tumorigenic growth by KIT D816V transfection // *Blood*. – 2014. – T. 124, № 1. – C. 111-20.
95. Cardet J. C., Akin C., Lee M. J. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions // *Expert Opin Pharmacother*. – 2013. – T. 14, № 15. – C. 2033-45.
96. Haenisch B., Nothen M. M., Molderings G. J. Systemic mast cell activation disease: the role of molecular genetic alterations in pathogenesis, heritability and diagnostics // *Immunology*. – 2012. – T. 137, № 3. – C. 197-205.
97. Longley B. J., Jr., Metcalfe D. D., Tharp M., Wang X., Tyrrell L., Lu S. Z., Heitjan D., Ma Y. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1999. – T. 96, № 4. – C. 1609-14.
98. Sotlar K., Escribano L., Landt O., Mohrle S., Herrero S., Torrelo A., Lass U., Horny H. P., Bultmann B. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes // *Am J Pathol*. – 2003. – T. 162, № 3. – C. 737-46.
99. Pullarkat V. A., Bueso-Ramos C., Lai R., Kroft S., Wilson C. S., Pullarkat S. T., Bu X., Thein M., Lee M., Brynes R. K. Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease: analysis of clinicopathologic features and activating c-kit mutations // *Am J Hematol*. – 2003. – T. 73, № 1. – C. 12-7.
100. Nagai S., Ichikawa M., Takahashi T., Sato H., Yokota H., Oshima K., Izutsu K., Hangaishi A., Kanda Y., Motokura T., Chiba S., Yatomi Y., Kurokawa M. The origin of neoplastic mast cells in systemic mastocytosis with AML1/ETO-positive acute myeloid leukemia // *Exp Hematol*. – 2007. – T. 35, № 11. – C. 1747-52.
101. Ustun C., Corless C. L., Savage N., Fiskus W., Manaloor E., Heinrich M. C., Lewis G., Ramalingam P., Kepten I., Jillella A., Bhalla K. Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V // *Leuk Res*. – 2009. – T. 33, № 5. – C. 735-41.

102. Sotlar K., Colak S., Bache A., Berezowska S., Krokowski M., Bultmann B., Valent P., Horny H. P. Variable presence of KITD816V in clonal haematological non-mast cell lineage diseases associated with systemic mastocytosis (SM-AHNMD) // *J Pathol.* – 2010. – T. 220, № 5. – C. 586-95.
103. Longley B. J., Reguera M. J., Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy // *Leuk Res.* – 2001. – T. 25, № 7. – C. 571-6.
104. Zappulla J. P., Dubreuil P., Desbois S., Letard S., Hamouda N. B., Daeron M., Delsol G., Arock M., Liblau R. S. Mastocytosis in mice expressing human Kit receptor with the activating Asp816Val mutation // *J Exp Med.* – 2005. – T. 202, № 12. – C. 1635-41.
105. Verzijl A., Heide R., Oranje A. P., van Schaik R. H. C-kit Asp-816-Val mutation analysis in patients with mastocytosis // *Dermatology.* – 2007. – T. 214, № 1. – C. 15-20.
106. Grimwade L. F., Happerfield L., Tristram C., McIntosh G., Rees M., Bench A. J., Boyd E. M., Hall M., Quinn A., Piggott N., Scorer P., Scott M. A., Erber W. N. Phospho-STAT5 and phospho-Akt expression in chronic myeloproliferative neoplasms // *Br J Haematol.* – 2009. – T. 147, № 4. – C. 495-506.
107. Harir N., Boudot C., Friedbichler K., Sonneck K., Kondo R., Martin-Lannere S., Kenner L., Kerenyi M., Yahiaoui S., Gouilleux-Gruart V., Gondry J., Benit L., Dusanter-Fourt I., Lassoued K., Valent P., Moriggl R., Gouilleux F. Oncogenic Kit controls neoplastic mast cell growth through a Stat5/PI3-kinase signaling cascade // *Blood.* – 2008. – T. 112, № 6. – C. 2463-73.
108. Bibi S., Arslanhan M. D., Langenfeld F., Jeanningros S., Cerny-Reiterer S., Hadzijasufovic E., Tchertanov L., Moriggl R., Valent P., Arock M. Co-operating STAT5 and AKT signaling pathways in chronic myeloid leukemia and mastocytosis: possible new targets of therapy // *Haematologica.* – 2014. – T. 99, № 3. – C. 417-29.
109. Baumgartner C., Cerny-Reiterer S., Sonneck K., Mayerhofer M., Gleixner K. V., Fritz R., Kerenyi M., Boudot C., Gouilleux F., Kornfeld J. W., Sillaber C., Moriggl R., Valent P. Expression of activated STAT5 in neoplastic mast cells in systemic mastocytosis: subcellular distribution and role of the transforming oncoprotein KIT D816V // *Am J Pathol.* – 2009. – T. 175, № 6. – C. 2416-29.
110. Soucie E., Hanssens K., Mercher T., Georgin-Lavialle S., Damaj G., Livideanu C., Chandesris M. O., Acin Y., Letard S., de Sepulveda P., Hermine O., Bernard O. A., Dubreuil P. In aggressive forms of mastocytosis, TET2 loss cooperates with c-KITD816V to transform mast cells // *Blood.* – 2012. – T. 120, № 24. – C. 4846-9.

111. Ko M., Huang Y., Jankowska A. M., Pape U. J., Tahiliani M., Bandukwala H. S., An J., Lamperti E. D., Koh K. P., Ganetzky R., Liu X. S., Aravind L., Agarwal S., Maciejewski J. P., Rao A. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2 // *Nature*. – 2010. – T. 468, № 7325. – C. 839-43.
112. Tefferi A., Levine R. L., Lim K. H., Abdel-Wahab O., Lasho T. L., Patel J., Finke C. M., Mullally A., Li C. Y., Pardanani A., Gilliland D. G. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates // *Leukemia*. – 2009. – T. 23, № 5. – C. 900-4.
113. Schwaab J., Schnittger S., Sotlar K., Walz C., Fabarius A., Pfirrmann M., Kohlmann A., Grossmann V., Meggendorfer M., Horny H. P., Valent P., Jawhar M., Teichmann M., Metzgeroth G., Erben P., Ernst T., Hochhaus A., Haferlach T., Hofmann W. K., Cross N. C., Reiter A. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis // *Blood*. – 2013. – T. 122, № 14. – C. 2460-6.
114. Traina F., Visconte V., Jankowska A. M., Makishima H., O'Keefe C. L., Elson P., Han Y., Hsieh F. H., Sekeres M. A., Mali R. S., Kalaycio M., Lichtin A. E., Advani A. S., Duong H. K., Copelan E., Kapur R., Olalla Saad S. T., Maciejewski J. P., Tiu R. V. Single nucleotide polymorphism array lesions, TET2, DNMT3A, ASXL1 and CBL mutations are present in systemic mastocytosis // *PLoS One*. – 2012. – T. 7, № 8. – C. e43090.
115. Abdel-Wahab O., Adli M., LaFave L. M., Gao J., Hricik T., Shih A. H., Pandey S., Patel J. P., Chung Y. R., Koche R., Perna F., Zhao X., Taylor J. E., Park C. Y., Carroll M., Melnick A., Nimer S. D., Jaffe J. D., Aifantis I., Bernstein B. E., Levine R. L. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression // *Cancer Cell*. – 2012. – T. 22, № 2. – C. 180-93.
116. Papaemmanuil E., Gerstung M., Malcovati L., Tauro S., Gundem G., Van Loo P., Yoon C. J., Ellis P., Wedge D. C., Pellagatti A., Shlien A., Groves M. J., Forbes S. A., Raine K., Hinton J., Mudie L. J., McLaren S., Hardy C., Latimer C., Della Porta M. G., O'Meara S., Ambaglio I., Galli A., Butler A. P., Walldin G., Teague J. W., Quek L., Sternberg A., Gambacorti-Passerini C., Cross N. C., Green A. R., Boultonwood J., Vyas P., Hellstrom-Lindberg E., Bowen D., Cazzola M., Stratton M. R., Campbell P. J. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes // *Blood*. – 2013. – T. 122, № 22. – C. 3616-27; quiz 3699.
117. Hanssens K., Brenet F., Agopian J., Georgin-Lavialle S., Damaj G., Cabaret L., Chandesris M. O., de Sepulveda P., Hermine O., Dubreuil P., Soucie E. SRSF2-p95 hotspot mutation is

- highly associated with advanced forms of mastocytosis and mutations in epigenetic regulator genes // *Haematologica*. – 2014. – T. 99, № 5. – C. 830-5.
118. Chan E. C., Bai Y., Bandara G., Simakova O., Brittain E., Scott L., Dyer K. D., Klion A. D., Maric I., Gilfillan A. M., Metcalfe D. D., Wilson T. M. KIT GNNK splice variants: expression in systemic mastocytosis and influence on the activating potential of the D816V mutation in mast cells // *Exp Hematol*. – 2013. – T. 41, № 10. – C. 870-881 e2.
 119. Schmetzer O., Valentin P., Church M. K., Maurer M., Siebenhaar F. Murine and human mast cell progenitors // *Eur J Pharmacol*. – 2016. – T. 778. – C. 2-10.
 120. Maeda K., Nishiyama C., Tokura T., Akizawa Y., Nishiyama M., Ogawa H., Okumura K., Ra C. Regulation of cell type-specific mouse Fc epsilon RI beta-chain gene expression by GATA-1 via four GATA motifs in the promoter // *J Immunol*. – 2003. – T. 170, № 1. – C. 334-40.
 121. Nishiyama C., Yokota T., Okumura K., Ra C. The transcription factors Elf-1 and GATA-1 bind to cell-specific enhancer elements of human high-affinity IgE receptor alpha-chain gene // *J Immunol*. – 1999. – T. 163, № 2. – C. 623-30.
 122. Babina M., Schulke Y., Kirchhof L., Guhl S., Franke R., Bohm S., Zuberbier T., Henz B. M., Gombart A. F. The transcription factor profile of human mast cells in comparison with monocytes and granulocytes // *Cell Mol Life Sci*. – 2005. – T. 62, № 2. – C. 214-26.
 123. Lee S. H., Lee J. H., Kim D. K. Involvement of MITF-A, an alternative isoform of mi transcription factor, on the expression of tryptase gene in human mast cells // *Exp Mol Med*. – 2010. – T. 42, № 5. – C. 366-75.
 124. Trimarchi T., Ntziachristos P., Aifantis I. A new player SETs in myeloid malignancy // *Nat Genet*. – 2013. – T. 45, № 8. – C. 846-7.
 125. Molderings G. J. The genetic basis of mast cell activation disease - looking through a glass darkly // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2015. – T. 93, № 2. – C. 75-89.
 126. Orfao A., Garcia-Montero A. C., Sanchez L., Escribano L. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations // *Br J Haematol*. – 2007. – T. 138, № 1. – C. 12-30.
 127. Wilson T. M., Maric I., Simakova O., Bai Y., Chan E. C., Olivares N., Carter M., Maric D., Robyn J., Metcalfe D. D. Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT-D816V systemic mastocytosis // *Haematologica*. – 2011. – T. 96, № 3. – C. 459-63.
 128. Nedoszytko B., Niedoszytko M., Lange M., van Doormaal J., Glen J., Zablotna M., Renke J., Vales A., Buljubasic F., Jassem E., Roszkiewicz J., Valent P. Interleukin-13 promoter gene polymorphism -1112C/T is associated with the systemic form of mastocytosis // *Allergy*. – 2009. – T. 64, № 2. – C. 287-94.

129. Daley T., Metcalfe D. D., Akin C. Association of the Q576R polymorphism in the interleukin-4 receptor alpha chain with indolent mastocytosis limited to the skin // *Blood*. – 2001. – T. 98, № 3. – C. 880-2.
130. Tefferi A., Lasho T. L., Brockman S. R., Elliott M. A., Dispenzieri A., Pardanani A. FIP1L1-PDGFRα and c-kit D816V mutation-based clonality studies in systemic mast cell disease associated with eosinophilia // *Haematologica*. – 2004. – T. 89, № 7. – C. 871-3.
131. Yamada Y., Cancelas J. A. FIP1L1/PDGFRα-associated systemic mastocytosis // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2010. – T. 152 Suppl 1. – C. 101-5.
132. Visconte V., Tabarrok A., Rogers H. J., Hasrouni E., Traina F., Makishima H., Hamilton B. K., Liu Y., O'Keefe C., Lichtin A., Horwitz L., Sekeres M. A., Hsieh F. H., Tiu R. V. SF3B1 mutations are infrequently found in non-myelodysplastic bone marrow failure syndromes and mast cell diseases but, if present, are associated with the ring sideroblast phenotype // *Haematologica*. – 2013. – T. 98, № 9. – C. e105-7.
133. Lange M., Nedoszytko B., Gorska A., Zawrocki A., Sobjanek M., Kozłowski D. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity // *Arch Med Sci*. – 2012. – T. 8, № 3. – C. 533-41.
134. Kuklinski L. F., Kim J. Expression of PD-L1 in mastocytosis // *J Am Acad Dermatol*. – 2016. – T. 74, № 5. – C. 1010-2.
135. Kataoka T. R., Fujimoto M., Moriyoshi K., Koyanagi I., Ueshima C., Kono F., Tsuruyama T., Okayama Y., Ra C., Haga H. PD-1 regulates the growth of human mastocytosis cells // *Allergol Int*. – 2013. – T. 62, № 1. – C. 99-104.
136. Weber A., Knop J., Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping // *Br J Dermatol*. – 2003. – T. 148, № 2. – C. 224-8.
137. Theoharides T. C., Alysandratos K. D., Angelidou A., Delivanis D. A., Sismanopoulos N., Zhang B., Asadi S., Vasiadi M., Weng Z., Miniati A., Kalogeromitros D. Mast cells and inflammation // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – T. 1822, № 1. – C. 21-33.
138. Metz M., Siebenhaar F., Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system // *Immunobiology*. – 2008. – T. 213, № 3-4. – C. 251-60.
139. Galli S. J., Nakae S., Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses // *Nat Immunol*. – 2005. – T. 6, № 2. – C. 135-42.
140. Gilfillan A. M., Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation // *Nat Rev Immunol*. – 2006. – T. 6, № 3. – C. 218-30.
141. Mekori Y. A. The mastocyte: the "other" inflammatory cell in immunopathogenesis // *J Allergy Clin Immunol*. – 2004. – T. 114, № 1. – C. 52-7.

142. Metz M., Maurer M. Mast cells--key effector cells in immune responses // *Trends Immunol.* – 2007. – T. 28, № 5. – C. 234-41.
143. Kawakami T., Galli S. J. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE // *Nat Rev Immunol.* – 2002. – T. 2, № 10. – C. 773-86.
144. Rivera J., Fierro N. A., Olivera A., Suzuki R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE // *Adv Immunol.* – 2008. – T. 98. – C. 85-120.
145. Theoharides T. C., Petra A. I., Stewart J. M., Tsilioni I., Panagiotidou S., Akin C. High serum corticotropin-releasing hormone (CRH) and bone marrow mast cell CRH receptor expression in a mastocytosis patient // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – T. 134, № 5. – C. 1197-9.
146. Puri N., Roche P. A. Mast cells possess distinct secretory granule subsets whose exocytosis is regulated by different SNARE isoforms // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2008. – T. 105, № 7. – C. 2580-5.
147. Wasiuk A., de Vries V. C., Hartmann K., Roers A., Noelle R. J. Mast cells as regulators of adaptive immunity to tumours // *Clin Exp Immunol.* – 2009. – T. 155, № 2. – C. 140-6.
148. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – T. 13, № 5. – C. 362-75.
149. Valent P., Akin C., Arock M., Brockow K., Butterfield J. H., Carter M. C., Castells M., Escribano L., Hartmann K., Lieberman P., Nedoszytko B., Orfao A., Schwartz L. B., Sotlar K., Sperr W. R., Triggiani M., Valenta R., Horny H. P., Metcalfe D. D. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2012. – T. 157, № 3. – C. 215-25.
150. Carter M. C., Metcalfe D. D., Komarow H. D. Mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – T. 34, № 1. – C. 181-96.
151. Castells M., Austen K. F. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2002. – T. 127, № 2. – C. 147-52.
152. Shim W. S., Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain // *Mol Pain.* – 2008. – T. 4. – C. 29.
153. Yang L., Murota H., Serada S., Fujimoto M., Kudo A., Naka T., Katayama I. Histamine contributes to tissue remodeling via periostin expression // *J Invest Dermatol.* – 2014. – T. 134, № 8. – C. 2105-2113.
154. Castells M. Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2006. – T. 26, № 3. – C. 465-85.
155. Hannah-Shmouni F., Stratakis C. A., Koch C. A. Flushing in (neuro)endocrinology // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2016. – T. 17, № 3. – C. 373-380.

156. Sukrithan V. K., Salamon J. N., Berulava G., Sibinga N. E., Verma A. Systemic mastocytosis presenting as cardiac tamponade with CD25(+) pericardial mast cells // Clin Case Rep. – 2016. – T. 4, № 3. – C. 279-81.
157. Rossini M., Zanutti R., Viapiana O., Tripi G., Orsolini G., Idolazzi L., Bonadonna P., Schena D., Escribano L., Adami S., Gatti D. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis // Immunol Allergy Clin North Am. – 2014. – T. 34, № 2. – C. 383-96.
158. Escribano L., Alvarez-Twose I., Sanchez-Munoz L., Garcia-Montero A., Nunez R., Almeida J., Jara-Acevedo M., Teodosio C., Garcia-Cosio M., Bellas C., Orfao A. 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. – T. 124, № 3. – C. 514-21.
159. Maeda H., Yamagata A., Nishikawa S., Yoshinaga K., Kobayashi S., Nishi K. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system // Development. – 1992. – T. 116, № 2. – C. 369-75.
160. Huizinga J. D., Thuneberg L., Kluppel M., Malysz J., Mikkelsen H. B., Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity // Nature. – 1995. – T. 373, № 6512. – C. 347-9.
161. Thomas I., Kihiczak G. G., Fox M. D., Janniger C. K., Schwartz R. A. Piebaldism: an update // Int J Dermatol. – 2004. – T. 43, № 10. – C. 716-9.
162. Matito A., Alvarez-Twose I., Morgado J. M., Sanchez-Munoz L., Orfao A., Escribano L. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders // Curr Allergy Asthma Rep. – 2014. – T. 14, № 8. – C. 450.
163. Bonadonna P., Perbellini O., Passalacqua G., Caruso B., Colarossi S., Dal Fior D., Castellani L., Bonetto C., Frattini F., Dama A., Martinelli G., Chilosi M., Senna G., Pizzolo G., Zanutti R. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels // J Allergy Clin Immunol. – 2009. – T. 123, № 3. – C. 680-6.
164. Alvarez-Twose I., Gonzalez de Olano D., Sanchez-Munoz L., Matito A., Esteban-Lopez M. I., Vega A., Mateo M. B., Alonso Diaz de Durana M. D., de la Hoz B., Del Pozo Gil M. D., Caballero T., Rosado A., Sanchez Matas I., Teodosio C., Jara-Acevedo M., Mollejo M., Garcia-Montero A., Orfao A., Escribano L. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – T. 125, № 6. – C. 1269-1278 e2.
165. Brockow K., Metcalfe D. D. Mastocytosis // Chem Immunol Allergy. – 2010. – T. 95. – C. 110-24.

166. Akin C., Valent P., Metcalfe D. D. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Т. 126, № 6. – С. 1099-104 e4.
167. Wimazal F., Geissler P., Shnawa P., Sperr W. R., Valent P. Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2012. – Т. 157, № 4. – С. 399-405.
168. van der Veer E., van der Goot W., de Monchy J. G., Kluin-Nelemans H. C., van Doormaal J. J. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis // *Allergy.* – 2012. – Т. 67, № 3. – С. 431-8.
169. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management // *Am J Hematol.* – 2015. – Т. 90, № 3. – С. 250-62.
170. Теплюк Н.П. П. П. М., . Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2018. № № 4. . – С. С. 40-42.
171. Moura D. S., Sultan S., Georgin-Lavialle S., Pillet N., Montestruc F., Gineste P., Barete S., Damaj G., Moussy A., Lortholary O., Hermine O. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy // *PLoS One.* – 2011. – Т. 6, № 10. – С. e26375.
172. Georgin-Lavialle S., Moura D. S., Salvador A., Chauvet-Gelinier J. C., Launay J. M., Damaj G., Cote F., Soucie E., Chandesris M. O., Barete S., Grandpeix-Guyodo C., Bachmeyer C., Alyanakian M. A., Aouba A., Lortholary O., Dubreuil P., Teyssier J. R., Trojak B., Haffen E., Vandel P., Bonin B., Hermine O., Gaillard R. Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis // *Mol Psychiatry.* – 2016. – Т. 21, № 11. – С. 1511-1516.
173. Silver R., Curley J. P. Mast cells on the mind: new insights and opportunities // *Trends Neurosci.* – 2013. – Т. 36, № 9. – С. 513-21.
174. Campbell D. J., Kernan J. A. Mast cells in the central nervous system // *Nature.* – 1966. – Т. 210, № 5037. – С. 756-7.
175. Cirulli F., Pistillo L., de Acetis L., Alleva E., Aloe L. Increased number of mast cells in the central nervous system of adult male mice following chronic subordination stress // *Brain Behav Immun.* – 1998. – Т. 12, № 2. – С. 123-33.
176. Nautiyal K. M., Ribeiro A. C., Pfaff D. W., Silver R. Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2008. – Т. 105, № 46. – С. 18053-7.
177. Theoharides T. C. Mast cells and stress--a psychoneuroimmunological perspective // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Т. 22, № 2. – С. 103-8.

178. Frenzel L., Hermine O. Mast cells and inflammation // *Joint Bone Spine*. – 2013. – T. 80, № 2. – C. 141-5.
179. Kawasaki H., Chang H. W., Tseng H. C., Hsu S. C., Yang S. J., Hung C. H., Zhou Y., Huang S. K. A tryptophan metabolite, kynurenine, promotes mast cell activation through aryl hydrocarbon receptor // *Allergy*. – 2014. – T. 69, № 4. – C. 445-52.
180. Zhou Y., Tung H. Y., Tsai Y. M., Hsu S. C., Chang H. W., Kawasaki H., Tseng H. C., Plunkett B., Gao P., Hung C. H., Vonakis B. M., Huang S. K. Aryl hydrocarbon receptor controls murine mast cell homeostasis // *Blood*. – 2013. – T. 121, № 16. – C. 3195-204.
181. Sibilano R., Frossi B., Calvaruso M., Danelli L., Betto E., Dall'Agnese A., Tripodo C., Colombo M. P., Pucillo C. E., Gri G. The aryl hydrocarbon receptor modulates acute and late mast cell responses // *J Immunol*. – 2012. – T. 189, № 1. – C. 120-7.
182. Kushnir-Sukhov N. M., Brittain E., Scott L., Metcalfe D. D. Clinical correlates of blood serotonin levels in patients with mastocytosis // *Eur J Clin Invest*. – 2008. – T. 38, № 12. – C. 953-8.
183. Williams K. W., Metcalfe D. D., Prussin C., Carter M. C., Komarow H. D. Telangiectasia macularis eruptiva perstans or highly vascularized urticaria pigmentosa? // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2014. – T. 2, № 6. – C. 813-5.
184. Brockow K., Akin C., Huber M., Metcalfe D. D. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology // *J Am Acad Dermatol*. – 2003. – T. 48, № 4. – C. 508-16.
185. Galen B. T., Rose M. G. Darier's sign in mastocytosis // *Blood*. – 2014. – T. 123, № 8. – C. 1127.
186. Skrabbs C. C. Darier sign: a historical note // *Arch Dermatol*. – 2002. – T. 138, № 9. – C. 1253-4.
187. Lange M., Niedozytko M., Niedozytko B., Lata J., Trzeciak M., Biernat W. Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2012. – T. 26, № 12. – C. 1565-71.
188. Neri I., Viridi A., Balestri R., Patrizi A. Diffuse cutaneous mastocytosis: a heterogeneous disease // *Arch Dis Child*. – 2013. – T. 98, № 8. – C. 607.
189. Wawrzycki B., Pietrzak A., Chodorowska G., Kanitakis J. Diffuse cutaneous bullous mastocytosis in a newborn // *Dermatol Ther*. – 2013. – T. 26, № 2. – C. 176-9.
190. Horny H. P., Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings // *Leuk Res*. – 2001. – T. 25, № 7. – C. 543-51.
191. Escribano L., Akin C., Castells M., Orfao A., Metcalfe D. D. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment // *Ann Hematol*. – 2002. – T. 81, № 12. – C. 677-90.

192. Valent P., Sperr W. R., Schwartz L. B., Horny H. P. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – T. 114, № 1. – C. 3-11; quiz 12.
193. Horny H. P., Sotlar K., Valent P. Mastocytosis: state of the art // *Pathobiology.* – 2007. – T. 74, № 2. – C. 121-32.
194. Valent P., Akin C., Sperr W. R., Horny H. P., Metcalfe D. D. Mast cell proliferative disorders: current view on variants recognized by the World Health Organization // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2003. – T. 17, № 5. – C. 1227-41.
195. Valent P., Akin C., Sperr W. R., Escribano L., Arock M., Horny H. P., Bennett J. M., Metcalfe D. D. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria // *Leuk Res.* – 2003. – T. 27, № 7. – C. 635-41.
196. Pardanani A., Lim K. H., Lasho T. L., Finke C. M., McClure R. F., Li C. Y., Tefferi A. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults // *Blood.* – 2010. – T. 115, № 1. – C. 150-1.
197. Matito A., Morgado J. M., Alvarez-Twose I., Sanchez-Munoz L., Pedreira C. E., Jara-Acevedo M., Teodosio C., Sanchez-Lopez P., Fernandez-Nunez E., Moreno-Borque R., Garcia-Montero A., Orfao A., Escribano L. Serum tryptase monitoring in indolent systemic mastocytosis: association with disease features and patient outcome // *PLoS One.* – 2013. – T. 8, № 10. – C. e76116.
198. Jawhar M., Schwaab J., Hausmann D., Clemens J., Naumann N., Henzler T., Horny H. P., Sotlar K., Schoenberg S. O., Cross N. C., Fabarius A., Hofmann W. K., Valent P., Metzgeroth G., Reiter A. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis // *Leukemia.* – 2016. – T. 30, № 12. – C. 2342-2350.
199. Garcia-Montero A. C., Jara-Acevedo M., Alvarez-Twose I., Teodosio C., Sanchez-Munoz L., Muniz C., Munoz-Gonzalez J. I., Mayado A., Matito A., Caldas C., Morgado J. M., Escribano L., Orfao A. KIT D816V-mutated bone marrow mesenchymal stem cells in indolent systemic mastocytosis are associated with disease progression // *Blood.* – 2016. – T. 127, № 6. – C. 761-8.
200. Pardanani A., Lim K. H., Lasho T. L., Finke C., McClure R. F., Li C. Y., Tefferi A. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies // *Blood.* – 2009. – T. 114, № 18. – C. 3769-72.
201. Valent P., Sperr W. R., Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis // *Blood.* – 2010. – T. 116, № 26. – C. 5812-7.

202. Valent P., Sotlar K., Sperr W. R., Escribano L., Yavuz S., Reiter A., George T. I., Kluin-Nelemans H. C., Hermine O., Butterfield J. H., Hagglund H., Ustun C., Hornick J. L., Triggiani M., Radia D., Akin C., Hartmann K., Gotlib J., Schwartz L. B., Verstovsek S., Orfao A., Metcalfe D. D., Arock M., Horny H. P. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal // *Ann Oncol.* – 2014. – T. 25, № 9. – C. 1691-700.
203. Georgin-Lavialle S., Lhermitte L., Dubreuil P., Chandesris M. O., Hermine O., Damaj G. Mast cell leukemia // *Blood.* – 2013. – T. 121, № 8. – C. 1285-95.
204. Muller U. R., Haeberli G. The problem of anaphylaxis and mastocytosis // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2009. – T. 9, № 1. – C. 64-70.
205. Gonzalez de Olano D., de la Hoz Caballer B., Nunez Lopez R., Sanchez Munoz L., Cuevas Agustin M., Dieguez M. C., Alvarez Twose I., Castells M. C., Escribano Mora L. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) // *Clin Exp Allergy.* – 2007. – T. 37, № 10. – C. 1547-55.
206. Florian S., Krauth M. T., Simonitsch-Klupp I., Sperr W. R., Fritsche-Polanz R., Sonneck K., Fodinger M., Agis H., Bohm A., Wimazal F., Horny H. P., Valent P. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2005. – T. 136, № 3. – C. 273-80.
207. Brockow K., Jofer C., Behrendt H., Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients // *Allergy.* – 2008. – T. 63, № 2. – C. 226-32.
208. Gulen T., Hagglund H., Dahlen B., Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience // *Clin Exp Allergy.* – 2014. – T. 44, № 1. – C. 121-9.
209. Morgado J. M., Perbellini O., Johnson R. C., Teodosio C., Matito A., Alvarez-Twose I., Bonadonna P., Zamo A., Jara-Acevedo M., Mayado A., Garcia-Montero A., Mollejo M., George T. I., Zanotti R., Orfao A., Escribano L., Sanchez-Munoz L. CD30 expression by bone marrow mast cells from different diagnostic variants of systemic mastocytosis // *Histopathology.* – 2013. – T. 63, № 6. – C. 780-7.
210. Kovalszki A., Weller P. F. Eosinophilia in mast cell disease // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – T. 34, № 2. – C. 357-64.

211. Travis W. D., Li C. Y., Bergstralh E. J., Yam L. T., Swee R. G. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review // *Medicine (Baltimore)*. – 1988. – T. 67, № 6. – C. 345-68.
212. Pardanani A., Brockman S. R., Paternoster S. F., Flynn H. C., Ketterling R. P., Lasho T. L., Ho C. L., Li C. Y., Dewald G. W., Tefferi A. FIP1L1-PDGFR α fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia // *Blood*. – 2004. – T. 104, № 10. – C. 3038-45.
213. Klion A. D., Robyn J., Akin C., Noel P., Brown M., Law M., Metcalfe D. D., Dunbar C., Nutman T. B. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome // *Blood*. – 2004. – T. 103, № 2. – C. 473-8.
214. Pardanani A., Ketterling R. P., Brockman S. R., Flynn H. C., Paternoster S. F., Shearer B. M., Reeder T. L., Li C. Y., Cross N. C., Cools J., Gilliland D. G., Dewald G. W., Tefferi A. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR α fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy // *Blood*. – 2003. – T. 102, № 9. – C. 3093-6.
215. Klion A. D., Noel P., Akin C., Law M. A., Gilliland D. G., Cools J., Metcalfe D. D., Nutman T. B. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness // *Blood*. – 2003. – T. 101, № 12. – C. 4660-6.
216. Valent P., Escribano L., Broesby-Olsen S., Hartmann K., Grattan C., Brockow K., Nideszytko M., Nideszytko B., Oude Elberink J. N., Kristensen T., Butterfield J. H., Triggiani M., Alvarez-Twose I., Reiter A., Sperr W. R., Sotlar K., Yavuz S., Kluin-Nelemans H. C., Hermine O., Radia D., van Doormaal J. J., Gotlib J., Orfao A., Siebenhaar F., Schwartz L. B., Castells M., Maurer M., Horny H. P., Akin C., Metcalfe D. D., Arock M. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis // *Allergy*. – 2014. – T. 69, № 10. – C. 1267-74.
217. Kempf W., Reichlin S., Burg G. HistoClinC: a Web-based telemedicine application for clinicopathologic correlations in dermatopathology // *Curr Probl Dermatol*. – 2003. – T. 32. – C. 213-20.
218. Jara-Acevedo M., Teodosio C., Sanchez-Munoz L., Alvarez-Twose I., Mayado A., Caldas C., Matito A., Morgado J. M., Munoz-Gonzalez J. I., Escribano L., Garcia-Montero A. C., Orfao A. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications // *Mod Pathol*. – 2015. – T. 28, № 8. – C. 1138-49.

219. Zhang L. Y., Smith M. L., Schultheis B., Fitzgibbon J., Lister T. A., Melo J. V., Cross N. C., Cavenagh J. D. A novel K509I mutation of KIT identified in familial mastocytosis-in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy // *Leuk Res.* – 2006. – T. 30, № 4. – C. 373-8.
220. de Melo Campos P., Machado-Neto J. A., Scopim-Ribeiro R., Visconte V., Tabarroki A., Duarte A. S., Barra F. F., Vassalo J., Rogers H. J., Lorand-Metze I., Tiu R. V., Costa F. F., Olalla Saad S. T., Traina F. Familial systemic mastocytosis with germline KIT K509I mutation is sensitive to treatment with imatinib, dasatinib and PKC412 // *Leuk Res.* – 2014. – T. 38, № 10. – C. 1245-51.
221. Ke H., Kazi J. U., Zhao H., Sun J. Germline mutations of KIT in gastrointestinal stromal tumor (GIST) and mastocytosis // *Cell Biosci.* – 2016. – T. 6. – C. 55.
222. Jogie-Brahim S., Min H. K., Fukuoka Y., Xia H. Z., Schwartz L. B. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – T. 113, № 6. – C. 1086-92.
223. Schwartz L. B., Bradford T. R., Rouse C., Irani A. M., Rasp G., Van der Zwan J. K., Van der Linden P. W. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis // *J Clin Immunol.* – 1994. – T. 14, № 3. – C. 190-204.
224. Sperr W. R., Jordan J. H., Fiegl M., Escribano L., Bellas C., Dirnhofer S., Semper H., Simonitsch-Klupp I., Horny H. P., Valent P. 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. – T. 128, № 2. – C. 136-41.
225. Alvarez-Twose I., Vano-Galvan S., Sanchez-Munoz L., Morgado J. M., Matito A., Torrelo A., Jaen P., Schwartz L. B., Orfao A., Escribano L. 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. – T. 67, № 6. – C. 813-21.
226. Barete S., Assous N., de Gennes C., Grandpeix C., Feger F., Palmerini F., Dubreuil P., Arock M., Roux C., Launay J. M., Fraitag S., Canioni D., Billefont B., Suarez F., Lanternier F., Lortholary O., Hermine O., Frances C. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – T. 69, № 10. – C. 1838-41.
227. Azana J. M., Torrelo A., Mediero I. G., Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases // *Pediatr Dermatol.* – 1994. – T. 11, № 2. – C. 102-6.
228. Castells M., Metcalfe D. D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations // *Am J Clin Dermatol.* – 2011. – T. 12, № 4. – C. 259-70.
229. Carter M. C., Metcalfe D. D. Paediatric mastocytosis // *Arch Dis Child.* – 2002. – T. 86, № 5. – C. 315-9.

230. Gulen T., Akin C. Pharmacotherapy of mast cell disorders // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2017. – T. 17, № 4. – C. 295-303.
231. Siebenhaar F., Akin C., Bindslev-Jensen C., Maurer M., Broesby-Olsen S. Treatment strategies in mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – T. 34, № 2. – C. 433-47.
232. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage) // *Blood.* – 2013. – T. 121, № 16. – C. 3085-94.
233. Gonzalez-de-Olano D., Matito A., Orfao A., Escribano L. Advances in the understanding and clinical management of mastocytosis and clonal mast cell activation syndromes // *F1000Res.* – 2016. – T. 5. – C. 2666.
234. Afrin L. B., Khoruts A. Mast Cell Activation Disease and Microbiotic Interactions // *Clin Ther.* – 2015. – T. 37, № 5. – C. 941-53.
235. McNeil B. D., Pundir P., Meeker S., Han L., Undem B. J., Kulka M., Dong X. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions // *Nature.* – 2015. – T. 519, № 7542. – C. 237-41.
236. Horan R. F., Sheffer A. L., Austen K. F. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis // *J Allergy Clin Immunol.* – 1990. – T. 85, № 5. – C. 852-5.
237. Tolar J., Tope W. D., Neglia J. P. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis // *N Engl J Med.* – 2004. – T. 350, № 7. – C. 735-6.
238. Oppong E., Flink N., Cato A. C. Molecular mechanisms of glucocorticoid action in mast cells // *Mol Cell Endocrinol.* – 2013. – T. 380, № 1-2. – C. 119-26.
239. Brazzelli V., Grassi S., Merante S., Grasso V., Ciccocioppo R., Bossi G., Borroni G. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2016. – T. 32, № 5-6. – C. 238-246.
240. Godt O., Proksch E., Streit V., Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis // *Dermatology.* – 1997. – T. 195, № 1. – C. 35-9.
241. Gobello T., Mazzanti C., Sordi D., Annessi G., Abeni D., Chinni L. M., Girolomoni G. Medium-versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – T. 49, № 4. – C. 679-84.
242. Prignano F., Troiano M., Lotti T. Cutaneous mastocytosis: successful treatment with narrowband ultraviolet B phototherapy // *Clin Exp Dermatol.* – 2010. – T. 35, № 8. – C. 914-5.

243. Stern R. S., Nichols K. T., Vakeva L. H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study // *N Engl J Med.* – 1997. – T. 336, № 15. – C. 1041-5.
244. Stern R. S., Liebman E. J., Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study // *J Natl Cancer Inst.* – 1998. – T. 90, № 17. – C. 1278-84.
245. Wallenfang K., Stadler R. [Association between UVA1 and PUVA bath therapy and development of malignant melanoma] // *Hautarzt.* – 2001. – T. 52, № 8. – C. 705-7.
246. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management // *Am J Hematol.* – 2016. – T. 91, № 11. – C. 1146-1159.
247. Pardanani A., Tefferi A. Imatinib targets other than bcr/abl and their clinical relevance in myeloid disorders // *Blood.* – 2004. – T. 104, № 7. – C. 1931-9.
248. Hartmann K., Wardelmann E., Ma Y., Merkelbach-Bruse S., Preussner L. M., Woolery C., Baldus S. E., Heinicke T., Thiele J., Buettner R., Longley B. J. Novel germline mutation of KIT associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis // *Gastroenterology.* – 2005. – T. 129, № 3. – C. 1042-6.
249. Frost M. J., Ferrao P. T., Hughes T. P., Ashman L. K. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant // *Mol Cancer Ther.* – 2002. – T. 1, № 12. – C. 1115-24.
250. Akin C., Brockow K., D'Ambrosio C., Kirshenbaum A. S., Ma Y., Longley B. J., Metcalfe D. D. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit // *Exp Hematol.* – 2003. – T. 31, № 8. – C. 686-92.
251. Ma Y., Zeng S., Metcalfe D. D., Akin C., Dimitrijevic S., Butterfield J. H., McMahon G., Longley B. J. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations // *Blood.* – 2002. – T. 99, № 5. – C. 1741-4.
252. Vega-Ruiz A., Cortes J. E., Sever M., Manshouri T., Quintas-Cardama A., Luthra R., Kantarjian H. M., Verstovsek S. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis // *Leuk Res.* – 2009. – T. 33, № 11. – C. 1481-4.
253. Nakagomi N., Hirota S. Juxtamembrane-type c-kit gene mutation found in aggressive systemic mastocytosis induces imatinib-resistant constitutive KIT activation // *Lab Invest.* – 2007. – T. 87, № 4. – C. 365-71.

254. Elliott M. A., Pardanani A., Li C. Y., Tefferi A. Immunophenotypic normalization of aberrant mast cells accompanies histological remission in imatinib-treated patients with eosinophilia-associated mastocytosis // *Leukemia*. – 2004. – T. 18, № 5. – C. 1027-9.
255. Tefferi A., Pardanani A. Imatinib therapy in clonal eosinophilic disorders, including systemic mastocytosis // *Int J Hematol*. – 2004. – T. 79, № 5. – C. 441-7.
256. Shah N. P., Lee F. Y., Luo R., Jiang Y., Donker M., Akin C. Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis // *Blood*. – 2006. – T. 108, № 1. – C. 286-91.
257. Olivieri A., Manzione L. Dasatinib: a new step in molecular target therapy // *Ann Oncol*. – 2007. – T. 18 Suppl 6. – C. vi42-6.
258. Gleixner K. V., Mayerhofer M., Cerny-Reiterer S., Hormann G., Rix U., Bennett K. L., Hadzijušufovic E., Meyer R. A., Pickl W. F., Gotlib J., Horny H. P., Reiter A., Mitterbauer-Hohendanner G., Superti-Furga G., Valent P. KIT-D816V-independent oncogenic signaling in neoplastic cells in systemic mastocytosis: role of Lyn and Btk activation and disruption by dasatinib and bosutinib // *Blood*. – 2011. – T. 118, № 7. – C. 1885-98.
259. Schittenhelm M. M., Shiraga S., Schroeder A., Corbin A. S., Griffith D., Lee F. Y., Bokemeyer C., Deininger M. W., Druker B. J., Heinrich M. C. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies // *Cancer Res*. – 2006. – T. 66, № 1. – C. 473-81.
260. Lombardo L. J., Lee F. Y., Chen P., Norris D., Barrish J. C., Behnia K., Castaneda S., Cornelius L. A., Das J., Doweyko A. M., Fairchild C., Hunt J. T., Inigo I., Johnston K., Kamath A., Kan D., Klei H., Marathe P., Pang S., Peterson R., Pitt S., Schieven G. L., Schmidt R. J., Tokarski J., Wen M. L., Wityak J., Borzilleri R. M. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays // *J Med Chem*. – 2004. – T. 47, № 27. – C. 6658-61.
261. Tokarski J. S., Newitt J. A., Chang C. Y., Cheng J. D., Wittekind M., Kiefer S. E., Kish K., Lee F. Y., Borzilleri R., Lombardo L. J., Xie D., Zhang Y., Klei H. E. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants // *Cancer Res*. – 2006. – T. 66, № 11. – C. 5790-7.
262. Verstovsek S., Tefferi A., Cortes J., O'Brien S., Garcia-Manero G., Pardanani A., Akin C., Faderl S., Manshouri T., Thomas D., Kantarjian H. Phase II study of dasatinib in Philadelphia

- chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis // *Clin Cancer Res.* – 2008. – T. 14, № 12. – C. 3906-15.
263. Dubreuil P., Letard S., Ciufolini M., Gros L., Humbert M., Casteran N., Borge L., Hajem B., Lernet A., Sippl W., Voisset E., Arock M., Auclair C., Leventhal P. S., Mansfield C. D., Moussy A., Hermine O. Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT // *PLoS One.* – 2009. – T. 4, № 9. – C. e7258.
264. Paul C., Sans B., Suarez F., Casassus P., Barete S., Lanternier F., Grandpeix-Guyodo C., Dubreuil P., Palmerini F., Mansfield C. D., Gineste P., Moussy A., Hermine O., Lortholary O. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study // *Am J Hematol.* – 2010. – T. 85, № 12. – C. 921-5.
265. Lortholary O., Chandesris M. O., Bulai Livideanu C., Paul C., Guillet G., Jassem E., Niekoszko M., Barete S., Verstovsek S., Grattan C., Damaj G., Canioni D., Fraitag S., Lhermitte L., Georgin Lavalie S., Frenzel L., Afrin L. B., Hanssens K., Agopian J., Gaillard R., Kinet J. P., Auclair C., Mansfield C., Moussy A., Dubreuil P., Hermine O. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet.* – 2017. – T. 389, № 10069. – C. 612-620.
266. Weisberg E., Manley P. W., Breitenstein W., Bruggen J., Cowan-Jacob S. W., Ray A., Huntly B., Fabbro D., Fendrich G., Hall-Meyers E., Kung A. L., Mestan J., Daley G. Q., Callahan L., Catley L., Cavazza C., Azam M., Neuberg D., Wright R. D., Gilliland D. G., Griffin J. D. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl // *Cancer Cell.* – 2005. – T. 7, № 2. – C. 129-41.
267. Hochhaus A., Baccarani M., Giles F. J., le Coutre P. D., Muller M. C., Reiter A., Santanastasio H., Leung M., Novick S., Kantarjian H. M. Nilotinib in patients with systemic mastocytosis: analysis of the phase 2, open-label, single-arm nilotinib registration study // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2015. – T. 141, № 11. – C. 2047-60.
268. Randall N., Courville E. L., Baughn L., Afrin L., Ustun C. Bosutinib, a Lyn/Btk inhibiting tyrosine kinase inhibitor, is ineffective in advanced systemic mastocytosis // *Am J Hematol.* – 2015. – T. 90, № 4. – C. E74.
269. Fabbro D., Ruetz S., Bodis S., Pruschy M., Csermak K., Man A., Campochiaro P., Wood J., O'Reilly T., Meyer T. PKC412--a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential // *Anticancer Drug Des.* – 2000. – T. 15, № 1. – C. 17-28.
270. Gotlib J., Kluin-Nelemans H. C., George T. I., Akin C., Sotlar K., Hermine O., Awan F. T., Hexner E., Mauro M. J., Sternberg D. W., Villeneuve M., Huntsman Labed A., Stanek E. J.,

- Hartmann K., Horny H. P., Valent P., Reiter A. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis // *N Engl J Med.* – 2016. – T. 374, № 26. – C. 2530-41.
271. Gleixner K. V., Peter B., Blatt K., Suppan V., Reiter A., Radia D., Hadzijusufovic E., Valent P. Synergistic growth-inhibitory effects of ponatinib and midostaurin (PKC412) on neoplastic mast cells carrying KIT D816V // *Haematologica.* – 2013. – T. 98, № 9. – C. 1450-7.
272. Jin B., Ding K., Pan J. Ponatinib induces apoptosis in imatinib-resistant human mast cells by dephosphorylating mutant D816V KIT and silencing beta-catenin signaling // *Mol Cancer Ther.* – 2014. – T. 13, № 5. – C. 1217-30.
273. Simon J., Lortholary O., Caillat-Vigneron N., Raphael M., Martin A., Briere J., Barete S., Hermine O., Casassus P. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature // *Pathol Biol (Paris).* – 2004. – T. 52, № 5. – C. 294-9.
274. Butterfield J. H., Li C. Y. Bone marrow biopsies for the diagnosis of systemic mastocytosis: is one biopsy sufficient? // *Am J Clin Pathol.* – 2004. – T. 121, № 2. – C. 264-7.
275. Barete S., Lortholary O., Damaj G., Hirsch I., Chandesris M. O., Elie C., Hamidou M., Durieu I., Suarez F., Grosbois B., Limal N., Gyan E., Larroche C., Guillet G., Kahn J. E., Casassus P., Amazzough K., Coignard-Biehler H., Georgin-Lavialle S., Lhermitte L., Fraitag S., Canioni D., Dubreuil P., Hermine O. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis // *Blood.* – 2015. – T. 126, № 8. – C. 1009-16; quiz 1050.
276. Ustun C., Gotlib J., Popat U., Artz A., Litzow M., Reiter A., Nakamura R., Kluin-Nelemans H. C., Verstovsek S., Gajewski J., Perales M. A., George T., Shore T., Sperr W., Saber W., Kota V., Yavuz A. S., Pullarkat V., Rogosheske J., Hogan W., Van Besien K., Hagglund H., Damaj G., Arock M., Horny H. P., Metcalfe D. D., Deeg H. J., Devine S., Weisdorf D., Akin C., Valent P. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2016. – T. 22, № 8. – C. 1348-1356.
277. Gotlib J., Pardanani A., Akin C., Reiter A., George T., Hermine O., Kluin-Nelemans H., Hartmann K., Sperr W. R., Brockow K., Schwartz L. B., Orfao A., Deangelo D. J., Arock M., Sotlar K., Horny H. P., Metcalfe D. D., Escibano L., Verstovsek S., Tefferi A., Valent P. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis // *Blood.* – 2013. – T. 121, № 13. – C. 2393-401.
278. Gonzalez-de-Olano D., Alvarez-Twose I., Vega A., Orfao A., Escibano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis // *Immunotherapy.* – 2011. – T. 3, № 5. – C. 637-51.

279. Sokol K. C., Ghazi A., Kelly B. C., Grant J. A. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2014. – T. 2, № 3. – C. 266-70.
280. Carter M. C., Robyn J. A., Bressler P. B., Walker J. C., Shapiro G. G., Metcalfe D. D. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – T. 119, № 6. – C. 1550-1.
281. Kibsgaard L., Skjold T., Deleuran M., Vestergaard C. Omalizumab induced remission of idiopathic anaphylaxis in a patient suffering from indolent systemic mastocytosis // *Acta Derm Venereol.* – 2014. – T. 94, № 3. – C. 363-4.
282. Kontou-Fili K., Filis C. I., Voulgari C., Panayiotidis P. G. Omalizumab monotherapy for bee sting and unprovoked "anaphylaxis" in a patient with systemic mastocytosis and undetectable specific IgE // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2010. – T. 104, № 6. – C. 537-9.
283. Lieberoth S., Thomsen S. F. Cutaneous and gastrointestinal symptoms in two patients with systemic mastocytosis successfully treated with omalizumab // *Case Rep Med.* – 2015. – T. 2015. – C. 903541.
284. Beck L. A., Marcotte G. V., MacGlashan D., Togias A., Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – T. 114, № 3. – C. 527-30.
285. Siebenhaar F., von Tschirnhaus E., Hartmann K., Rabenhorst A., Staubach P., Peveling-Oberhag A., Wagner N., Martus P., Carter M. C., Metcalfe D. D., Church M. K., Maurer M., Weller K. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL // *Allergy.* – 2016. – T. 71, № 6. – C. 869-77.
286. Finlay A. Y., Khan G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol.* – 1994. – T. 19, № 3. – C. 210-6.
287. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1961. – T. 4. – C. 561-71.
288. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – T. 67, № 6. – C. 361-70.
289. Kristensen T., Broesby-Olsen S., Vestergaard H., Bindslev-Jensen C., Moller M. B. Serum tryptase correlates with the KIT D816V mutation burden in adults with indolent systemic mastocytosis // *Eur J Haematol.* – 2013. – T. 91, № 2. – C. 106-11.
290. Pyatilova P., Teplyuk N., Olisova O., Kovrigina A., Gadaev I., Kolkhir P. Efficacy of PUVA in Russian patients with mastocytosis: a case series and review of literature // *Int J Dermatol.* – 2018. – T. 57, № 9. – C. e59-e64.

291. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology // *Am J Cancer Res.* – 2013. – T. 3, № 2. – C. 159-72.
292. 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. – T. 119, № 4. – C. 362-373 e2.
293. Gomes E. R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2005. – T. 5, № 4. – C. 309-16.
294. Passali D., Cingi C., Staffa P., Passali F., Muluk N. B., Bellussi M. L. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions // *Asia Pac Allergy.* – 2018. – T. 8, № 1. – C. e7.
295. Tejedor Alonso M. A., Moro Moro M., Mugica Garcia M. V. Epidemiology of anaphylaxis // *Clin Exp Allergy.* – 2015. – T. 45, № 6. – C. 1027-39.
296. Metcalfe D. D. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status // *J Invest Dermatol.* – 1991. – T. 96, № 3 Suppl. – C. 2S-4S; discussion 4S, 60S-65S.
297. Brockow K., Scott L. M., Worobec A. S., Kirshenbaum A., Akin C., Huber M. M., Metcalfe D. D. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease // *Arch Dermatol.* – 2002. – T. 138, № 6. – C. 785-90.
298. Sperr W. R., Valent P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis // *Expert Rev Hematol.* – 2012. – T. 5, № 3. – C. 261-74.
299. Moura D. S., Sultan S., Georgin-Lavialle S., Barete S., Lortholary O., Gaillard R., Hermine O. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression // *PLoS One.* – 2012. – T. 7, № 6. – C. e39468.
300. Moura D. S., Georgin-Lavialle S., Gaillard R., Hermine O. Neuropsychological features of adult mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – T. 34, № 2. – C. 407-22.
301. Smith J. H., Butterfield J. H., Pardani A., DeLuca G. C., Cutrer F. M. Neurologic symptoms and diagnosis in adults with mast cell disease // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2011. – T. 113, № 7. – C. 570-4.
302. Guillaume N., Desoutter J., Chandesris O., Merlusca L., Henry I., Georgin-Lavialle S., Barete S., Hirsch I., Bouredji D., Royer B., Gruson B., Lok C., Sevestre H., Mentaverri R., Brazier M., Meynier J., Hermine O., Marolleau J. P., Kamel S., Damaj G. Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics // *Am J Med.* – 2013. – T. 126, № 1. – C. 75 e1-7.
303. Rossini M., Zanotti R., Bonadonna P., Artuso A., Caruso B., Schena D., Vecchiato D., Bonifacio M., Viapiana O., Gatti D., Senna G., Riccio A., Passalacqua G., Pizzolo G., Adami S. Bone

- mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis // *Bone*. – 2011. – T. 49, № 4. – C. 880-5.
304. Sokol H., Georgin-Lavialle S., Canioni D., Barete S., Damaj G., Soucie E., Bruneau J., Chandesris M. O., Suarez F., Launay J. M., Aouba A., Grandpeix-Guyodo C., Lanternier F., Grosbois B., de Gennes C., Cathebras P., Fain O., Hoyeau-Idrissi N., Dubreuil P., Lortholary O., Beaugerie L., Ranque B., Hermine O. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients // *J Allergy Clin Immunol*. – 2013. – T. 132, № 4. – C. 866-73 e1-3.
305. Bohm A., Fodinger M., Wimazal F., Haas O. A., Mayerhofer M., Sperr W. R., Esterbauer H., Valent P. Eosinophilia in systemic mastocytosis: clinical and molecular correlates and prognostic significance // *J Allergy Clin Immunol*. – 2007. – T. 120, № 1. – C. 192-9.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Опросник для оценки качества жизни больного мастоцитозом (МС-QoL)

МС-QoL

(версия на русском языке)

Опросник для изучения качества жизни пациентов с мастоцитозом

Введение. Уважаемые пациенты! В приведенном ниже опроснике вы найдете ряд вопросов касательно качества вашей жизни. Прочтите каждый вопрос и из пяти вариантов выберите наиболее соответствующий вашим ощущениям. Не стоит долго размышлять над ответом. Постарайтесь ответить на все вопросы. Для каждого вопроса указывайте только один ответ, т. е. отмечайте крестиком только один вариант ответа для каждого вопроса.

	Соверш енно нет	Незначи тельно	В средней мере	Сильн о	Очень сильно
Насколько сильно вы страдали от указанных ниже симптомов в течение последних двух недель?					
1. Зуд	☐	☐	☐	☐	☐
2. Покраснение или отек кожи	☐	☐	☐	☐	☐
3. Внезапный нарастающий жар и покраснение лица (т. н. приливы)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Диарея	☐	☐	☐	☐	☐
5. Утомляемость или вялость	☐	☐	☐	☐	☐
6. Головные боли	☐	☐	☐	☐	☐
7. Боли в мышцах или суставах	☐	☐	☐	☐	☐
8. Нарушение концентрации внимания	☐	☐	☐	☐	☐
	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
Укажите, насколько часто мастоцитоз создавал для вас ограничения в перечисленных ниже областях повседневной жизни на протяжении последних двух недель.					
9. Школа, учеба или работа	☐	☐	☐	☐	☐
10. Спорт или физическая активность	☐	☐	☐	☐	☐
11. Сон	☐	☐	☐	☐	☐
12. Половая жизнь	☐	☐	☐	☐	☐
13. Организация досуга	☐	☐	☐	☐	☐
14. Межличностные отношения (с друзьями, членами семьи, партнером)	☐	☐	☐	☐	☐

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
Приведенные ниже вопросы нацелены на уточнение трудностей и проблем, которые могут быть связаны с мастоцитозом. В ответах оценивайте состояния, которые вы переживали на протяжении последних двух недель .					
15. Ощущали ли вы на протяжении последних двух недель усталость в течение дня из-за невозможности надлежащим образом выспаться ночью?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Приходилось ли вам на протяжении последних двух недель ограничивать себя в выборе еды и напитков вследствие мастоцитоза?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Понижалась ли ваша работоспособность на протяжении последних двух недель вследствие мастоцитоза?	☐	☐	☐	☐	☐
18. Обременяли ли вас на протяжении последних двух недель симптомы мастоцитоза?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Приходилось ли вам на протяжении последних двух недель ограничивать себя в выборе одежды вследствие мастоцитоза?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Испытывали ли вы на протяжении последних двух недель страх пережить анафилактический шок вследствие мастоцитоза?	☐	☐	☐	☐	☐
21. Испытывали ли вы вследствие мастоцитоза на протяжении последних двух недель страх подвергнуться неправильному лечению в случае потери сознания или при несчастном случае?	☐	☐	☐	☐	☐
22. Чувствовали ли вы себя на протяжении последних двух недель некомфортно в общественных местах вследствие мастоцитоза?	☐	☐	☐	☐	☐
23. Испытывали ли вы на протяжении последних двух недель страх перед дальнейшим течением мастоцитоза?	☐	☐	☐	☐	☐
	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
Наблюдали ли вы за собой на протяжении последних двух недель приведенные ниже состояния:					
24. Апатичность	☐	☐	☐	☐	☐
25. Чувство покинутости наедине со своим заболеванием	☐	☐	☐	☐	☐
26. Беспокойство?	☐	☐	☐	☐	☐
27. Грусть?	☐	☐	☐	☐	☐

Приложение Б. Опросник для оценки качества жизни пациента с дерматологическим заболеванием (DLQI)

ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX, DLQI)				DLQI
Лечебное учреждение:	Дата:	Значение индекса:		
ФИО пациента:	Диагноз:			
Адрес:				
Цель этого вопросника – оценить, какое влияние оказывало на Вашу жизнь кожное заболевание в ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ. Пожалуйста, отметьте одну ячейку для каждого вопроса.				
1.	На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или покалывание кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	
2.	На протяжении последней недели, насколько сильно Вы чувствовали смущение и неловкость из-за состояния Вашей кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	
3.	На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	Не применимо ☐
4.	На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы одевали?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	Не применимо ☐
5.	На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную деятельность или досуг?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	Не применимо ☐
6.	На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	Не применимо ☐
7.	Препятствовало ли состояние Вашей кожи присутствию на работе или занятиях в течение последней недели?	Да Нет	☐ ☐	Не применимо ☐
	Если "Нет", то в какой степени, на протяжении последней недели, состояние Вашей кожи было проблемой для Вашей работы или обучения?	Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐	
8.	На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером или Вашими близкими друзьями или родственниками?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	Не применимо

				☐
9.	На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших сексуальных проблем ?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	Не применимо ☐
10.	На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет	☐ ☐ ☐ ☐	Не применимо ☐

Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на КАЖДЫЙ вопрос. Спасибо.

Приложение В. Шкала депрессии Бека (BDI)

Инструкция. Этот опросник состоит из 21 групп утверждений. Прочтите внимательно и обведите кружком номер (0, 1, 2 или 3) утверждения, наилучшим образом отражающего Ваше самочувствие в течение ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ, включая СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ. Если подходящими Вам кажутся несколько утверждений в группе, обведите каждое из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде, чем сделать выбор.

1.
 - 0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.
 - 1 Я расстроен.
 - 2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.
 - 3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.
2.
 - 0 Я не тревожусь о своем будущем.
 - 1 Я чувствую, что озадачен будущим.
 - 2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.
 - 3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.
3.
 - 0 Я не чувствую себя неудачником.
 - 1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.
 - 2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.
 - 3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.
4.
 - 0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.
 - 1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.
 - 2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.
 - 3 Я полностью не удовлетворен жизнью и мне все надоело.
5.
 - 0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.
 - 1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.
 - 2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.
 - 3 Я постоянно испытываю чувство вины.
6.
 - 0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.
 - 1 Я чувствую, что могу быть наказан.
 - 2 Я ожидаю, что могу быть наказан.
 - 3 Я чувствую себя уже наказанным.
7.
 - 0 Я не разочаровался в себе.
 - 1 Я разочаровался в себе.
 - 2 Я себе противен.
 - 3 Я себя ненавижу.
8.
 - 0 Я знаю, что я не хуже других.
 - 1 Я критикую себя за ошибки и слабости.
 - 2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.
 - 3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.
9.
 - 0 Я никогда не думал покончить с собой.
 - 1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.
 - 2 Я хотел бы покончить с собой.
 - 3 Я бы убил себя, если бы представился случай.
10.
 - 0 Я плачу не больше, чем обычно.
 - 1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше.
 - 2 Теперь я все время плачу.
 - 3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11.

- 0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.
- 1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше.
- 2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.
- 3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.

12.

- 0 Я не утратил интереса к другим людям.
- 1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.
- 2 Я почти потерял интерес к другим людям.
- 3 Я полностью утратил интерес к другим людям.

13.

- 0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.
- 1 Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.
- 2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.
- 3 Я больше не могу принимать решения.

14.

- 0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.
- 1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.
- 2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.
- 3 Я знаю, что выгляжу безобразно.

15.

- 0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.
- 1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.
- 2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.
- 3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.

16.

- 0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.
- 1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.
- 2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.
- 3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.

17.

- 0 Я устаю не больше, чем обычно.
- 1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.
- 2 Я устаю почти от всего, что я делаю.
- 3 Я не могу ничего делать из-за усталости.

18.

- 0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.
- 1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.
- 2 Мой аппетит теперь значительно хуже.
- 3 У меня вообще нет аппетита.

19.

- 0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.
- 1 За последнее время я потерял более 2 кг.
- 2 Я потерял более 5 кг.
- 3 Я потерял более 7 кг.

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком).

ДА _____ НЕТ _____

20.

- 0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.
- 1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.
- 2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.
- 3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.

21.

- 0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.
- 1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.
- 2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.
- 3 Я полностью утратил сексуальный интерес.

Приложение Г. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Не обращайтесь внимания на цифры и буквы, помещенные в левой части опросника. Прочитайте внимательно каждое утверждение, и в пустой графе слева отметьте крестиком ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как Вы себя чувствовали на прошлой неделе. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной

Т	Я напряжен. Мне не по себе
3	все время
2	часто
1	время от времени, иногда
0	совсем не испытываю
Д	То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство
0	определенно это так
1	наверное, это так
2	лишь в очень малой степени это так
3	это совсем не так
Т	Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться
3	определенно это так, и страх очень сильный
2	да, это так, но страх не очень сильный
1	иногда, но это меня не беспокоит
0	совсем не испытываю
Д	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
0	определенно, это так
1	наверное, это так
2	лишь в очень малой степени это так
3	совсем не способен
Т	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
3	постоянно
2	большую часть времени
1	время от времени
0	только иногда
Д	Я чувствую себя бодрым
3	совсем не чувствую
2	очень редко
1	иногда
0	практически все время
Т	Я легко могу сесть и расслабиться
0	определенно, это так
1	наверное, это так
2	лишь изредка это так
3	совсем не могу
Д	Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
3	практически все время
2	часто
1	иногда
0	совсем нет
Т	Я испытываю внутренне напряжение или дрожь
0	совсем не испытываю
1	иногда
2	часто
3	очень часто

Д	Я не слежу за своей внешностью
3	определенно это так
2	я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
1	может быть, я стал меньше уделять этому внимания
0	я слежу за собой так же, как и раньше
Т	Я не могу усидеть на месте, словно мне постоянно нужно двигаться
3	определенно, это так
2	наверное, это так
1	лишь в очень малой степени это так
0	совсем не способен
Д	Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
0	точно так, как и обычно
1	да, но не в той степени, как раньше
2	значительно меньше, чем раньше
3	совсем не считаю
Т	У меня бывает внезапное чувство паники
3	действительно, очень часто
2	довольно часто
1	не так уж часто
0	совсем не бывает
Д	Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы
0	часто
1	иногда
2	редко
3	очень редко

Приложение Д. 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 поражением костей:		боль / остеопения / остеопороз / остеолизис
другие симптомы		
качество жизни, уровень тревоги и депрессии		
MC-QoI		%:
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