

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра факультетской терапии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф., Шикин А.Н.

« » _____ 201__г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

РОССИЙСКОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Выполнила студентка

605 группы

Скорюкова К. А.

Научный руководитель:

к.м.н., доц. **Кулибаба Т. Г.**

Санкт-Петербург

2017

Список сокращений

АСК – ацетилсалициловая кислота

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимия

ИЛ – интерлейкин

ИП – истинная полицитемия

ИФН- α – интерферон альфа

КМ – костный мозг

ЛТ - лейкотриены

МДС – миелодиспластический синдром

МЕ – международные единицы

НС – нервная система

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОСГ – остеосцинтиграфия

ОСМ - онкостатин-М

ПГ D₂ - простагландин D₂

ПК – пигментная крапивница

ПМФ – первичный миелофиброз

РФП – радиофармацевтический препарат

РЭС – ретикуло-эндотелиальная система

СМ – системный мастоцитоз

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТК – тучные клетки

Т-ОЛЛ – Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз

ФАТ - фактор активации тромбоцитов

ФНО – фактор некроза опухоли

ФРФ - фактор роста фибробластов

ФРЭС - фактор роста эндотелия сосудов

ХК – холодовая крапивница

ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз

ХНЛ – хронический нейтрофильный лейкоз

ХТ – химиотерапия

ХЭЛ-БДУ – хронический эозинофильный лейкоз без дополнительного уточнения

ЦНС – центральная нервная система

ЦОГ-1,2 – циклооксигеназы 1 и 2

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

5-НИАА – 5-hydroxyindoleacetic acid

ASM - aggressive systemic mastocytosis

ASM-t - aggressive systemic mastocytosis in transformation

СМ – cutaneous mastocytosis

FLT3 - FMS-like tyrosine kinase-3

GIST – gastrointestinal stromal tumor

Нб – гемоглобин

НВА – homovanillic acid

IgE – immunoglobulin E

IL – interleukin

ISM - indolent systemic mastocytosis

MCL - mast cell leukemia

MCS - mast cell sarcoma

MPCM - maculopapular cutaneous mastocytosis

MPR – multi-planar reconstruction

NGF – nerve growth factor

PDGFRA - platelet-derived growth factor receptor alpha

RANKL - receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

SIS – skin immune system

SM – systemic mastocytosis

SM-AHNMD - SM with an associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease

SM-AML - SM-acute myeloid leukemia

SM-CEL - SM-chronic eosinophilic leukemia

SM-CMML - SM-chronic myelomonocytic leukemia

SM-MDS - SM-myelodysplastic syndrome

SM-MM - SM-multiple myeloma

SM-MPN - SM-myeloproliferative neoplasm

SM-NHL - SM-non-Hodgkin lymphoma

SSM - smoldering systemic mastocytosis

TGF- β – transforming growth factor beta

UP – urticaria pigmentosa

VEGFR2 – vascular endothelial growth factor receptor 2

Оглавление

<u>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</u>	<u>2</u>
<u>ОГЛАВЛЕНИЕ</u>	<u>5</u>
<u>ВВЕДЕНИЕ</u>	<u>6</u>
<u>ГЛАВА 1. МАСТОЦИТОЗ – СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ЗАБОЛЕВАНИИ</u>	<u>8</u>
1.1. ОБЩИЕ ДАННЫЕ О МАСТОЦИТОЗЕ	8
1.2. ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ: МОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МАСТОЦИТОЗА	12
1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МАСТОЦИТОЗА.....	16
КЛАССИФИКАЦИЯ ФОРМ МАСТОЦИТОЗА	16
КОЖНЫЕ ФОРМЫ МАСТОЦИТОЗА.....	21
СИСТЕМНЫЕ ФОРМЫ МАСТОЦИТОЗА.....	25
1.4. ЛЕЧЕНИЕ.....	39
1.5. ПРОГНОЗ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ	49
<u>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</u>	<u>53</u>
<u>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ</u>	<u>56</u>
3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ПАЦИЕНТОВ С МАСТОЦИТОЗОМ	70
<u>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</u>	<u>82</u>
<u>ВЫВОДЫ.....</u>	<u>83</u>
<u>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</u>	<u>84</u>

Введение

Мастоцитоз – гетерогенная группа редких заболеваний миелопролиферативной природы, при котором происходит избыточное накопление и пролиферация тучных клеток (ТК) в тканях и органах [13, 22]. На данный момент этиология и патогенез до конца не изучены. Считается, что у детей мастоцитоз – это временное проявление гиперреактивности тучных клеток, дебютирующее в раннем возрасте, протекающее в виде кожных форм и спонтанно регрессирующее при достижении ребенком пубертатного возраста. Мастоцитоз у взрослых – клональное заболевание опухолевой природы, но, как правило, со стабильным многолетним течением [10, 11, 38].

Для диагностики мастоцитоза разработаны четкие критерии, основанные преимущественно на данных клинической картины заболевания (для кожных форм у детей) и гистологическом, иммуногистохимическом, молекулярно-генетическом исследованиях (для системных форм мастоцитоза, выявляемых у взрослых) [51]. Несмотря на имеющиеся конкретные критерии и рекомендации, диагностика мастоцитоза в России сопряжена с определенными трудностями. Как правило, большинство больных длительное время обследуются и получают терапию по поводу других заболеваний. Это связано с отсутствием масштабных российских исследований мастоцитоза и актуальной современной информации о данном заболевании. По этой же причине на данный момент не существует принятых в нашей стране стандартов диагностики мастоцитоза, что осложняет его выявление и, следовательно, лечение.

Учитывая особенности течения заболевания, а именно склонное к спонтанному саморазрешению у детей и длительное стабильное у взрослых, можно сделать вывод, что больным с мастоцитозом в первую

очередь необходима консультативная помощь, а затем и медикаментозная. Своевременная консультация пациента по поводу заболевания позволяет избежать промедления в лечении, а также ухудшения течения заболевания, что положительно отражается на качестве жизни пациентов. Помимо этого, грамотное лечение более тяжелых системных форм мастоцитоза у взрослых позволяет не только улучшить качество жизни, но и увеличить медиану выживаемости.

Таким образом, актуальность настоящей работы состоит в изучении тенденций заболевания мастоцитозом в России, определения половозрастной структуры заболевания, соотношения форм мастоцитоза, рассмотрении основных методов диагностики и лечения заболевания.

Цель работы: изучить структуру заболевания мастоцитозом в России у детей и взрослых.

Задачи работы:

1. Изучить современные данные отечественной и зарубежной литературы, посвященные проблеме мастоцитоза.
2. Провести сбор информации о течении заболевания у пациентов с помощью специально разработанных анкет и метода интервьюирования.
3. Провести обработку и анализ полученных данных, сравнить результаты исследования с литературными данными.
4. Сформулировать выводы о структуре заболеваемости мастоцитозом и особенностях клинического течения у взрослых и пациентов детского возраста в России.

Научная новизна работы: проведен сбор информации, анализ и интерпретация данных крупнейшей группы пациентов с мастоцитозом в России.

Глава 1. Мастоцитоз – современные данные о заболевании

1.1. Общие сведения о мастоцитозе

Под термином «мастоцитоз» подразумевают гетерогенную группу редких заболеваний, характеризующихся аномальной клональной пролиферацией тучных ТК в различных тканях и внутренних органах, в том числе в коже и костном мозге [22, 23].

Первым упоминанием о заболевании считается описанная в 1869 г. E. Nettleship и W. Тау хроническая крапивница, оставлявшая после себя на коже пациентов бурые пятна (постпигментацию) [17]. Термин «пигментная крапивница» (ПК) был предложен несколько позже, в 1878 г. A. Sangster. По мере накопления клинических данных и совершенствования методов диагностики (определение гистологической природы заболевания дерматологом P. Unna в 1887 г.) был введен термин «мастоцитоз» (R. Degos, 1953 г.) [14, 17].

Согласно некоторым статистическим данным среди всех пациентов в дерматологической практике на каждые 10 000 пациентов приходится 2-3 случая мастоцитоза [17, 38]. По другим данным частота встречаемости заболевания составляет 1-4 случая на 100 тыс. населения, однако многие авторы считают, что на практике имеет место гиподиагностика заболевания [5]. Мастоцитоз не имеет тенденции к преимущественному поражению пациентов какого-либо определенного пола [47]. Чаще заболевание диагностируется в детском возрасте [5, 23, 25].

Все формы мастоцитоза подразделяются на 2 большие группы: кожные формы и системные формы [38]. Как правило, у детей выявляется кожный мастоцитоз, у взрослых – системный (СМ) [13].

В России кожные формы мастоцитоза составляют по разным данным от 0,1 до 0,8% от всех дерматологических диагнозов. Территориально в

России мастоцитоз более распространен на Кавказе и встречается чаще среди мужчин (по крайней мере, среди детской популяции) [10].

Как правило, в 70-75% случаев мастоцитоз у детей дебютирует в возрасте от 1 месяца до 1 года, но могут болеть дети и более старшего возраста [9-11]. Всего выявлены два пика заболеваемости: 55% всех случаев заболевания приходятся на возраст от 6 месяцев до 2 лет, 35% - на возраст 20-40 лет [10, 37]. По данным исследований среди европейских больных всего на учёте состоит приблизительно 100 тыс. пациентов, в мировой врачебной практике - около 1 млн [25, 48, 51]. Из приведенных выше данных можно сделать вывод о том, что мастоцитоз является редким заболеванием как в России, так и в мире.

Следует помнить о не диагностированных случаях мастоцитоза. Причина этого кроется в низкой осведомленности врачей общей практики, педиатров, дерматологов, о наличии множества форм заболеваний с неспецифическими проявлениями у пациентов детского возраста, регрессирующими при достижении подросткового возраста [10, 13].

Этиология заболевания до конца не выяснена, некоторые авторы указывают на роль генетических факторов в развитии мастоцитоза, однако при этом отмечают, что семейные случаи заболевания довольно редки [14, 35]. Чаще всего выявляются случаи приобретенного мастоцитоза [23]. Вероятно, мастоцитоз у детей связан с временной гиперреактивностью ТК, отвечающих бурной дегрануляцией на разнообразные раздражители [35, 47]. В целом, заболевание рассматривается большинством авторов как системное заболевание ретикулогистиоцитарной системы (РЭС) [10].

Патогенез мастоцитоза связан с повышенной дегрануляцией ТК, в результате которой происходит высвобождение биологически активных веществ мастоцита – гистамина, гепарина, пептидаз [1, 18, 24]. Наиболее изучена роль гистамина в патогенезе различных форм мастоцитоза [5]. Дегрануляция может быть вызвана разнообразными факторами, среди которых выделяют иммунные и неиммунные. Воздействие иммунных

факторов реализуется за счет связывания с гликопротеиновыми рецепторами ТК и активацией их иммуноглобулинами класса Е. К неиммунным факторам относятся: лекарственные препараты – кодеин, ацетилсалициловая кислота, морфин, полимиксин В, тиамин; бактериальные токсины, а также яды змей, пчел и укусы других насекомых; воздействие горячей или холодной воды; физические факторы – трение, давление, инсоляция; пищевые продукты – сыры, специи, алкоголь; физическая нагрузка и др. [9-11, 22, 24, 28].

ТК рассматриваются как компонент кожной иммунологической системы (SIS – skin immune system), реагирующей на проникновение чужеродных агентов. В ответ на стимуляцию различными факторами (нейропептиды, цитокины, гистамин-релизинг фактор, ИЛ-1, тромбин и др.), ТК мигрируют в кожу, эпителий дыхательных путей и ЖКТ [12]. Происходящая в тканях дегрануляция, защитная по своей сути и чрезмерная при мастоцитозе, оказывает неспецифическое стимулирующее воздействие на процессы пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов). Избыток гистамина в тканях привлекает эозинофилы, участвующие в его разрушении и, в свою очередь, активирующие макрофаги. Таким образом, происходит запуск каскада клеточных реакций с формированием не только тучноклеточной, но и гистиолимфоцитарной инфильтрации тканей [12, 16].

Рядом исследований показана связь клинических проявлений с различными вариантами КИТ-мутации (мутации трансмембранного белка ТК, активируемого фактором роста стволовых клеток, проявлением которой является чрезмерная пролиферация ТК) и других мутаций [22, 23, 30, 35].

Клинические проявления мастоцитоза являются результатом в первую очередь дегрануляции мастоцитов и воздействием медиаторов на ткани, реже и в более агрессивных системных формах заболевания выявляются признаки полиорганной недостаточности, вызванной

массивной инфильтрацией тканей мастоцитами [25, 28]. Пациенты при мастоцитозе страдают от различных проявлений иммунных и неиммунных воздействий, однако чаще всего выявляются кожный зуд и приливы (flushing в зарубежной литературе), то есть приступы покраснения кожных покровов при воздействии тех или иных факторов внешней и внутренней среды и опасные для жизни случаи анафилаксии [24]. Данные симптомы характерны как для кожных форм мастоцитоза у детей, так и для системных форм мастоцитоза у взрослых пациентов. Помимо типичных случаев с поражением кожи нередкими являются случаи заболевания, когда кожные покровы интактны и страдают другие органы и системы: костный мозг, печень, селезенка, ЖКТ и др. [28, 38]. При этом симптомы, связанные с высвобождением биологически активных веществ, включают тошноту, рвоту, диарею, абдоминальные боли, признаки остеопении или остеопороза [36-39, 51]. В более тяжелых случаях выявляется массивная инфильтрация тканей мастоцитами и поражение внутренних органов: спленомегалия с гиперспленизмом, остеодеструкция и патологические переломы костей, инфильтрация печени и синдром портальной гипертензии с асцитом, синдром мальабсорбции и панцитопения как результат инфильтрации КМ тучными клетками [23, 48, 49]. Описанные симптомы являются признаками агрессивной формы СМ, однако встречаются также у пациентов с лейкозом из тучных клеток [45, 49].

Согласно данным зарубежных и российских авторов выявляются существенные различия в течении болезни у детей и взрослых. Так, в детской популяции наиболее частой формой мастоцитоза является кожная форма, называвшаяся ранее пигментной крапивницей [10, 19, 20, 25], тогда как среди взрослых пациентов чаще встречается системный мастоцитоз в различных клинических вариантах [14, 23, 28]. Наиболее диагностически, клинически и прогностически значимо разделение всех форм системного мастоцитоза с помощью специально разработанных признаков В-группы

(отражающих тяжесть заболевания) и С-группы (отражающих агрессивность), которые будут освещены ниже [13].

Диагноз мастоцитоза должен быть установлен на основании критериев ВОЗ, включающих комплекс клинических, морфоиммунологических (особенности морфологии тучных клеток, гистоархитектоники, аберрантности иммунофенотипа), лабораторных (уровень сывороточной триптазы) данных [26, 30, 32]. Помимо прочего указывается значимость молекулярного исследования мутации D816V*KIT* для определения лечебной тактики и возможности проведения таргетной терапии, что во многом определяет прогноз заболевания [30, 34, 48].

1.2. Тучные клетки: морфология и патогенез мастоцитоза

Тучные клетки, или мастоциты – мультифункциональные гранулярные клетки, обнаруженные во всех тканях и органах [1, 22-24]. Многочисленные цитоплазматические гранулы содержат широкий спектр медиаторов (цитокины, хемокины, монокины, интерлейкины, ростовые факторы, протеогликаны, протеазы и др.) [22-24, 46], что позволяет им являться ключевыми участниками не только аллергических и иммуновоспалительных, но и опухолевых процессов [8].

ТК развиваются из плюрипотентных CD34+ клеток-предшественников костного мозга [1]. Для созревания и окончательной дифференцировки ТК мигрируют в кожу, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [49]. Развитие мастоцитов из гемопоэтических клеток-предшественников индуцируется множеством цитокинов (IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), тромбопоэтин (фактор роста и развития мегакариоцитов), трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF-β), однако ведущим является фактор роста стволовых клеток (stem cell factor, SCF), роль рецептора к которому осуществляет

трансмембранный белок с внутренней тирозинкиназной активностью, называемый КИТ (CD117) [8, 23, 37].

Предполагается, что именно КИТ играет ключевую роль в пролиферации, созревании и выживании ТК [49]. В норме созревшие и прошедшие процесс дифференцировки ТК распределяются в разнообразные ткани и органы. ТК определяют в коже (поверхностных слоях дермы), слизистых оболочках ЖКТ, слюнных железах, миндалинах, вилочковой железе, лимфатических узлах, селезенке, мочевом пузыре, легких, а также периваскулярно, в ЦНС и периферической НС. Однако при мастоцитозе локализация скоплений тучных клеток существенно отличается от естественной, либо превосходит количество клеток в выше обозначенных тканях [10].

В результате скопления мастоцитов в пораженных тканях, при определенной стимуляции ТК разнообразными иммунными и неиммунными факторами, описанными выше, происходит высвобождение медиаторов и воздействие их на окружающие ткани и органы. Чаще всего при кожных формах мастоцитоза у детей ТК в скоплениях не имеют признаков атипии, у взрослых в инфильтратах иногда обнаруживаются незрелые клетки, которые, предположительно, являются предпосылкой к малигнизации и рассматриваются как один из признаков агрессивной формы СМ [48]. Высвобождение гистамина ведет за собой возникновение ряда эффектов, таких как увеличение проницаемости сосудов, снижение артериального давления за счет расширения капилляров, венул и артериол и снижения величины общего периферического сопротивления, стимуляция желудочной секреции и др. [47-49]. Выделяющиеся помимо гистамина гепарин и эозинофильный хемотаксический фактор отвечают за проявления соответственно геморрагического синдрома (носовые кровотечения, мелена, петехии и пурпура в очагах поражения) и гиперэозинофильного синдрома, довольно часто сопровождающего мастоцитоз [10]. Одним из значимых в диагностическом плане медиаторов

является триптаза, кодируемая в хромосоме 16p13 и представления в сыворотке α - и β -формами. Однако следует помнить, что повышение уровня триптазы сыворотки крови не является абсолютным диагностическим критерием мастоцитоза и свидетельствует лишь о предшествующей дегрануляции ТК [7, 23, 26].

Показано, что КИТ-рецептор экспрессируется не только на поверхности ТК, но и на гемопоэтических клетках-предшественниках, зародышевых клетках, меланоцитах, интерстициальных клетках Кахала в ЖКТ, что объясняет функциональную значимость CD117 в регуляции иммунных процессов (в особенности IgE-опосредованных), гаметогенеза, кроветворения, деятельности ЖКТ, меланогенеза [35, 39]. Фактор роста стволовых клеток помимо связывания трансмембранного белка КИТ на поверхности тучных клеток и последующей их дегрануляции, обладает способностью к стимуляции пролиферации меланоцитов и синтеза меланина, что объясняет возникновение постпигментации у пациентов с кожными формами мастоцитоза [10, 19, 20, 49].

Помимо нормальных клеток, выполняющих свои функции, экспрессию КИТ обнаруживают также многие опухолевые клетки: клетки стромальных опухолей ЖКТ (GIST) (Andersson и соавт, 2002), семином (Strohmeier и др, 1995), мелкоклеточного рака легкого (Sekido и др, 1991), рака толстой кишки (Toyota и др, 1993), нейробластомы (Beck и др, 1995), рака молочной железы (Hines и др, 1995), а также при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) (Vene и др, 1998), Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе (Т-ОЛЛ) (Vene и др, 1998), множественной миеломе (Escribano и др, 1998), миелодиспластических синдромах (МДС) (Orfao и др, 2004), миелопролиферативных расстройствах (Nakata и др, 1995), неходжкинской лимфоме (Bravo и др, 2000) и др. [35].

Также в ряде исследований показано влияние тучных клеток на опухолевый рост путем стимуляции неоангиогенеза рядом гранулярных

факторов: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, нейтральными протеазами (триптаза, химаза), гепарином, гистамином и др. [6, 8].

В патогенезе мастоцитоза предполагается два пути: непосредственно нарушение работы с-КІТ-рецепторов и чрезмерное воздействие на них лигандами, что приводит к гиперпролиферации ТК, обуславливающей, в свою очередь, чрезмерную дегрануляцию мастоцитов с проявлением разнообразной симптоматики и массивную инфильтрацию тканей и органов, проявляющуюся симптомами цитопении и полиорганной недостаточности [8, 22, 35]. Предполагается, что в патогенезе мастоцитоза ключевую роль играет клональная пролиферация ТК в результате мутации в локусе гена с-КІТ, приводящей к усилению его экспрессии на поверхности тучных клеток [35, 39].

Показано, что ген КІТ кодируется в перичентромерной области короткого плеча хромосомы 4q12 [22]. В результате некоторых исследований были получены данные, свидетельствующие о двух типах мутаций, приводящих к развитию мастоцитоза: непосредственно мутации протоонкогена с-КІТ и мутации в других генах КІТ [30, 35]. При этом с помощью точных молекулярных методов идентификации на большой группе пациентов было доказано, что КІТ-мутация определяется у большинства (>90%) пациентов с СМ. Наиболее частой на сегодняшний день является D816V мутация [22, 35], впервые описанная Furitsu и соавторами в 1993 году [35]. В более поздних работах также была доказана связь D816V КІТ-мутации и мастоцитоза, однако точная частота встречаемости не была определена и остается предметом дискуссий, особенно для индолентного СМ. Так, получены противоречивые данные в работах Fritsche-Polanz и др. (2001), где частота встречаемости названной мутации составила около 100%, и в работах Pardanani и др. (2003), где частота встречаемости мутации D816V оказалась значительно ниже – всего 31% [38]. Интересным фактом является также то, что КІТ-мутация обнаруживается у большинства взрослых пациентов, причем наиболее

велик процент в группе пациентов с агрессивным СМ, и практически отсутствует у детей [30, 44].

Помимо КИТ-мутации выявлены другие виды перестроек 4q12 хромосомы. Описана делеция участка хромосомы, в результате которой происходит патологическое сближение гена рецептора фактора роста альфа, который в норме продуцируется тромбоцитами, и гена FIP1L1. Слияние и совместная работа данных генов приводит к гиперактивации и гиперпролиферации тучных клеток совместно с эозинофилами, что приводит к развитию симптомов мастоцитоза с признаками гиперэозинофильного синдрома [28, 29, 35].

Для детей, как правило, не характерны описанные выше мутации, с чем и связана низкая частота семейных случаев заболевания [10, 21]. Случаи мастоцитоза у детей объясняются спонтанной цитокин-обусловленной гиперпролиферацией тучных клеток, а также мутациями гена с-КИТ в кодонах, отличных от описанного выше D816V, либо другими, на данный момент неизвестными, мутациями [25].

Изученные мутации, в частности, КИТ-мутация кодона D816V, позволяют проводить больным с тяжелыми случаями мастоцитоза таргетную, то есть высоко специфичную молекулярно-направленную, терапию [23]. Интересно, что в отношении системных форм мастоцитоза без КИТ-мутации активность имеет препарат Иматиниб мезилат (Гливек), используемый также для устранения клеток с филадельфийской хромосомой (BCR/ABL+) [35].

1.3. Классификация, клиника и диагностические критерии мастоцитоза

Классификация форм мастоцитоза

В течение многих лет мастоцитоз рассматривался исключительно как кожное заболевание, поскольку была известна только одна его форма – пигментная крапивница (на основании описанного случая заболевания у

девочки 2 лет) [9, 19, 20]. Позднее проблемой мастоцитоза заинтересовались другие исследователи, в частности французский дерматолог R. Dego в 1953 году на основании систематизации имевшихся клинико-морфологических признаков выделил несколько форм кожного мастоцитоза, среди которых пигментный, пятнистый и эруптивный мастоцитоз, узловатый мастоцитоз, а также буллезный, папулезный, мастоцитомы и диффузный мастоцитоз [10, 13]. Позднее по мере накопления данных многие из этих форм перестали выделять в отдельные группы. Первая классификация мастоцитоза появилась в 1949 г., когда было описано поражение внутренних органов при данном заболевании. В течение нескольких десятилетий разными авторами предлагались и дорабатывались расширенные классификации мастоцитоза. В начале 21 века были предложены единые клинические, гистоморфологические, биохимические и иммунологические маркеры заболевания, оценена их прогностическая значимость (2001, ВОЗ). В 2008 году предложенная ВОЗ классификация была подтверждена и используется по сей день [5]. Можно проследить, насколько сократилось число кожных форм в новой классификации и, напротив, как возросло количество системных форм [30, 39].

Мастоцитоз входит в перечень 8 миелопролиферативных заболеваний по версии ВОЗ 2008 г. (*Таб. 1*) [14, 40].

Мастоцитоз классифицируется и диагностируется в соответствии с критериями нового пересмотра, предложенными ВОЗ [23, 48]. Основные формы заболевания согласно рекомендациям ВОЗ отражены в *Таб. 2*. Они включают в себя (по С. Akin и D. Metcalfe, 2008): 1) кожный мастоцитоз (CM), 2) индолентный (вялотекущий) системный мастоцитоз (ISM), 3) системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не из тучных клеток) (SM-AHNMD), 4) агрессивный системный мастоцитоз (ASM), 5) тучноклеточный лейкоз, или лейкемия из

тучных клеток (MCL), 6) саркома тучных клеток (MCS), и 7) внекожная мастоцитоза (extracutaneous mastocytoma) [23, 36].

*Таблица 1. Классификация миелопролиферативных заболеваний
(ВОЗ, 2008) [14, 40]*

Миелопролиферативные заболевания
Хронический миелоидный лейкоз, bcr-abl (Ph) позитивный (ХМЛ)
Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ)
Истинная полицитемия (ИП)
Первичный миелофиброз (ПМФ)
Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ)
Хронический эозинофильный лейкоз, неспецифицированный (ХЭЛ-БДУ)
Мастоцитоз (болезнь тучных клеток)
Миелопролиферативные новообразования, неклассифицируемые

*Таблица 2. Классификация мастоцитоза по С. Akin и D. Metcalfe
(ВОЗ, 2008) [23, 36]*

Основные формы мастоцитоза	Варианты мастоцитоза
<p>Кожный мастоцитоз Cutaneous mastocytosis (CM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Есть кожные проявления, но не соответствует критериям CM 	<p><i>Пигментная крапивница / Макулопапулёзный кожный мастоцитоз</i></p> <p>Urticaria pigmentosa (UP)/maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM)</p> <p><i>Диффузный кожный мастоцитоз</i> Diffuse cutaneous mastocytosis <i>Солитарная мастоцитоза кожи</i> Solitary mastocytoma of skin</p>

<p>Системный вялотекущий мастоцитоз Indolent systemic mastocytosis (ISM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Соответствует критериям системного мастоцитоза (СМ), но нет признаков тучноклеточного лейкоза (ТК < 20% в препаратах костного мозга и <10% в препаратах периферической крови) и СМ, ассоциированного с гематологическим заболеванием не тучных клеток. 	<p><i>Вялотекущий системный мастоцитоз</i> Smoldering systemic mastocytosis (SSM)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Соответствует критериям СМ, включая 2 или более критерия В-группы, но при отсутствии критериев С-группы. <p><i>Изолированный мастоцитоз костного мозга</i> Isolated bone marrow mastocytosis</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Соответствует критериям СМ, характеризуется низким уровнем инфильтрации костного мозга мастоцитами (<20%) и отсутствием кожных проявлений.
<p>Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не из тучных клеток) Systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Соответствует критериям СМ и доказано наличие клонального гематологического заболевания (не тучных клеток); во многих случаях СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не тучных клеток), сочетается с агрессивным СМ. 	<p><i>СМ, ассоциированный с острым миелоидным лейкозом</i> SM-acute myeloid leukemia (SM-AML)</p> <p><i>СМ, ассоциированный с миелодиспластическим синдромом</i> SM-myelodysplastic syndrome (SM-MDS)</p> <p><i>СМ, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием</i> SM-myeloproliferative neoplasm (SM-MPN)</p> <p><i>СМ, ассоциированный с хроническим миеломоноцитарным лейкозом</i> SM-chronic myelomonocytic leukemia (SM-CMML)</p> <p><i>СМ, ассоциированный с хроническим эозинофильным лейкозом</i> SM-chronic eosinophilic leukemia (SM-CEL)</p>

<i>Продолжение таблицы 2</i>	
	<p><i>СМ, ассоциированный с неходжкинской лимфомой</i> SM-non-Hodgkin lymphoma (SM-NHL)</p> <p><i>СМ, ассоциированной с множественной миеломой</i> SM-multiple myeloma (SM-MM)</p>
<p>Агрессивный системный мастоцитоз Aggressive systemic mastocytosis (ASM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • СМ с 1 или более признаками из С-группы, но без признаков тучноклеточного лейкоза. 	<p><i>Лимфаденопатический мастоцитоз с эозинофилией</i> ASM in transformation (ASM-t)</p>
<p>Лейкоз из тучных клеток Mast cell leukemia (MCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наличие критериев агрессивного СМ, но при биопсии костного мозга выявляется диффузная компактная инфильтрация атипичными (в основном незрелых) ТК • В препарате КМ 20% и более ТК • При типичном лейкозе из тучных клеток количество ТК в препарате периферической крови 10% и более 	<p><i>Алейкемическая форма лейкоза из тучных клеток</i> Aleukemic MCL</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Не определяются атипичные циркулирующие ТК <p><i>Острый лейкоз из тучных клеток</i> Acute MCL</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Наличие С-критериев <p><i>Хронический лейкоз из тучных клеток</i> Chronic MCL</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Отсутствуют С-критерии
<p>Саркома из тучных клеток Mast cell sarcoma (MCS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Монофокальная опухоль из тучных клеток с деструктивным характером роста без доказанных признаков СМ 	

Кожные формы мастоцитоза

Кожный мастоцитоз выявляется преимущественно у детей и включает три основные формы: пигментная крапивница (60-70% случаев мастоцитоза у детей), солитарная мастоцитома (10-35%) и диффузный кожный мастоцитоз, называемый также телеангиэктатическим типом мастоцитоза [5, 19, 20]. Детский мастоцитоз развивается чаще всего у детей в возрасте до 2 лет (75%) и склонен к спонтанному регрессу [10].

Как сказано выше, наиболее часто встречающейся кожной формой заболевания является **пигментная крапивница** [19, 20]. Данная форма считается также самой доброкачественной, поскольку наблюдается чаще всего у детей. Однако нельзя говорить о том, что указанная форма заболевания с поражением кожи развивается исключительно у детей – еще в 1905 году стало известно о случае крапивницы у девушки 19 лет, первые проявления болезни у которой были выявлены в возрасте 16 лет. Пигментная крапивница характеризуется началом заболевания в первые 2 года жизни, в том числе у новорожденных, и спонтанным выздоровлением по мере достижения пубертатного возраста [10]. Таким образом, течение заболевания типичное и соответствует описанной динамике первых выявленных случаев с доброкачественным течением [25].

Для пигментной крапивницы выявлена определенная стадийность течения. В первой фазе заболевания (прогрессирующей) определяются множественные полиморфные кожные высыпания (пятна, папулы, волдыри, пузырьки), появляющиеся приступообразно, по типу многократных атак разной продолжительности и с разными интервалами покоя. У детей появление высыпаний сопровождается выраженным экссудативным компонентом. Как правило, начинается заболевание с появления зудящих пузырей на розово-красном фоне кожи. Высыпания располагаются преимущественно на коже туловища, но могут определяться на любом участке, в том числе на коже конечностей, лица,

волосистой части головы, а также на слизистой оболочке полости рта. Кожные покровы ладоней и подошв обычно интактны. Четкой смены типов высыпных элементов не наблюдается, пузыри могут появляться как на видимо здоровой коже, так и на пятнах и папулах. Регресс высыпаний приводит к образованию стойких гиперпигментированных округлых или овальных пятен бурого, коричневого и темно-красного цвета, с четкими границами, не бледнеющих при диаскопии, размерами от нескольких миллиметров до 2-3 см в диаметре. Описанные пятна могут сливаться, образуя обширные диффузные очаги вида «стеганого одеяла», «шкурки леопарда». Повторное возникновение новых пятен на фоне старых усиливает их пигментацию [5, 10].

При раздражении высыпных элементов (пятен и папул) в результате трения и давления одеждой, при инсоляции, тепловом воздействии и пр. может наблюдаться покраснение высыпных элементов, усиление красно-розового фона, появление отечности вплоть до образования новых пузырьков и пузырей. Эта особенность может служить основанием для предварительного диагноза и называется «феноменом воспламенения» или феноменом Унны-Дарье [28, 44]. Симптом Унны-Дарье активно используется в практике в виде искусственного раздражения высыпных элементов путем трения пальцем или шпателем.

У взрослых отличие прогрессирующей фазы состоит в отсутствии стадии пузырей (уртикарной) и возникновении сразу гиперпигментированных пятен и папул [14, 18].

Стадия стабилизации характеризуется прекращением возникновения новых высыпных элементов и наступает у детей в возрасте около 2 лет [20]. Далее, спустя 5-6 лет от начала заболевания или к началу пубертатного периода пигментная крапивница переходит в регрессирующую стадию, характеризующуюся полным отсутствием экссудативных явлений со стороны высыпных элементов, а также

постепенным побледнением и постепенным полным разрешением элементов [19, 20].

Общие и субъективные симптомы при пигментной крапивнице обычно отсутствуют, иногда (особенно в прогрессирующей стадии с активным появлением новых высыпных элементов) выявляется зуд, который при массивной инфильтрации тучными клетками может иметь тяжелое течение, не поддающееся лечению.

Данный благоприятный исход заболевания характерен для детей с типичным течением болезни и при возникновении его в возрасте до 2 лет. Если заболевание дебютировало в возрасте 10 лет и старше, то кожный процесс, как правило, персистирует всю жизнь и, более того, может прогрессировать и принять системный характер [5].

Особым клиническим вариантом является узловатый мастоцитоз, не выделенный в общую классификацию 2008 года, но иногда встречающийся и имеющий специфические отличия от других кожных форм [9, 10, 51]. Узловатый мастоцитоз чаще всего выявляется у новорожденных детей и детей до 2 лет и представлен разными формами:

1. ксантелазмоидной - изолированные плоские овальные узелки до 1,5 см в диаметре, плотной консистенции, с гладкой или, что более характерно, типа апельсиновой корки поверхностью и от желтовато-коричневой до насыщенно коричневой окраски, напоминающей невус;
2. многоузловой - диссеминированные полушаровидные высыпания достаточно крупных размеров – 0,5-1 см, розовой, красной или желтоватой окраски, с гладкой поверхностью, плотные;
3. узловато-сливной - слияние описанных выше узлов, типично в подмышечных, паховых, межъягодичных складках.

Как правило, при трех описанных выше формах феномен Унны-Дарье выражен слабо и не может способствовать диагностике. На фоне узлов могут возникать пузырьки и пузыри, эволюционирующие в эрозии и [23]

корки. Также при данных формах мастоцитоза могут наблюдаться кратковременные приступы локального и генерализованного покраснения кожных покровов, сопровождающиеся выделением мочи с большим количеством гистамина. Данное состояние трактуют как гистаминовый шок, и сопровождается оно симптомами ухудшение общего состояния ребенка: возникает или усиливается зуд, отек и покраснение кожи, появляется беспокойство, раздражительность, плаксивость, тахикардия, головная боль, определяются симптомы со стороны ЖКТ – боли в животе, метеоризм, тошнота, диарея.

Тяжелой формой кожного мастоцитоза считается буллезный вариант, при котором в качестве высыпных элементов выступают субэпидермальные пузыри, достигающие крупных размеров (2 см и более), с серозным или серозно-геморрагическим содержимым, в котором могут определяться тучные клетки, с тенденцией к слиянию и образованию обширных эрозий. В мазках, взятых со дна пузыря, определяется большое количество тучных клеток, что свидетельствует о массивной инфильтрации кожи мастоцитами. После разрешения пузырей может оставаться стойкая постпигментация. Часто буллезные высыпания выступают дебютом заболевания и предшествуют возникновению других высыпных элементов, за счет чего буллезная форма мастоцитоза не выделяется в отдельную категорию.

Следующим типом кожного мастоцитоза по частоте встречаемости является **мастоцитома кожи** (10-25%), диагностируемая также у детей до 2 лет, пик заболеваемости – 3 месяца [5, 9]. Мастоцитома представляет собой одиночное (редко наблюдаются несколько элементов), округлое, плотное, эластичное образование типичного цвета (желто-коричневого, коричневого, желто-оранжевого, реже – красноватого или розового), с поверхностью вида «апельсиновая корка» и четкими границами, диаметром до 4 см. Типичная локализация на коже шеи, плечевого пояса, конечностей. Помимо этого, у больных могут наблюдаться внекожные [24]

мастоцитомы в легких, костях, селезенке. При трении об одежду или искусственном раздражении мастоцитом происходит их покраснение, отек, могут появляться пузырьки и пузыри (положительный симптом Дарье-Унны), беспокоит зуд. Для мастоцитомы, как и для пигментной крапивницы, характерен спонтанный регресс [19].

Если две описанные выше формы кожного мастоцитоза характерны, в основном, для детского возраста, то **диффузный мастоцитоз** может возникать как у детей, так и взрослых пациентов [13, 42]. Очаги при диффузном мастоцитозе крупные, неправильной формы или округлые, желтовато-коричневые, с четкими границами, плотной консистенции, локализующиеся в подмышечных, паховых и межъягодичной складках. Часто очаги захватывают большую поверхность кожи. Поверхность очагов натянута, что способствует появлению трещин, эксфолиаций, изъязвлений. При травмировании высыпаний появляются пузыри. При наблюдении за больными отмечено, что диффузный мастоцитоз склонен со временем к переходу в системный, причем чаще всего у детей.

Иллюстрации кожных проявлений мастоцитоза представлены в Приложении 1.

Системные формы мастоцитоза

У взрослых пациентов чаще всего выявляется **системный мастоцитоз** [5, 37-40]. Формы системного мастоцитоза отражены в приведенной выше *Таб. 2*, включающей в себя современную классификацию мастоцитоза (ВОЗ, 2008) [39]. Несмотря на многообразие клинических вариантов, большее число случаев выпадает на мастоцитоз, не ассоциированный с другими гематологическими заболеваниями. Среди этой группы чаще всего у взрослых больных выявляется системный вялотекущий мастоцитоз (60%), на втором месте находится агрессивный мастоцитоз (40%) [5]. Агрессивный мастоцитоз является проблемой, поскольку, во-первых, достаточно непросто диагностируется ввиду

нередкого отсутствия кожных симптомов, и, во-вторых, протекает с многочисленными осложнениями: анафилаксия; гепатомегалия с нарушением функций печени; спленомегалия с синдромом гиперспленизма; панцитопения, развивающаяся за счет массивной инфильтрации КМ тучными клетками; синдром мальабсорбции и др. Причиной этого являются массивная клональная тучноклеточная инфильтрация и выделение большого количества медиаторов ТК [49].

Клинические симптомы СМ разнообразны и зависят от нескольких факторов: локализации скопления тучных клеток, количества тучных клеток в инфильтратах, общей массы опухолевых клеток, активности дегрануляции тучных клеток [22, 49]. Чаще всего у больных выявляются следующие симптомы:

- кожные медиаторные симптомы: зуд, флашинг (внезапное покраснение кожных покровов лица, груди, верхней половины туловища, также называемое приливом), крапивница и ангионевротический отек;
- головные боли;
- обморочные и предобморочные состояния, возникающие за счет снижения артериального давления;
- геморрагические симптомы;
- остеодеструкция с выраженным костно-болевым синдромом, остеопения и остеопороз;
- симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе, диарея, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, синдром мальабсорбции);
- явления бронхоспазма и астмаподобные симптомы;
- анафилаксия [23, 24, 28, 49, 51].

Условно можно подразделить симптомы СМ не только по преимущественному поражению системы органов, но и по остроте

течения. Сравнительная характеристика острых приступов (приливов с потерей сознания, гипотензией и др.) и условно хронического течения болезни представлена в Таб. 3 [21].

Таблица 3. Проявления мастоцитоза при острых эпизодах и хроническом течении по системам и органам [21]

Симптомы со стороны систем и органов	Острый эпизод мастоцитоза (прилив)	Хроническое течение мастоцитоза (вне прилива)
Общие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • общая резкая слабость • покраснение кожи лица и шеи 	<ul style="list-style-type: none"> • утомляемость • потеря веса, истощение • анемический синдром
Центральная нервная система	<ul style="list-style-type: none"> • головокружение • синкопальные состояния 	<ul style="list-style-type: none"> • головные боли • нервно-психические нарушения (повышенная эмоциональность, раздражительность, гиперактивность и дефицит внимания)
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> • крапивница • зуд • экзема • пузырьные элементы 	<ul style="list-style-type: none"> • солитарная мастоцитома • диффузный мастоцитоз • urticaria pigmentosa • телангиэктазии
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none"> • острая боль • спазмы • тошнота, рвота • диарея 	<ul style="list-style-type: none"> • гиперацидный гастрит • язвенная болезнь • диспепсия • синдром мальабсорбции
Респираторная система	<ul style="list-style-type: none"> • острый бронхоспазм • бронхиальная обструкция 	-

<i>Продолжение таблицы 3</i>		
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> • сосудистый коллапс • острые нарушения ритма • гипотония 	-
Костно-мышечная система	-	<ul style="list-style-type: none"> • остеодеструкция • остеопения и остеопороз • костно-мышечная боль • патологические переломы
Печень	-	<ul style="list-style-type: none"> • гепатомегалия • синдром цитолиза • портальная гипертензия • асцит
Лимфоидные органы	-	<ul style="list-style-type: none"> • лимфоаденопатия • спленомегалия • гиперспленизм
Костный мозг	-	<ul style="list-style-type: none"> • очаговые скопления ТК • фиброз • дисплазия • пролиферация • панцитопения • лейкоз

Возможную связь отдельных симптомов с выделяемыми медиаторами можно увидеть в *Таб. 4*.

Таблица 4. Медиаторы тучных клеток, ответственные за клинические проявления мастоцитоза [23]

Симптомы/биологические эффекты	Медиаторы
Головная боль	Гистамин, простагландин D ₂ (ПГ D ₂)
Гипотензия	Гистамин, ПГ D ₂ , лейкотриены (ЛТ), фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

<i>Продолжение таблицы 4</i>	
Аритмия	ФАТ, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α)
Анафилактический шок	Гистамин, ФАТ, ЛТ, ПГ D ₂
Повышение сосудистой проницаемости	Гистамин, ЛТ, ФАТ, фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС)
Стимуляция неоангиогенеза	ФРЭС, онкостатин-М (ОСМ)
Фиброз	ОСМ, трансформирующий фактор роста-бета (ТФР- β), фактор роста фибробластов (ФРФ)
Эозинофилия	Интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-5)
Гиперкоагуляция	Цитокины, хемокины, ИЛ, ФАТ
Антикоагуляция, кровотечения	Гепарин, триптаза
Фибринолиз, кровотечения	Гепарин
Угнетение синтеза фибриногена	Триптаза
Кожный зуд	Гистамин, ИЛ-31
Крапивница	Гистамин, ЛТ, ФАТ
Отек	Гистамин, ЛТ, ФРЭС, цитокины
Нарушение бронхиальной проходимости	Гистамин, ПГ D ₂ , ЛТ, ФАТ, эндотелин
Отек легких	Гистамин, ЛТ, ФАТ
Желудочная гиперсекреция	Гистамин, ЛТ
Боли в животе	Гистамин, ЛТ, ФАТ
Диарея	Гистамин
Изменение костной структуры	Триптаза, ИЛ-6, ФРФ
Остеопороз	Гепарин, протеазы

Перечисленные выше симптомы могут возникать в результате спонтанной дегрануляции тучных клеток либо под воздействием разнообразных факторов, отраженных в *Таб. 5*.

Таблица 5. Факторы, провоцирующие дегрануляцию ТК [22]

Физические факторы
<ul style="list-style-type: none"> • Тепло (часто): рекомендуется больным не использовать слишком горячую воду для ванны/душа, а также исключить активное трение кожи полотенцем. • Холод (часто) • Давление и трение кожи (часто): особенно часто при мастоцитозе кожи головы. В тяжелых случаях не рекомендуется использовать симптом Дарье-Унны для диагностики. • Физическая нагрузка (редко) • Эндоскопические процедуры (в исключительных случаях) • Манипуляции и операции на ЖКТ
Эмоциональные факторы
<ul style="list-style-type: none"> • Стресс (часто) • Беспокойство (часто) • Плач у детей (часто)
Лекарственные и наркотические средства
<ul style="list-style-type: none"> • НПВС (часто): аспирин (ацетилсалициловая кислота), бутибуфен, диклофенак, фенбуфен, фенилбутазон, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамат, метамизол, мелоксикам, напроксен, пропифеназон и др. • Опиоиды и производные морфина (редко), такие как морфин, кодеин, бупренорфин, меперидин, декстрометорфан, фентанил, трамадол и др. • Миорелаксанты (редко)

<ul style="list-style-type: none"> • Местные анестетики (исключительно при использовании амидных производных: тримекаин, лидокаин, бупивакаин, мепивакаин) • Контрастные вещества (редко) • Интерферон-альфа (в исключительных случаях) • Гидроксимочевина (в исключительных случаях) • Коллоиды (редко)
Пища
Алкоголь (часто)
Сыры (редко)
Другая пища (часто) – индивидуальная непереносимость тех или иных продуктов питания
Укусы насекомых
Пчелы (часто)
Красные муравьи (редко, исследовано для Европы)
Гормональные изменения
Беременность (часто)
Менструация (часто)
Разное
Инфекции или лихорадка любой этиологии (часто, особенно у детей)
Прорезывание зубов у детей (редко)
Вакцинация (редко, за исключением детей с диффузным кожным мастоцитозом)

Обилие факторов, способных вызывать дегрануляцию тучных клеток, приводит к тому, что у больных системным мастоцитозом в наиболее тяжелых случаях частым осложнением является анафилактический шок. Однако частота аллергических реакций у данных пациентов сходна с частотой в общей популяции, о чем свидетельствует нормальный общий уровень IgE [24, 39, 48].

Другой важный момент, объясняющий существующие симптомы, в том, что в сыворотке крови больных выявляется стабильно высокий уровень триптазы, под воздействием которой совместно с гепарином нарушается баланс между активностью остеобластов и остеокластов. В результате активизируются остеокласты и развивается остеопения, а позже – остеопороз [7, 26]. Возможно, гепарин является причиной возникновения геморрагического синдрома: от петехиальных кровоизлияний до носового кровотечения и кровотечения из ЖКТ [22, 46].

Критерии диагностики СМ представлены ВОЗ в 2008 году и отражены в *Таб. 6*. Согласно данным критериям для диагностики СМ необходимо наличие одного большого критерия и одного малого, либо трёх малых критериев [5, 23, 36].

Таблица 6. Диагностические критерии системного мастоцитоза [5, 23]

Большой критерий	Малые критерии
Множественные плотные инфильтраты тучных клеток (>15 ТК в агрегатах), выявленные в костном мозге и/или других органах и тканях, кроме кожи.	<i>Морфологический критерий</i> Наличие атипичных тучных клеток, а именно выявление в биоптатах КМ и/или других органов и тканей >25% веретеновидных ТК и других нетипичной морфологии или >25% незрелых ТК.
	<i>Имунофенотипический критерий</i> Нетипичный фенотип ТК костного мозга, периферической крови и/или других органов и тканей, а именно экспрессия CD25+ и/или CD2+.

<i>Продолжение таблицы 6</i>	
	<p><i>Молекулярный критерий</i></p> <p>Обнаружение точечной мутации в кодоне 817 с-KIT в клетках периферической крови, костного мозга или пораженных тканей и органов.</p>
	<p><i>Биохимический критерий</i></p> <p>Уровень триптазы в сыворотке крови >20 нг/мл.</p> <p><i>Не используется, если доказано наличие другого клонального миелоидного расстройства.</i></p>

Четыре названных выше малых критерия отнесены ВОЗ к данной группе, поскольку порой не обладают достаточным уровнем чувствительности и специфичности для диагностики СМ. В отношении иммунофенотипического критерия коллективом авторов из Института мастоцитоза в Толедо (Испания) было проведено исследование, согласно которому методы выявления экспрессируемых на поверхности тучных клеток CD25+ и CD2+ имеют очень высокую чувствительность, но не обладают 100% специфичностью. Данные маркеры были выбраны в связи с тем, что было замечено полное отсутствие их экспрессии на поверхности нормальных тучных клеток костного мозга, тогда как при наличии системного мастоцитоза часто выявляется коэкспрессия данных антигенов. Так, CD25+ экспрессируется тучными клетками костного мозга во всех исследованных случаях системного мастоцитоза (специфичность 100%), однако в редких случаях выявляется и при случаях заболевания, не вписывающихся в критерии ВОЗ для системного мастоцитоза (специфичность 99,2%). Тогда как определение экспрессии CD2+ обладает

меньшей чувствительностью для выявления системного мастоцитоза, равной 83,3%, и аналогичной специфичностью (99,2%). Для других тканей чувствительность и специфичность метода существенно снижается по сравнению с костным мозгом: 77,8% и 96,8% соответственно для CD25+ и 40,7% и 85,7% соответственно для CD2+ [32].

При биопсии костного мозга помимо названных и наиболее изученных CD25 и CD2 рекомендуется определение других маркеров мастоцитов. CD25 – альфа-цепь ИЛ-2, экспрессируется на активированных В- и Т-лимфоцитах, а также на опухолевых клетках, в том числе на ТК, и является наиболее достоверным иммунофенотипическим маркером СМ, что было продемонстрировано в описанном выше исследовании. CD2 – Т-лимфоцитарный поверхностный антиген, экспрессирующийся на Т-лимфоцитах, NK-клетках, ТК. Его отсутствие свидетельствует о том, что пролиферация ТК не связана с мастоцитозом. Для подтверждения инфильтрации тучными клетками также используют маркер CD34, который выявляется на клетках-предшественниках, эозинофилах, ТК, и маркер CD45, общий лейкоцитарный антиген, выявляемый на всех кроветворных элементах, включая ТК, кроме зрелых эритроцитов. CD117, он же КИТ-рецептор, также может являться подтверждением тучноклеточной инфильтрации. Кроме того, дополнительным биохимическим критерием мастоцитоза может быть обнаружение АТ к триптазе [30, 32, 35].

После проведенной дифференциальной диагностики системного и кожного мастоцитоза необходимо разграничить различные формы СМ для определения динамики, прогноза и лечебной тактики для ведения конкретного пациента. Разделение пациентов на группы осуществляется на основании В-критериев, отражающих тяжесть течения заболевания (согласно рекомендациям ВОЗ В-('Borderline Benign') findings) и С-критериев, отражающих агрессивность течения СМ (С-('Consider Cytoreduction') findings) [51], которые отражены в *Таб. 7*.

Таблица 7. В- и С-признаки, используемые для дифференцирования форм системного мастоцитоза [5, 23, 51]

В-признаки	С-признаки
<i>Используются для оценки тяжести течения заболевания</i>	<i>Используются для оценки агрессивности заболевания</i>
1. Инфильтрация костного мозга тучными клетками >30% и/или триптаза сыворотки крови >200 нг/мл.	1. Нарушение функции костного мозга вследствие инфильтрации атипичными тучными клетками, проявляющееся цитопенией одного или нескольких ростков кроветворения (анемия – уровень гемоглобина <100 г/л, абсолютная нейтропения – нейтрофилы <1,0*10 ⁹ /л, тромбоцитопения – тромбоциты <100*10 ⁹ /л).
2. Дисплазия или миелопролиферация клеток не мастоцитарного роста, недостаточная для установления диагноза другого гематологического заболевания с нормальным или несколько уменьшенным количеством кроветворных клеток.	2. Пальпаторно определяемая гепатомегалия с признаками нарушения функций печени, асцитом и/или портальной гипертензией.
3. Гепатомегалия без признаков нарушения функции печени и/или пальпаторно определяемая спленомегалия без признаков гиперспленизма и/или	3. Доказанное вовлечение в патологический процесс костей скелета с наличием в них больших очагов остеолизиса и/или патологических переломов костей.

<i>Продолжение таблицы 7</i>	
лимфаденопатия, определяемая пальпаторно или с помощью визуализирующих методов исследования.	
	4. Пальпаторно определяемая спленомегалия с гиперспленизмом.
	5. Мальабсорбция со снижением массы тела ввиду массивной инфильтрации ЖКТ тучными клетками.

Разработанные и озвученные в таблице критерии в большинстве случаев позволяют однозначно трактовать симптомы заболевания и диагностировать ту или иную форму СМ. Так, если пациент не имеет критериев В- и С-групп, отсутствуют признаки СМ, ассоциированного с гематологическим заболеванием, диагноз звучит как **индолентный, или вялотекущий, СМ** (Indolent systemic mastocytosis, ISM). Болезнь у пациентов, имеющих 2 или более признака В-группы, при отсутствии признаков С-группы расценивается как **тлеющий СМ** (Smoldering systemic mastocytosis, SSM). Данный вариант считается подтипом вялотекущего СМ и выделяется исключительно на основании большей массы мастоцитов [36, 48]. Еще одним подвариантом индолентного СМ считается **изолированный мастоцитоз костного мозга**, диагностируемый на основании поражения КМ при интактных кожных покровах и отсутствии С-признаков [5]. При наличии одного и более признаков С-группы диагностируется **агрессивный СМ** (Aggressive systemic mastocytosis, ASM) или **тучноклеточный лейкоз** (Mast cell leukemia, MCL) [46]. Разграничение данных форм осуществляется на основании подсчета клеточного состава в препарате костного мозга или периферической крови:

при наличии 20% и более тучных клеток в костном мозге или 10% и более в периферической крови считают подтвержденным диагноз тучноклеточного лейкоза [45, 46]. Подвариантом агрессивного СМ является лимфаденопатический мастоцитоз с эозинофилией, подвариантом тучноклеточного лейкоза – алейкемическая его форма (ВОЗ, 2008). Диагноз **саркомы из ТК** ставится при наличии солитарной унифокальной опухоли из низкодифференцированных ТК, для которой характерен инфильтративный рост, и отсутствии критериев СМ [5]. От саркомы из ТК необходимо дифференцировать **внекожную мастоцитому**, поскольку они имеют ряд сходств (наличие солитарной унифокальной опухоли из тучных клеток и отсутствие признаков системного и кожного мастоцитоза) и ряд отличий (для внекожной мастоцитомы характерны морфологически высокодифференцированные клетки, отсутствие признаков инфильтративного роста) [5, 48]. С алгоритмом диагностики различных форм СМ можно ознакомиться *Таб. 8*.

Выявление диагностических В- и С-критериев позволяет разграничить легкие и тяжелые варианты клинического течения мастоцитоза. Как можно проследить по С-критериям, наиболее тяжелые формы СМ обусловлены наличием большой массы опухолевых тучных клеток и массивной инфильтрацией тканей и органов [45, 49].

Клинически этот процесс проявляется угнетением функции костного мозга развивающимися синдромами тромбоцитопении, гранулоцитопении, анемии и развитием у пациентов геморрагического синдрома, инфекционных процессов и др. Инфильтрация мастоцитами внутренних органов приводит к явлениям спленомегалии и гиперспленизма, гепатомегалии с признаками нарушения функций печени, и в дальнейшем – полиорганной недостаточности [49]. От наличия или отсутствия В- и С-критериев напрямую зависит прогноз заболевания и тактика лечения пациента.

Таблица 8. Диагностический алгоритм СМ [40]

<ul style="list-style-type: none"> • Биопсия КМ <ul style="list-style-type: none"> ➤ Положительная реакция на триптазу и/или обнаружение КИТ-мутации ➤ Иммунофенотипирование ТК (CD25+ и/или CD2+) • Уровень сывороточной триптазы • Скрининг на мутацию КИТD816V-мутацию КМ, крови или других внекожных очагов • Скрининг на мутацию FIP1L1-PDGFR (КМ или крови) – при эозинофилии 			
Выявление соответствия критериям СМ (1 большой + 1 малый или 3 малых)			
Большой		Малые	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Мультифокальные плотные инфильтраты ТК (>15 ТК в инфильтрате) 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Атипичная морфология ТК (<25%) ➤ с-КИТD816V-мутация ➤ CD25 и/или CD2 экспрессия на ТК ➤ Триптаза сыворотки >20нг/мл 	
Соответствует ли критериям ВОЗ для СМ, ассоциированного с другими гематологическими заболеваниями (не из ТК)?			
ДА	НЕТ		
СМ, ассоциированный с острым миелоидным лейкозом СМ, ассоциированный с миелодиспластическим синдромом СМ, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием СМ, ассоциированный с хроническим миеломоноцитарным лейкозом СМ, ассоциированный с хроническим эозинофильным лейкозом СМ, ассоциированный с неходжкинской лимфомой СМ, ассоциированной с множественной миеломой	>20% ТК в биоптате КМ	С-признаки	Нет С-признаков
	Тучноклеточный лейкоз	Агрессивный СМ	Индолентный СМ или Тлеющий СМ (при наличии 2-ух и более В-признаков)

1.4. Лечение

Лечение пациентов с мастоцитозом напрямую зависит от формы мастоцитоза [36]. У детей выявляются кожные формы с тенденцией к самопроизвольному разрешению, поэтому для них более актуальна симптоматическая медикаментозная терапия. Длительность терапии находится в зависимости от симптомов: при активно беспокоящих симптомах (нарастающая сыпь, постоянный зуд, приливы) назначается постоянная антигистаминная терапия и противовоспалительная глюкокортикостероидная терапия, тогда как некоторым детям достаточно эпизодического приема антигистаминных препаратов [10, 38]. Как правило, дети с мастоцитозом находятся под наблюдением врача-дерматолога.

Взрослым ввиду абсолютного преобладания системных форм мастоцитоза необходимо наблюдение врача-гематолога. Течение болезни у взрослых пожизненное и стабильное, поэтому главными задачами медикаментозной терапии являются:

- борьба с имеющимися симптомами (симптоматическая терапия);
- профилактика осложнений, развивающихся из-за массивной дегрануляции ТК (коллаптоидные состояния, остеопения и остеопороз, анафилактические реакции и др.);
- уменьшение массы опухолевых ТК при массивной инфильтрации тканей и органов (циторедуктивная терапия при наличии С-признаков: инфильтрации КМ с развитием панцитопении, гепатомегалии с синдромом портальной гипертензии, спленомегалии с синдромом гиперспленизма, остеодеструктивного синдрома, поражения ЖКТ с синдромом мальабсорбции).

Ввиду многообразия и большого количества клинических симптомов наиболее востребованной для большинства пациентов (как детей, так и взрослых) остается симптоматическая терапия, главной целью которой является контроль над дегрануляцией ТК и устранение явлений воздействия медиаторов на ткани и органы [23].

Таким образом, базисной терапией у всех пациентов являются антигистаминные средства. Дополнительными препаратами, оказывающими в некотором смысле антимедиаторное действие, являются антилейкотриеновые препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), а также препараты группы лекарственных средств (ЛС), стабилизирующих мембраны тучных клеток. При назначении любых дополнительных ЛС (в первую очередь НПВС, жаропонижающих, опиоидов, миорелаксантов, препаратов для местной анестезии и др.) следует помнить про их триггерное влияние на дегрануляцию ТК и относиться к данной терапии с осторожностью. При необходимости проведения операции под наркозом целесообразно для премедикации использовать несколько большие дозы антигистаминных препаратов или ГКС.

На данный момент лечение мастоцитоза остается во многом симптоматическим, однако в случаях агрессивных форм мастоцитоза активно используется и специфическая циторедуктивная терапия. На практике нашли применение как существующие разработки молекулярной (таргетной) терапии, специфичной к клеткам без мутации с-KIT D816V (иматиниба мезилат и др.), так и препараты из ряда циторедуктивной не таргетной терапии (интерферон альфа, кладрибин) [39].

Лечение в каждом клиническом случае должно быть индивидуализировано, нацелено на конкретные проявления болезни, тяжесть ее течения и прогноз.

Разработаны протоколы по ведению пациента с мастоцитозом, которые опубликованы на сайте Института Исследования Мастоцитоза Кастилии-Ла-Манча (Толедо, Испания) (<http://www.mastocitosis.org/area-profesionales/protocolos-de-tratamiento.html>).

Ниже будут рассмотрены основные используемые группы ЛС для лечения мастоцитоза.

Симптоматическая терапия мастоцитоза: антигистаминные ЛС, стабилизаторы тучных клеток и антилейкотриеновые ЛС

Антигистаминные и антилейкотриеновые препараты - наиболее часто используемые группы ЛС, поскольку обладают способностью оказывать положительное воздействие как при кожных формах мастоцитоза, так и при системных [36].

Наиболее полезными для достижения клинического эффекта стали блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов длительного действия, не обладающие седативным эффектом (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин и др.) [24, 36, 42]. Эти антигистаминные ЛС называют дневными и рекомендуют к использованию детям (как в качестве длительной терапии, так и эпизодической) и взрослым (для пожизненной терапии симптомов и снижения риска развития осложнений).

Применение указанных препаратов в сочетании с антилейкотриеновыми средствами (зафирлукаст) позволяет эффективно воздействовать на кожные симптомы (уменьшение зуда, активности высыпаний, покраснения, отека), а также на некоторые желудочно-кишечные симптомы (например, боль в животе). В отношении ЖКТ-симптомов из гистаминоблокаторов используются также H_2 -гистаминоблокаторы (ранитидин, фамотидин) при повышении кислотности желудочного сока, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюксе [43, 48].

Из стабилизаторов тучных клеток используется кетотифен и кромолин натрия при беспокоящем зуде, активно прогрессирующей или болезненной сыпи, при симптомах поражения ЖКТ: спастических болях в животе, рвоте, диарее, метеоризме [23, 43]. Для достижения первоначального терапевтического эффекта необходим довольно длительный прием препаратов (4-6 недель).

Показано, что постоянный прием антигистаминных ЛС и стабилизаторов ТК значительно снижает риск развития остеопороза и остеодеструктивного синдрома у пациентов с СМ [23, 38].

Интересно, что некоторые антигистаминные препараты способны не только действовать через рецепторы гистамина, но и угнетать дегрануляцию ТК (азеластин, эпинастин), а также угнетать рост опухолевых ТК *in vitro* (лоратадин, терфенадин) [23].

Симптоматическая терапия антигистаминными препаратами проводится постоянно всем пациентам с мастоцитозом. Назначить эти препараты может и терапевт, и дерматолог.

Противовоспалительная терапия: глюкокортикостероиды (ГКС)

ГКС относятся к часто назначаемой группе препаратов для лечения СМ [34, 48]. ГКС оказывают стабилизирующее воздействие на ТК, снижают продукцию фактора роста стволовых клеток (SCF) и других цитокинов [34]. Интересно, что системное введение ГКС не оказывает существенно большего эффекта, чем местное применение данных препаратов, снимающих отек, зуд, покраснение [23]. Однако системное введение ГКС в высоких дозах показано при агрессивном течении СМ и явлениях мальабсорбции, асците, гепатофиброзе [49].

Кроме ГКС в ряду ЛС с противовоспалительным эффектом возможно использование ацетилсалициловой кислоты (АСК), неселективно ингибирующей циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1,2), а также

подавляющей синтез ПГ D₂, при участии которого развиваются такие симптомы как головная боль, гипотензия, нарушение бронхиальной проводимости, анафилаксия [23, 24]. Однако применение АСК ограничено тем, что сам по себе данный препарат (как и ряд других НПВС) способен стимулировать дегрануляцию тучных клеток [23, 49].

Терапия остеодеструктивного синдрома: бисфосфонаты

Еще одной важной составляющей терапии являются бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золендроновая кислота, ризендронат), применение которых нацелено на предотвращение или лечение возникшего остеопороза и остеодеструкции, часто выявляемого при СМ, как при малоактивной индолентной форме, так и при более серьезных формах агрессивного СМ и лейкоза из тучных клеток [19, 45]. У многих пациентов с данными формами болезни возникают необъяснимые боли в костях, которые со временем исчезают при приеме бисфосфонатов. С помощью метода денситометрии доказано существенное увеличение костной ткани при лечении препаратами данной лекарственной группы [23]. При непереносимости бисфосфонатов применяют низкие дозы ИФН- α либо деносумаб (препарат человеческих моноклональных антител к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), препятствующий активации рецепторов на поверхности остеокластов и подавляющих их активность) [23].

Неотложная помощь при возникновении анафилактической реакции:

эпинефрин

У некоторых пациентов в течение болезни возникают симптомы анафилаксии с резким падением артериального давления, потерей сознания, затруднением дыхания. Данные эпизоды могут возникать спонтанно, однако довольно часто развиваются в ответ на воздействие провоцирующих факторов. В таком случае, прежде всего пациенту рекомендуется избегать контакта с данными факторами, вызывающими дегрануляцию тучных клеток, особенно если известен конкретный

провокатор (укусы насекомых, ЛС и др.). К тому же нужно всегда помнить о склонности к анафилактическим реакциям у пациентов с мастоцитозом. Если в анамнезе были подобные случаи, то рекомендуется пациентам всегда носить с собой эпинефрин в шприцах-ручках (Ana-help, Ana-kit, Epi-phen) [23, 39]. К сожалению, данная форма выпуска препарата не доступна пациентам в России [5]. В таком случае возможно введение ампульного адреналина (0,1%) с помощью инсулинового шприца в дозе 0,3-0,5 мл в/м (для детей пересчет дозы из соотношения 10 мкг/кг) [16].

Нужно помнить, что введение адреналина показано исключительно при развитии тяжелой системной реакции со снижением систолического АД менее 90 мм рт. ст. и развитием коллаптоидного состояния (резкая слабость, потливость, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание и дефекация).

Помимо адреналина пациенту с мастоцитозом рекомендуется иметь при себе таблетки преднизолона, фамотидина и хлорпирамина. После улучшения состояния при тяжелой системной реакции или при реакции легкой или средней тяжести рекомендован прием данных препаратов по схеме, отображенной в *Таб. 9*.

Таблица 8. Терапия и дозы препаратов при развитии системных реакций у пациента с мастоцитозом [16]

ЛС, применяемые при развитии системных реакций у пациентов с мастоцитозом	Дозы ЛС для взрослых пациентов	Дозы ЛС для детей
1. Преднизолон	1 мг/кг веса перорально	1 мг/кг веса перорально
2. Хлоропирамин	20 мг перорально	- в возрасте от 1 до 12 мес. – сироп 0,25 мл; - от 1 до 6 лет – 0,5 мл; - от 7 до 14 лет – 0,5-1 мл (но не более 2 мг/кг)
3. Фамотидин	20 мг перорально	- с 3 лет (при весе более 10 кг) – 2 мг/кг/сут

Химиотерапия (циторедуктивная, или противоопухолевая терапия)

Циторедуктивная терапия необходима тогда, когда общая масса опухолевых клеток очень велика и существуют проявления нарушения органных функций вследствие массивной инфильтрации опухолевыми клетками. Применение терапии у пациентов с СМ показано при наличии озвученных выше С-признаков, которые используются для диагностики агрессивного СМ и острого тучноклеточного лейкоза [30, 32].

Стандартные схемы и протоколы лечения для таких пациентов находятся в разработке, поэтому среди препаратов первого ряда используются многие ЛС с разными механизмами действия: ИФН- α , гидроксимочевина, флударабин, цитарабин, кладрибин [36]. В схемы лечения часто включают ГКС, особенно эффективным считается совместное применение ГКС + ИФН- α у пациентов с поражением печени и асцитом [49]. Помимо этого, ИФН- α благоприятно влияет на дегрануляцию тучных клеток, уменьшая системное воздействие медиаторов на ткани, способен уменьшать инфильтрацию костного мозга тучными клетками, а также бороться с явлениями асцита, поражения печени, остеопороза, цитопении [23]. Однако применение ИФН- α ограничено длительным формированием эффекта у некоторых пациентов (в течение нескольких месяцев).

Кладрибин (антиметаболическое средство, угнетающее деление клеток за счет ингибирования синтеза ДНК) довольно активно используется для устранения медиатор-обусловленных симптомов и симптомов, связанных с инфильтрацией ТК печени, селезенки, костей, ЖКТ, КМ, за счет угнетения синтеза ТК [42]. Наиболее эффективным показал себя данный препарат при терапии агрессивного СМ, поскольку позволяет добиться быстрого ответа и редукции опухолевых ТК [36, 42].

Проведение противоопухолевой терапии проводится по строгим показаниям врачами-онкологами в специализированных отделениях.

Таргетная терапия

Таргетная терапия – это направленный тип терапии против конкретной мутации, что теоретически повышает эффективность терапии и снижает количество побочных реакций. Идея таргетной терапии очень перспективна в теории, и синтезированные препараты показывают высокий процент эффективности *in vitro*, однако в клинических исследованиях данный процент ниже, что диктует необходимость продолжения поисков ЛС.

Иматиниб – ингибитор BCL/ABR тирозинкиназы, поэтому чаще используется для лечения других клональных гематологических заболеваний. К сожалению, в отношении мутации с-KIT иматиниб имеет весьма ограниченную эффективность, однако обладает невысокой активностью и в отношении некоторых редких, «не-KIT»-мутаций при лечении СМ, что обуславливает его использование для лечения ограниченной группы пациентов (всего менее 10% от всех пациентов с СМ) без KIT-мутации [23, 29].

Активно разрабатываются прочие аналоги (мазатиниб, дазатиниб), однако их эффективность, как правило, значительно уступает иматинибу, а токсичность и время достижения терапевтического эффекта возрастают.

Мазитиниб был разработан изначально для применения в ветеринарной клинике с целью лечения мастоцитомы у собак. Однако *in vitro* препарат показал достаточно высокую эффективность и в отношении мутировавших ТК человеческой популяции [29]. Как и иматиниб, мазитиниб при лечении мастоцитоза не показал высокого результата в отношении KIT-мутации, однако он менее эффективен, чем иматиниб, и в отношении более редких мутаций. Эффект в исследованиях данного препарата развивался медленно: минимум на 12-й неделе, причем довольно часто наблюдались побочные эффекты терапии: отеки (44%), тошнота (44%), судороги (28%) и сыпь (28%), а также обратимый агранулоцитоз в одном случае [29, 42].

Дазатиниб является мультикиназным ингибитором, в теории в 100 раз превышающим активность иматиниба [23]. Дазатиниб не только обладает эффективностью против КИТ-мутации и других мутаций, но *in vitro* оказывает противоопухолевое воздействие на ТК. Несмотря на обнадеживающие результаты лабораторных исследований, на практике оказалось, что данный препарат обладает коротким периодом полувыведения, и потому достаточно сложно достигнуть эффективной действующей концентрации без назначения токсической дозы. Таким образом, дазатиниб также не был рекомендован для применения при СМ [33].

Мидостаурин (PKC412) является более перспективным препаратом, чем дазатиниб и иматиниб. Как и дазатиниб, данный препарат является мощным мультикиназным ингибитором, однако его активность распространяется на протеинкиназу C, FMS-подобную тирозинкиназу (FMS-like tyrosine kinase-3, *FLT3*), PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha), сосудистый эндотелиальный рецептор фактора роста 2 (VEGFR-2), и КИТ [27]. Механизм действия мидостаурина заключается в ингибировании фосфорилирования КИТ и вследствие этого угнетении синтеза опухолевых ТК. Кроме того, препарат снижает дегрануляцию ТК и может использоваться для терапии при выраженных медиатор-обусловленных симптомах. На данный момент результаты исследований препарата однозначно свидетельствуют о достижении определенного терапевтического эффекта: несмотря на то, что не удается достичь полной ремиссии, выживаемость больных, принимающих мидостаурин, превышает выживаемость больных, в схеме лечения которых данный препарат отсутствует [27, 49].

Таким образом, таргетная терапия является перспективным методом лечения больных с СМ, требующим дальнейших исследований и новых, более эффективных препаратов. Можно лишь добавить, что, как альтернатива таргетной терапии, направленной на устранение [47]

молекулярных дефектов клетки, исследуются другие пути воздействия на опухолевые клетки – мембранные и цитоплазматические – с целью подавления чрезмерной пролиферации ТК [23]. Также активно изучаются и разрабатываются методы таргетной терапии для воздействия на CD-антигены опухолевых ТК [32].

Аллогенная трансплантация стволовых клеток

Аллогенная трансплантация стволовых клеток для лечения мастоцитоза используется довольно редко и показана в случае угрожающей жизни ситуации, то есть тучноклеточного лейкоза и СМ-ассоциированного гематологического злокачественного новообразования. Процент данных пациентов невелик, и до некоторого времени не было однозначных данных, свидетельствующих об эффективности или неэффективности данного метода лечения. Однако в 2014 году Ustun и соавторами было проведено ретроспективное исследование группы из 57 пациентов с СМ и проведенной алло-ТСК (38 из них имели диагноз «СМ-ассоциированное гематологическое заболевание не из тучных клеток», 12 – «тучноклеточный лейкоз», 7 – «агрессивный системный мастоцитоз»). По результатам исследования у большей части пациентов (70%) был получен ответ на терапию, причем у 28% была вызвана полная ремиссия, у 21% пациентов выявлено стабильное течение болезни и еще у 9% болезнь оказалась рефрактерна к трансплантации. Наиболее высокие показатели выживаемости в течение 3-х лет показала группа пациентов с СМ-ассоциированным гематологическим заболеванием не из тучных клеток (74%), 43% пациентов с агрессивным СМ и 17% пациентов с лейкозом тучных клеток. Таким образом, данное исследование показало, что аллогенная трансплантация стволовых клеток является довольно эффективным методом лечения СМ-ассоциированного гематологического заболевания не из тучных клеток и агрессивного мастоцитоза, тогда как пациенты с тучноклеточным лейкозом даже при применении данного метода находятся в группе высокого риска [45].

1.5. Прогноз и выживаемость больных

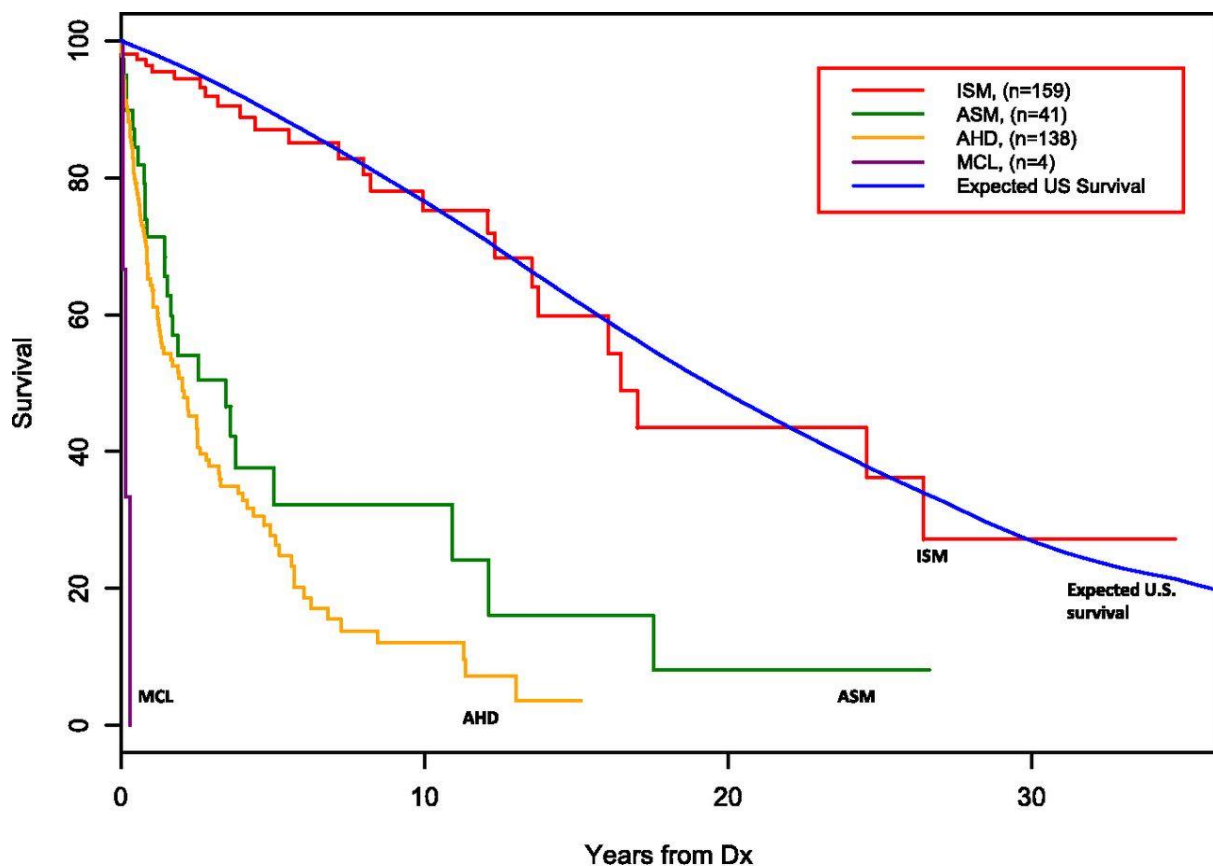
Для пациентов детского возраста с характерными кожными формами мастоцитоза прогноз благоприятный. Известно, что у 99% детей болезнь регрессирует к наступлению пубертатного возраста [9-11].

У 3-5% пациентов детского возраста с диагнозом «диффузный кожный мастоцитоз» клиническая картина не укладывается в типичную: поздний дебют (после 10 лет), диффузный тип поражения кожи, раннее присоединение симптомов со стороны внутренних органов. Имеются данные, что для этой группы детей характерно прогрессирование заболевания с развитием СМ во взрослом возрасте [15]. Прогноз зависит от сформировавшейся в дальнейшем формы СМ.

Сложнее обстоит ситуация со взрослыми пациентами с СМ. Поскольку существует несколько форм СМ с разными клиническими проявлениями, прогноз и выживаемость больных для этих групп отличается. В 2010 году исследователями клиники Мейо проведено масштабное ретроспективное исследование, в котором были рассмотрены данные 342 взрослых пациентов с СМ, диагностированных за 30-летний период (с 1976 по 2007 гг.). Полученные в данном исследовании результаты представлены на Рис. 1. [36, 40]

Индолентный СМ (ИСМ, ISM) считается наиболее часто встречаемой формой СМ. В описываемом исследовании эта группа была наибольшей (n=159, 46%). Как правило, пациенты с индолентным СМ отличаются молодым возрастом и похожей клинической картиной: преобладание кожных проявлений, поражение большой площади кожных покровов, присоединение симптомов со стороны ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея). В этой группе были выделены подварианты индолентного СМ: пациенты с тлеющим СМ (SSM, 14%) и изолированным

мастоцитозом КМ (ВММ, 23%). Остальные пациенты не входили ни в ту, ни в другую группу. Выявлено, что пациенты с тлеющим СМ старше остальных, у них преобладали общие симптомы и анемический синдром. Напротив, пациенты с изолированным мастоцитозом КМ чаще предъявляют жалобы на медиаторные симптомы и анафилаксию.



01Oct08

Рисунок 1. Выживаемость больных с разными формами СМ по данным ретроспективного исследования в клинике Мейо [36, 40]

(ISM – индолентный СМ; ASM – агрессивный СМ; AHD – СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием не из ТК; MCL – тучноклеточный лейкоз)

Общая медиана выживаемости всех пациентов с индолентным СМ существенно не отличается от контрольной группы, что можно видеть на Рис. 1. Однако медиана выживаемости пациентов с тлеющим СМ значительно отличается от выживаемости индолентного СМ и

изолированного мастоцитоза КМ (120 месяцев против 301 месяца). Считается, что пожилой возраст пациента является фактором неблагоприятного прогноза при тлеющем СМ, к тому же при этой форме выявляется более высокий риск трансформации в агрессивный СМ или тучноклеточный лейкоз (18%) по сравнению с остальными формами индолентного СМ (менее 3%).

Второй по частоте встречаемости группой пациентов с СМ в исследовании оказались пациенты с **СМ, ассоциированным с гематологическим заболеванием не из ТК** (n=138, 40%). Среди них большинство пациентов (89%) наблюдались с диагнозом миелопролиферативное заболевание (миелопролиферативное новообразование, ХММЛ или МДС), тогда как остальные имели лимфому, множественную миелому, ХЛЛ, амилоидоз.

Общая медиана выживаемости для пациентов с СМ, ассоциированным с гематологическим заболеванием не из ТК, составила 24 месяца. Среди них наибольшие показатели выживаемости у больных с миелопролиферативными новообразованиями (31 месяц), наименьшие при ХММЛ (15 месяцев), МДС (13 месяцев).

Агрессивный СМ был диагностирован у 12% пациентов, у которых чаще всего выявлялись общие симптомы, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, тяжелая анемия (<70 г/л), тромбоцитопения (<100*10⁹/л), высокий уровень триптазы сыворотки. Общая медиана выживаемости составляет у этих больных 41 месяц.

Тучноклеточный лейкоз ассоциируется с наихудшим прогнозом – медиана выживаемости пациентов составила всего 2 месяца. Однако необходимо учитывать малое число наблюдений в исследовании клиники Мейо (n=4).

Таким образом, прогноз для пациентов с СМ зависит от формы заболевания и таких факторов, как: возраст пациента, наличие агрессивных клинических симптомов. Наилучший прогноз у пациентов с индолентным СМ. Их выживаемость не отличается от выживаемости в общей популяции, но следует обратить внимание на значительное ухудшение качества их жизни. Значительно отличаются показатели выживаемости у пациентов с агрессивным СМ, с СМ, ассоциированным с гематологическим заболеванием не из ТК, с тучноклеточным лейкозом. Этих пациентов значительно меньше, но они нуждаются в своевременной диагностике и лечении, цель которой - достижение ремиссии.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Объект исследования: пациент с диагнозом «мастоцитоз».

Предмет исследования: форма заболевания у пациента, его дебют, течение (симптоматика, наличие госпитализаций, регресса и прогресса заболевания), методы диагностики и лечения болезни у конкретного пациента.

Материалы и методы исследования: в исследование были включены 123 пациента (99 детей и 24 взрослых), из них 13 детей и 8 взрослых пациентов из Санкт-Петербурга и Ленинградской области, остальные – из разных городов в РФ и стран ближнего зарубежья (Азербайджан, Белоруссия, Казахстан, Украина) и стран Балтики (Латвия). На *Рис. 2* представлена география заболевания по данным материалов исследованных групп.

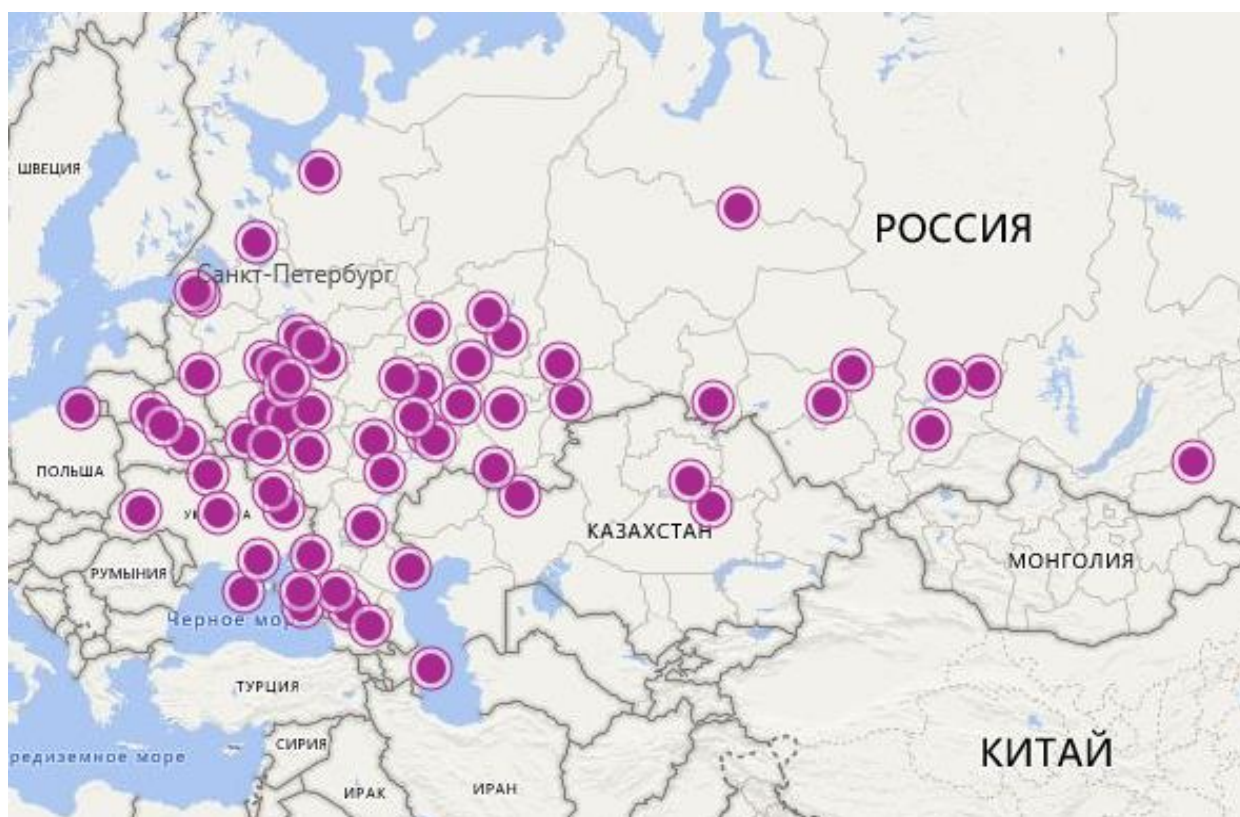


Рисунок 2. Распространенность мастоцитоза у детей и взрослых по данным исследованных групп пациентов

Группа из 99 пациентов детского возраста объединяет 49 девочек и 50 мальчиков в возрасте от 3 месяцев до 17 полных лет. Абсолютное большинство случаев мастоцитоза (84,8%, n=84) в исследованной группе приходится на детей первых шести лет жизни ($3\pm 1,6$ лет).

Среди 24 взрослых пациентов представлены данные 16 женщин и 7 мужчин. Возраст пациентов данной группы – от 18 до 66 лет ($37,8\pm 10,5$ лет).

Работа выполнена на базе отделения онкогематологии №3 Городской клинической больницы №31, где проходили лечение некоторые пациенты с СМ и откуда получены и проанализированы выписки из историй болезни.

Критерии включения в исследование пациента – наличие установленного диагноза «мастоцитоз» и его вариантов («пигментная крапивница», «системный мастоцитоз», «агрессивный мастоцитоз» и др.) в истории болезни или медицинской карте амбулаторного больного.

Практическая часть исследования проводилась в два этапа. На первом этапе (2015 – 2016 гг.) был произведен первичный сбор данных о больных мастоцитозом с помощью специально разработанной В.Г. Потапенко «Анкеты для родителей пациента/для пациента с мастоцитозом» (см. Приложение 1). Данная анкета включает вопросы о клиническом течении, дебюте заболевания, факторах, провоцирующих начало и/или прогрессирование заболевания, использованных методах диагностики для постановки диагноза, необходимости медикаментозной терапии.

На втором этапе исследования, проведенном через 1-1,5 года (2016-2017 гг.) были использованы методы Интернет-анкетирования и интервьюирования. Больным было предложено повторно заполнить отредактированный укороченный вариант анкеты или идентичный онлайн-опросник, созданный с помощью опросных форм Google docs.google.com

(см. Приложение 2). С пациентами, не заполнившими анкеты, было проведено собеседование по телефону. Им были заданы вопросы:

- 1) как протекает заболевание (стабильное течение, улучшение, прогрессирующее);
- 2) какие клинические проявления имеются в настоящее время;
- 3) есть или нет необходимость в терапии;
- 4) знают ли врачи, с которыми контактирует пациент, о таком заболевании, как мастоцитоз.

В результате были получены данные о 8 взрослых пациентах и 51 пациенте детского возраста.

По итогам двух экспериментальных этапов были проведены обработка полученных данных и статистический анализ. Из анкет 123 пациентов были отобраны данные по 25 клиническим и анамнестическим критериям (22 категориальных и 3 количественных непрерывного типа), на основании которых были составлены таблицы первичных данных. В дальнейшем некоторые критерии были объединены (например, критерии «диагноз в медкарте» и «тип кожных проявлений» анализировались совместно и озвучены как критерий «форма заболевания»). По итогам обработки и анализа данных были рассчитаны экстенсивные показатели, характеризующие структуру заболевания мастоцитозом у детей и взрослых.

Графическая обработка данных проводилась с помощью программы для работы с электронными таблицами Microsoft Office Excel 2010.

Глава 3. Результаты исследования и обсуждение

При анализе полученных данных исследовалась половозрастная структура заболевания, начало (возраст и симптомы) и течение болезни, соотношение различных форм заболевания (прежде всего кожного и системного мастоцитоза) у детей и взрослых, частота проявлений типичных клинических симптомов, провоцирующие факторы. Отдельно были рассмотрены группы детей и взрослых ввиду различного течения, клиники и прогноза заболевания.

Всего проанализированы анкеты 123 пациентов, среди которых 80,5% детей (n=99) и 19,5% взрослых (n=24) с мастоцитозом.

Было выявлено практически равное соотношение по полу среди пациентов детского возраста: девочки – 49,5% (n=49) и мальчики – 50,5% (n=50), что соответствует данным мировой научной литературы. Среди опрошенных взрослых пациентов преобладали женщины (69,6%) над мужчинами (30,4%), что нельзя считать статистически достоверным. Данный результат можно объяснить особенностями исследования (анкетирование) и предположить, что мужчины реже обращаются за помощью и участвуют в проводимых опросах (см. рис. 3).

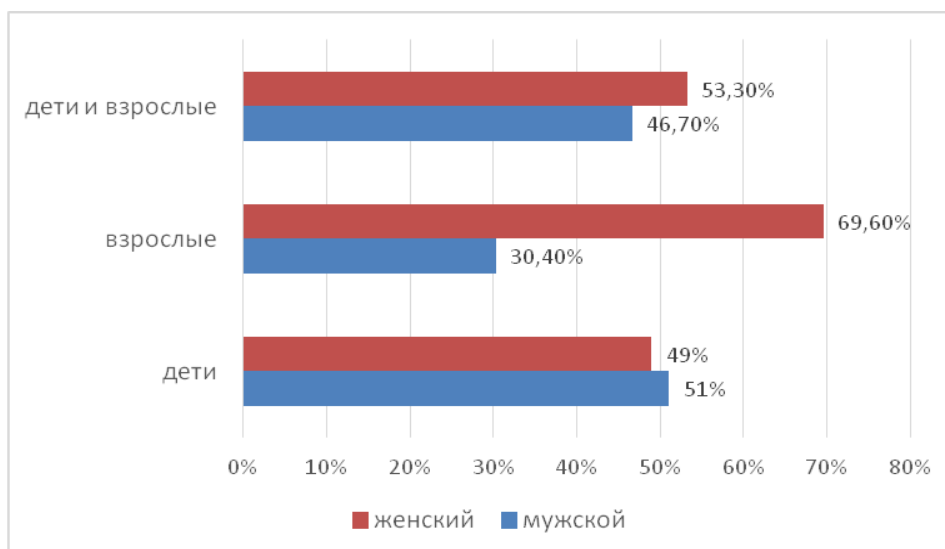


Рисунок 3. Соотношение по полу среди групп пациентов разного возраста,

%

Возрастной состав исследованных групп отличается. Группа пациентов детского возраста объединяет детей с мастоцитозом от 3 месяцев до 17 лет, причем подавляющее число наблюдений приходится на возраст до 6 лет (84,8%, n=84) (см. рис. 4). Больше всего детей с мастоцитозом выявлено в возрасте 2 лет (20,2%, n=20 детей), 1 год и менее и 3 года (по 17,2%, n=17 детей), 4 года (13,1%, n=13 детей). Данная тенденция связана с наиболее активным развитием ребенка и прогрессированием заболевания в этот временной период – от нескольких месяцев и до 4-5 лет. Согласно данным, представленным в обзоре литературы, прогрессирование болезни в этот временной период тесно связано с дебютом заболевания. Известно, что наиболее активное течение болезни наблюдается в первые три-четыре года от возникновения начальных проявлений мастоцитоза, позже активность процесса стихает. Как правило, при достижении возраста 4-5 лет клинические проявления заболевания начинают регрессировать, а после достижения пубертатного возраста отсутствуют (что подтверждается единичными случаями заболевания в исследованной группе у детей 12 лет и старше).

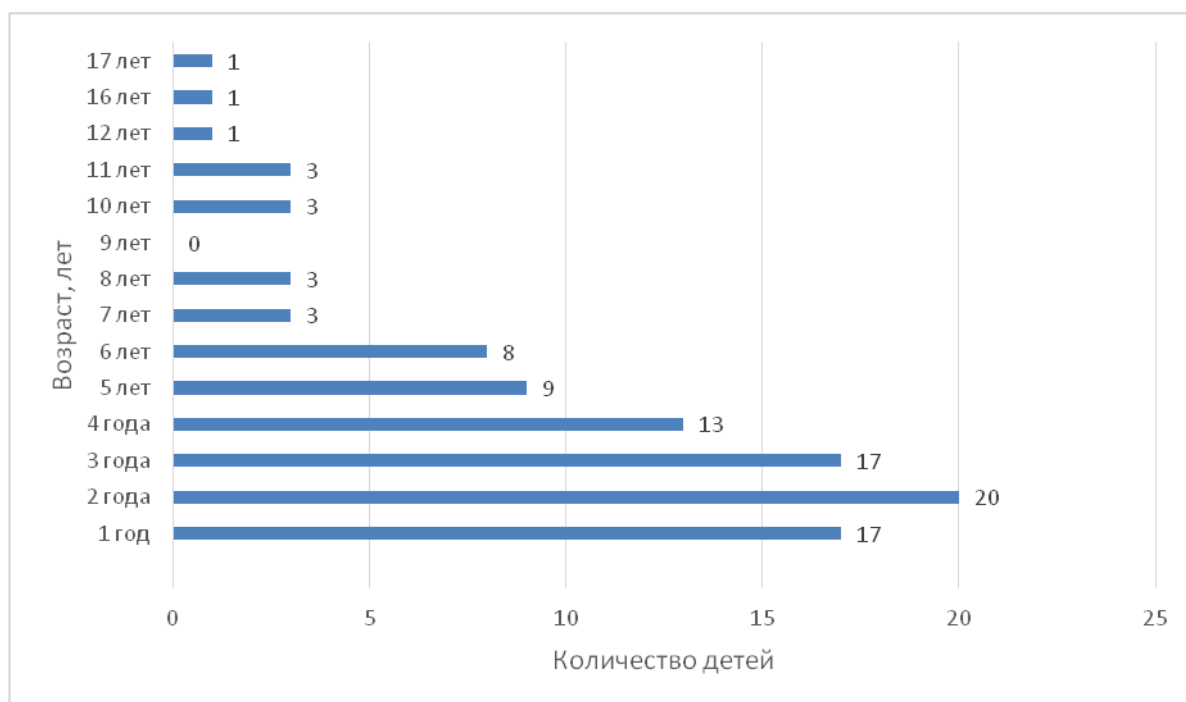


Рисунок 4. Распределение детей по возрасту

Среди взрослых пациентов разброс по возрасту составил от 18 до 66 лет. Подавляющее большинство респондентов в исследованной группе соответствует молодому возрасту (30-49 лет). Возрастной состав взрослых пациентов с мастоцитозом отражен на рисунке 5.

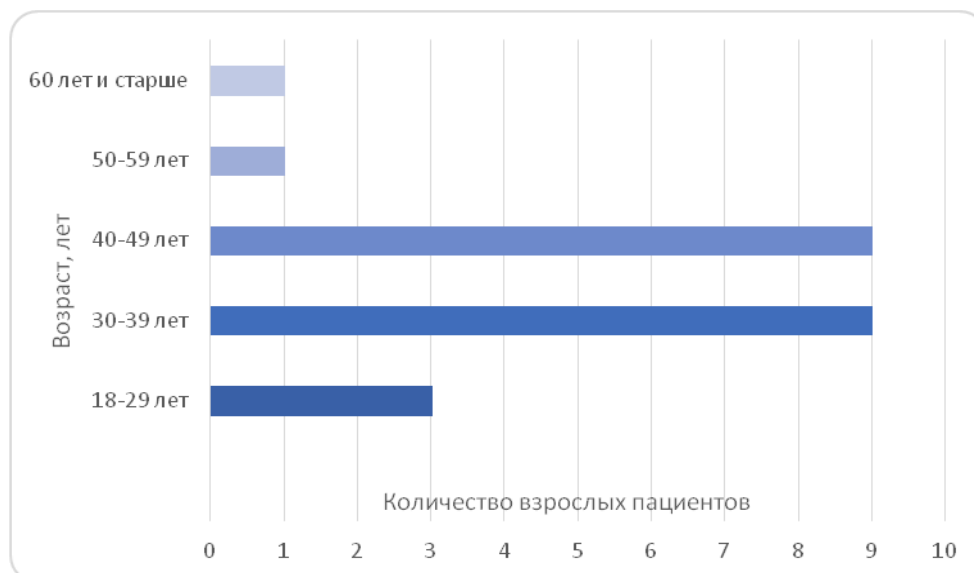


Рисунок 5. Распределение взрослых пациентов по возрасту

Спорным моментом в литературе является возраст начала заболевания. Так, некоторые авторы считают, что это 6 месяцев и младше, другие – 2 года. Структура мастоцитоза у детей по возрасту первых клинических проявлений отражена на рис. 6. В исследованной нами группе у подавляющего большинства детей (61,6%, n=61) возраст дебюта - 6 месяцев и менее, тогда как дети 2 лет и старше с впервые выявленным мастоцитозом составляют наименьшую группу (4,04%, n=4). Подобные результаты, в целом, не расходятся с данными литературы и объясняются современными представлениями о заболевании. Если рассматривать мастоцитоз как преходящее нарушение иммунитета, обусловленное незрелостью иммунных механизмов реакции на разнообразные внешние раздражители (трение, перегревание, пища, яд насекомых и т.д.), то вполне объяснимо начало клинических проявлений в более раннем возрасте и тенденция к разрешению при достижении пубертатного возраста. Помимо этого, обращает на себя внимание довольно большая доля врожденных

форм заболевания (19,2%, n=19). Промежуточное положение занимают дети в возрасте полугода – 2 лет с впервые замеченными признаками мастоцитоза (15,2%, n=15).



Рисунок 6. Возраст начала мастоцитоза у детей, %

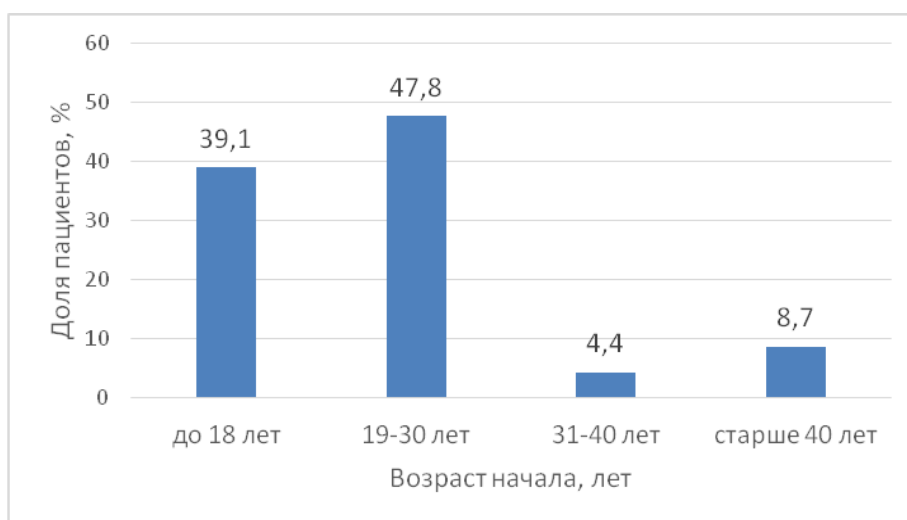


Рисунок 7. Возраст начала мастоцитоза у взрослых, %

Возраст появления клинических проявлений у взрослых также значительно отличается. Почти половина (47,8%) взрослых пациентов указали на молодой возраст начала заболевания – 19-30 лет. Также большую долю занимают пациенты, заболевшие в детском возрасте – до 18 лет (39,1%). Как правило, большинство из этих больных возрастом начала заболевания называют 10 лет и старше. Эти данные согласуются с данными научных исследований: имеются данные, что кожный

мастоцитоз, манифестировавший в пубертатном возрасте и позже, склонен к прогрессированию и переходу в системную форму мастоцитоза [26]. Для возраста старше 30 лет возникновение мастоцитоза не характерно (см. рис. 7).

Интересным является вопрос о диагностике мастоцитоза. Подходы к диагностике мастоцитоза у детей и взрослых отличаются ввиду различия форм заболевания: кожных у детей и системных у взрослых. Для диагностики мастоцитоза у детей достаточно визуального осмотра и кожного теста Дарье-Унны, описанных в обзоре литературы. Иногда для дифференциальной диагностики могут применяться инвазивные методики (биопсия кожи, триптаза сыворотки крови и др.). В 2008 году С. Akin и D. Metcalfe предложили диагностические критерии системного мастоцитоза у взрослых: инфильтрация тучными клетками любых тканей и органов, кроме кожи; наличие атипичных незрелых ТК в биоптате; обнаружение CD25- и CD2-положительных ТК; обнаружение D816V KIT-мутации; повышение уровня триптазы. Однако использование данных критериев осложнено отсутствием стандартов и дороговизной необходимых для диагностики методов.

В рамках настоящего исследования мы изучили методы диагностики, использованные для постановки диагноза у пациентов с мастоцитозом. На рисунках 8 и 9 изображено соотношение диагностических методов у детей и у взрослых. Как видно из данных диаграмм, и у детей, и у взрослых для диагностики мастоцитоза преимущественно были использованы методы визуального осмотра высыпных элементов и симптом Дарье-Унны. Для постановки диагноза у детей описанных методов достаточно ввиду абсолютного преобладания кожных форм мастоцитоза над системными. Однако для взрослых использование аналогичных методов диагностики не гарантирует достоверность диагноза. Необходимо подтвердить системность процесса с помощью проведения процедуры биопсии и гистологического, иммунофенотипического и цитогенетического анализа

КМ. Однако лишь у 13% пациентов в исследованной нами группе были проведены указанные диагностические манипуляции. Эти данные могут свидетельствовать о гиподиагностике данной формы заболевания.



Рисунок 8. Методы диагностики мастоцитоза, использованные для постановки диагноза у детей, %



Рисунок 9. Методы диагностики мастоцитоза, использованные для постановки диагноза у взрослых пациентов, %

Важным методом, позволяющим следить за активностью и агрессивностью процесса у взрослых, является измерение уровня триптазы сыворотки. Значительное повышение уровня триптазы объективно

свидетельствует о прогрессировании заболевания и необходимости назначения циторедуктивной терапии. Поэтому важно систематически контролировать данный показатель в крови. В нашем исследовании лишь у небольшого числа взрослых пациентов (21,7%) оценивался уровень триптазы.

Для того, чтобы оценить соотношение форм мастоцитоза в двух группах пациентов (у взрослых и у детей), при обработке анкет анализировались несколько параметров. Во-первых, диагноз, указанный пациентом в графе «Как диагноз указан в медкарте» описанной выше анкеты, во-вторых, описание сыпи и, в-третьих, данные дополнительных исследований. Данная методика позволила получить результаты, отраженные на рисунках 10 и 11.

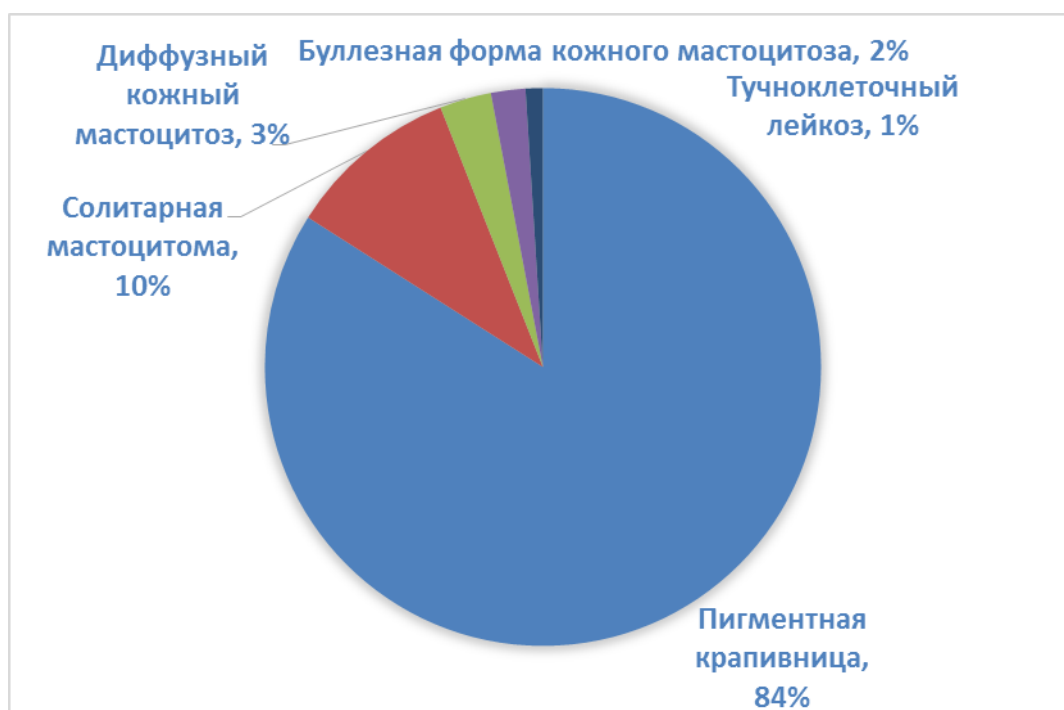


Рисунок 10. Соотношение форм мастоцитоза у детей, %

Картина, полученная нами в ходе исследования детской группы пациентов, полностью соответствует данным, представленным в литературе. У подавляющего большинства детей (рисунок 11) определяется кожный мастоцитоз (99%): преобладает пигментная крапивница (у 84,8% детей, n=84), меньшую долю составляет солитарная

мастоцитомы (10,1%, n=9) и наиболее редко встречающейся формой является диффузный кожный мастоцитоз (3,03%, n=3). Отдельно вынесена буллезная форма мастоцитоза (2,02% детей, n=2). Данная форма является разновидностью кожного мастоцитоза, однако рассматривается отдельно в виду тяжести течения, клинических проявлений и лечебной тактики. Только у одного ребенка (1,01%, n=1) задокументирована и подтверждена биопсией костного мозга трансформация КМ в тучноклеточный лейкоз с летальным исходом. Полученные результаты о соотношении форм мастоцитоза у детей соответствуют данным литературы.

У взрослых пациентов складывается иная картина. Для них характерно течение заболевания в виде системных форм (индолентного и агрессивного мастоцитоза). Соотношение форм в исследованной группе отражено на рисунке 9, где явно прослеживается преобладание вялотекущего СМ (87,5%) над агрессивным СМ (12,5%). Эти результаты несколько отличаются от данных литературы, где соотношение вялотекущего СМ и агрессивного СМ соответственно равно 60% и 40%. Из-за сложности диагностики этих форм мастоцитоза, можно предположить вероятность гиподиагностики форм СМ и агрессивного СМ в частности.

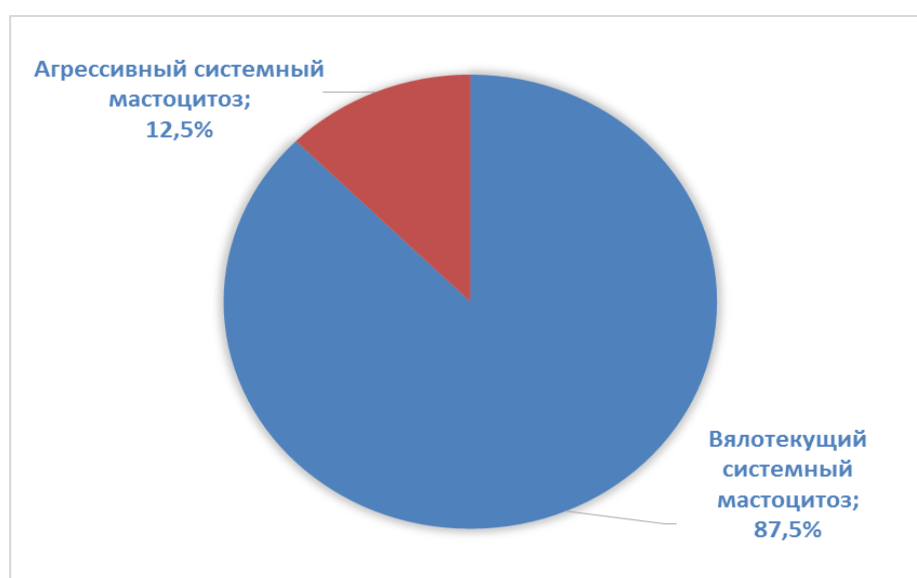


Рисунок 11. Соотношение форм мастоцитоза у взрослых, %

Важной частью исследования было изучение клинических симптомов у пациентов и проводимой терапии (см. рис. 12). У детей преобладают кожные формы мастоцитоза. У всех детей (n=99) ведущим проявлением заболевания является сыпь, характерная для той или иной формы КМ (ПК, солитарная мастоцитома или диффузный кожный мастоцитоз). Зуд беспокоит 59,6% больных (n=59), приливы – примерно половину больных мастоцитозом (49,5%, n=49). Симптомы со стороны ЖКТ наблюдаются чуть реже (примерно у трети детей) и часто сложно дифференцируются с другими заболеваниями. Эпизоды анафилаксии за время течения болезни были выявлены у 6,06% детей (n=6). Несмотря на небольшую частоту анафилаксии, следует помнить о ней, как об угрожающей жизни пациента. Возможно, постоянная симптоматическая терапия позволит избежать анафилактических аллергических реакций.

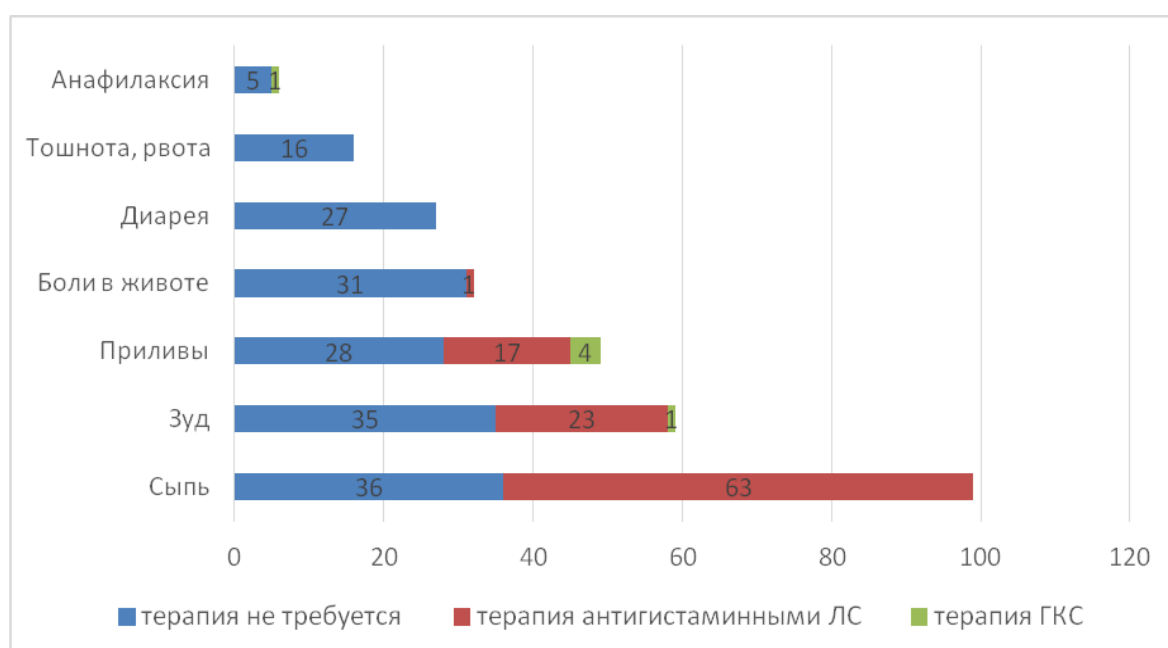


Рисунок 12. Терапия в зависимости от симптомов у детей

Из 6-ти пациентов с анафилаксией постоянную антимадиаторную (антигистаминную) и противовоспалительную (глюкокортикостероидную) терапию получает лишь один. Остальные 5 детей терапию не получают по разным причинам (отсутствие назначения врача, страх родителей перед

постоянным приемом препаратов). Непрерывную или, как минимум, эпизодическую терапию антигистаминными средствами получают дети с беспокоящей сыпью (болезненной, зудящей, склонной к приливам и прогрессированию с нарастанием количества высыпных элементов). Глюкокортикостероидную терапию назначают детям с приливами (эпизодами покраснения пятен, верхней половины туловища, учащения сердцебиения в ответ на действие провоцирующего фактора; n=4) и 1 ребенок с буллезной формой мастоцитоза и беспокоящим зудом, провоцирующим расчесывание пятен и образование пузырей.

У взрослых пациентов кожные проявления также являются преобладающими, но, в отличие от детей, наблюдаются не в 100% случаев (см. рис. 13). Так, в исследованной группе пациентов сыпь присутствует у 87,5% больных (n=21), зуд у 70,8% (n=17), приливы у 41,7% (n=10). Симптомы со стороны ЖКТ (боль в животе, диарея, тошнота, рвота) выявляются у 20-30% взрослых больных. Анафилаксия характерна для 25% больных (n=6). Применение медикаментозной терапии аналогично лечению детей: ГКС необходимы больным с эпизодами анафилаксии и приливами, в остальных случаях (по поводу распространенной сыпи и зуда) применяются антигистаминные препараты (примерно половина больных, 47%).

Говоря о приливах, необходимо более подробно остановиться на провоцирующих факторах. Причины, вызывающие покраснение кожи и пятен, их набухание с появлением общих симптомов, были подробно описаны в обзоре литературы. При сборе данных о пациентах мы активно опрашивали их обо всех возможных провоцирующих моментах, перечисленных в предыдущей главе. По итогам опроса были отобраны основные стрессоры, вызывающие прилив (рис. 14).

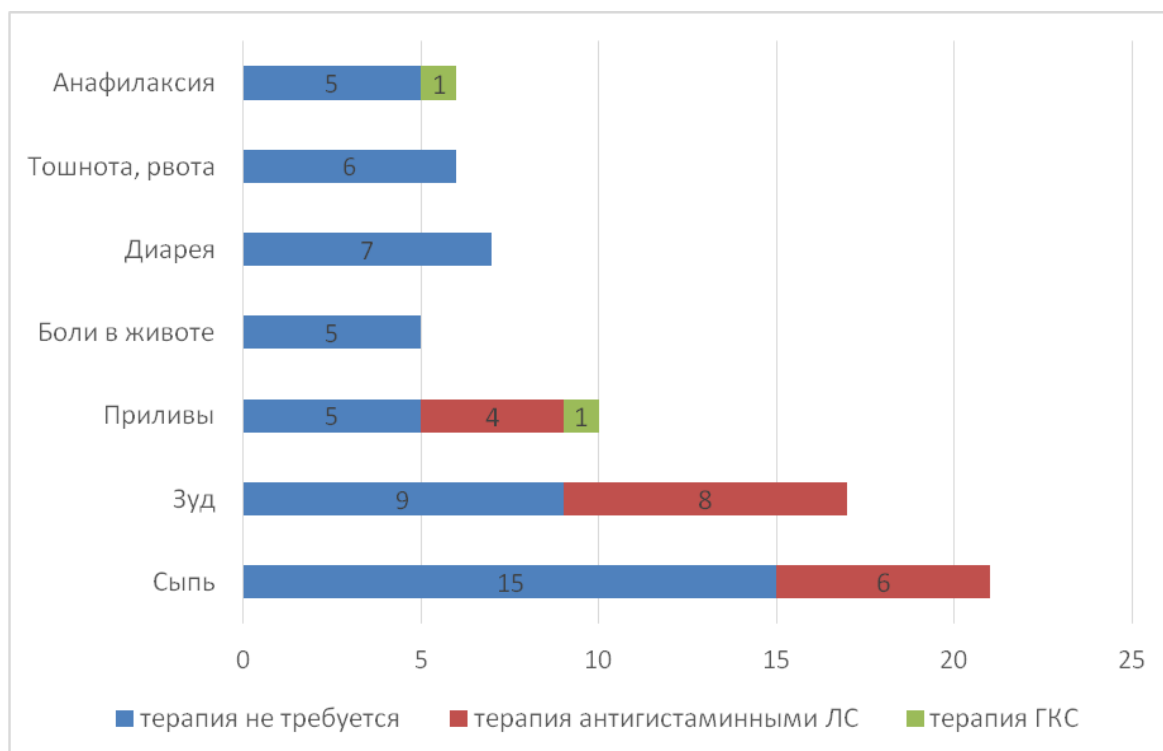


Рис. 13. Терапия в зависимости от симптомов у взрослых

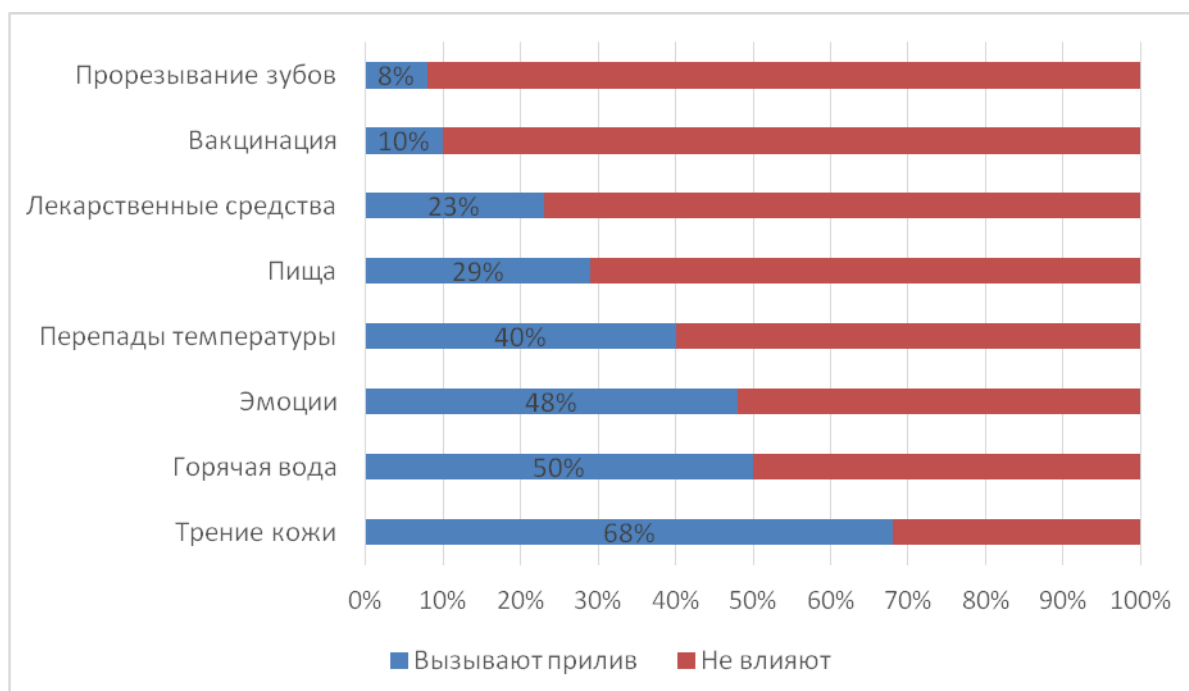


Рисунок 14. Соотношение факторов, вызывающих прилив, %

Наиболее значимым провоцирующим фактором, на который ссылаются многие литературные данные, оказалось трение кожи. Трение кожи, или любое другое механическое воздействие (например, давление), вызывает прилив у 68% пациентов. Также значимыми для возникновения [66]

приливов стрессорами оказались воздействие горячей воды (преимущественно в виде ванны, у 50% пациентов), психоэмоциональные нагрузки (плач у детей, стресс – 48%) и перепады температуры (воздействие как горячего сухого воздуха, так и холодного) - 40%. Наименее значимыми провоцирующими причинами оказались пищевые продукты и лекарственные средства (НПВС и др.) – соответственно 29% и 23%, а также вакцинация и прорезывание зубов у детей (10% и менее).

Необходимо отметить, что значение некоторых провоцирующих факторов несколько приуменьшено на данной диаграмме. Поскольку воздействия некоторых провокаторов можно избежать (горячей воды, пищевых продуктов и лекарственных средств, на которые выявлена реакция дегрануляции ТК с последующим приливом), истинную частоту возникновения приливов оценить достаточно сложно.

При повторном опросе наиболее значимой задачей исследования было установление регресса заболевания – как субъективно, по мнению самого пациента, так и объективно (по выявленному уменьшению количества или частоты возникновения сыпи, исчезновения и уменьшения частоты возникновения приливов и т.д.). В итоге были получены данные, представленные на рис. 15, категорически отличающиеся друг от друга в пределах двух возрастных групп (взрослые и дети), но соответствующие данным зарубежной литературы.

Так, в исследованной группе пациентов среди детей наблюдается четкая тенденция к регрессу заболевания (у 29,4% детей). Наличие подобных изменений в течении болезни является хорошим прогностическим признаком, в том числе для остальных детей, болезнь у которых осталась на прежнем уровне (58,8%) или прогрессировала (11,8%) за срок наблюдения. Согласно данным литературы средний срок течения болезни от ее дебюта до полного разрешения, то есть исчезновения всех симптомов (в том числе полного или частичного регресса высыпных элементов), равен 9,4 годам (*Azana JM. Pediatr Dermatol.1994*). С учетом

короткого периода наблюдений (1,5 года) частичное исчезновение симптомов почти у 30% больных можно оценивать как оптимистичный прогностический признак. Наличие прогрессирующих форм объясняется большим количеством детей первых лет жизни, у которых на момент исследования происходит активное развитие мастоцитоза.

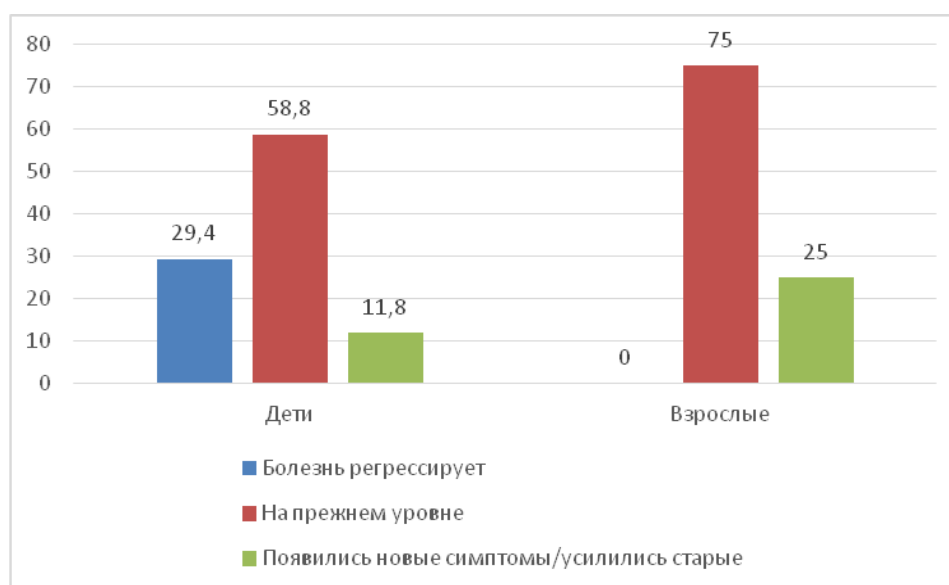


Рис. 15. Состояние болезни по результатам повторного опроса, %

Изучение течения мастоцитоза у взрослых подтвердило литературные данные. Для взрослых не характерен регресс заболевания (поскольку СМ не склонен к спонтанному разрешению в отличие от КМ), однако в подавляющем большинстве случаев наблюдается стабильное многолетнее течение мастоцитоза (75% случаев). У части больных за текущий период наблюдения выявлено прогрессирование заболевания (25%), однако у всех указанных больных из этой группы негативная симптоматика взята под контроль с помощью циторедуктивной терапии.

Наконец, последним вопросом в анкете и собеседовании был: «Насколько врачи, с которыми Вам приходится контактировать чаще всего – участковый педиатр, терапевт, дерматолог и т.д., - осведомлены о мастоцитозе?». Этот вопрос представляется очень важным, поскольку

лечение пациентов с мастоцитозом начинается с оказания консультативной помощи, и только на втором месте стоит медикаментозная поддержка.

Полученные данные (рис. 16) свидетельствуют о том, что только в 13% врачи свободно ориентируются в данном вопросе (однако в эту категорию больные также относят врачей, специализирующихся в вопросах мастоцитоза), а в 63,8% - ничего не знают о заболевании. Конечно, этот опрос не является вполне объективным – как за счет преувеличения данных, так и за счет субъективности оценки пациентом компетенции врача в данном вопросе.

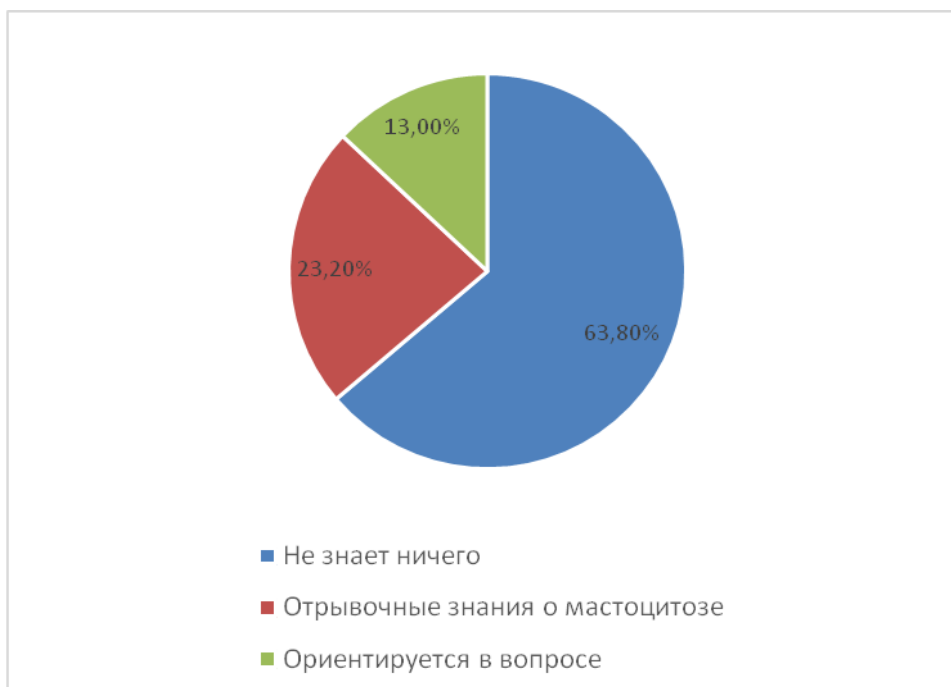


Рисунок 16. Осведомленность врачей о заболевании, %

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение проблемы мастоцитоза в России и повышение грамотности врачей в вопросе диагностики, лечения и консультативной помощи больным с мастоцитозом.

3.1. Клинические случаи пациентов с мастоцитозом

А. Клинический случай пациентки С. с системным индолентным мастоцитозом

Первые проявления болезни у пациентки С., 48 лет, возникли в возрасте 20 лет – появилась макулопапулезная сыпь на спине по типу «urticaria pigmentosa». В течение 12 лет иных проявлений заболевания не отмечала, пока в 2000 году (32 года) не возник эпизод «прилива», внезапного чувства жара, озноба, головокружения, потери сознания. Описанные симптомы разрешились самостоятельно. За последующие 10 лет неоднократно госпитализировалась в стационары города со вновь возникавшими приступами (всего около 6 эпизодов). С 2003 года к описанной сыпи и приступам присоединились холодовая крапивница и синдром Рейно, с 2004-2005 года – боли в костях (купировались самостоятельно). Нарушений работы ЖКТ не отмечала. С течением времени количество сыпи медленно нарастало с распространением на грудь и живот.

В 2010 году проведено первичное обследование в гематологическом центре, г. Тель-Авив. В рамках обследования проведено гистологическое исследование костного мозга (обнаружены гранулематозные скопления ТК, положительная реакция на триптазу), молекулярно-генетическое исследование КМ (кариотип – норма, мутации *FIP1L1-PDGFR*A, *JAK2V617F*, *C-KIT-D816V* – не обнаружены). Гепатоспленомегалия отсутствовала, рентгенологическое исследование костей и денситометрия не выполнялись. Согласно анамнезу, клиническим проявлениям и полученным результатам обследования был установлен диагноз: **Системный индолентный мастоцитоз**. Назначена постоянная лекарственная терапия: ксизал (левоцетиризин).

В марте 2014 г. обратилась к гематологу для профилактической консультации и обследования. Результаты обследования (март-апрель 2014

г.): гистамин, серотонин, тирозин, гомованилиновая кислота (HVA), 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-НИАА) в моче – норма; триптаза крови – повышение уровня до 18,6 мкг/л (при норме до 11,4 мкг/л); КТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости – обнаружены множественные кисты печени (в левой доле диаметром до 13 мм, в правой доле до 33 мм); остеодеструкции не выявлены.

В связи с повышением уровня триптазы сыворотки крови была направлена на госпитализацию в ГКБ№31 для дообследования и решения вопроса о терапии. Госпитализация: конец апреля – начало мая 2014 г. В рамках обследования выявлено:

- Клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи – без отклонений.
- Гистологическое исследование биоптата КМ: в центре костно-мозговых трабекул нодулярные клеточные скопления клеток лимфоцитарного ряда, макрофагов, эозинофилов, ТК. ТК с однотипно атипичными ядрами правильной вытянутой формы, расположенными эксцентрично. Цитоплазма ТК удлинённая, отростчатая, насыщенная крупными гранулами с характерной окраской. В участках «гранулематозной инфильтрации» - ретикулярный фиброз 1-2. Гранулоцитарный росток в равной степени представлен всеми переходными клеточными формами. Эритроидный росток – эритробластические колонии нормобластического типа. Лейкоэритробластическое соотношение 2:1. *Заключение:* поражение костного мозга при системном мастоцитозе.
- Молекулярно-генетическое исследование КМ: ПЦР-тест на мутации гена JAK2 (V617F, 12 exon), BCR-ABL, c-kit D816V, FISH КМ с зондами LSI PDGFRA PDGFRB – мутаций не обнаружено.

- УЗИ органов брюшной полости – печень и селезенка нормальных размеров, множественные кисты печени.
- КТ костей таза: резкое истончение кортикального слоя в теле правой подвздошной кости, однако при исследовании в режиме «MPR» кортикальный слой прослеживается на всем протяжении.
- Рентгенография костей таза и черепа: признаков остеодеструкции нет.

После обследования пациентка выписана с диагнозом «Системный индолентный мастоцитоз», специфическая терапия во время госпитализации не проводилась. Рекомендован контроль клинического и биохимического анализа крови, триптазы – 1 раз в 6 месяцев, УЗИ брюшной полости, денситометрия – 1 раз в год. Терапия в прежнем объеме и режиме (ксизал на постоянной основе).

Обсуждение

Описанная клиника и анамнез укладываются в определение СМ с вялым течением, называемого также индолентным СМ.

Как правило, первые проявления болезни пациенты с СМ отмечают во взрослом возрасте – в первую очередь кожные проявления и приливы. Даже при отсутствии симптомов со стороны внутренних органов у взрослых предполагается СМ, однако для подтверждения системности процесса необходимо провести ряд диагностических исследований. Согласно классификации ВОЗ (Akin, Metcalf, 2008), существуют пять диагностических критериев СМ: большой критерий – обнаружение скоплений ТК в КМ и других органах (кроме кожи), – и 4 малых – 1) незрелые атипичные ТК в инфильтрате, 2) экспрессия маркеров CD25 или CD2 на поверхности ТК, 3) обнаружение с-KIT D816V мутации, 4) повышение уровня триптазы крови. У пациентки С. имеются большой

критерий и два малых (атипия ТК и повышение уровня триптазы), что однозначно соответствует диагнозу СМ согласно озвученным критериям.

Следующий шаг в диагностике – определение тяжести и агрессивности процесса, которое происходит с помощью соответственно В- и С-признаков. В-признаки отражают массу атипичных ТК и позволяют диагностировать тлеющий СМ. Однако тактика ведения вялотекущего и тлеющего СМ идентична – наблюдение за пациентом с назначением постоянной симптоматической терапии, что делает выявление данной формы не столь практически значимым. Наиболее целесообразно выявление С-признаков, поскольку при наличии хотя бы одного из них считается доказанным диагноз агрессивного СМ. Дифференцирование индолентного и агрессивного СМ важно, так как агрессивный СМ является показанием к циторедуктивной терапии. Поскольку у пациентки С. отсутствуют признаки массивной инфильтрации КМ с синдромом панцитопении, гепатоспленомегалии с синдромом портальной гипертензии и гиперспленизма, остеолизиса и синдрома мальабсорбции, агрессивный СМ исключен.

В связи с полученными результатами обследования показаний к циторедуктивной терапии не выявлено, тактика ведения пациентки – активное наблюдение с назначением постоянной терапии антигистаминными средствами.

Описанная у пациентки холодовая крапивница вписывается в патогенез мастоцитоза: повышенная пролиферация ТК сопряжена с выбросом гистамина в ответ на понижение температуры, проявляющееся картиной ХК. Синдром Рейно сопровождает течение многих заболеваний крови, что, вкупе с повышенной чувствительностью к некоторым факторам (переохлаждению, стрессам и т.д.), объясняет его присоединение к клинической картине.

Б. Клинический случай пациентки К. с агрессивным системным мастоцитозом

Ведущим проявлением в дебюте заболевания у пациентки К. (66 лет) являлся деструктивный костноболевой синдром в позвоночнике в 2004 году. По этому поводу получала терапию НПВС, физиотерапевтическое лечение, массаж с положительным эффектом. Однако в январе 2006 года после физической нагрузки вновь возникли боли в нижнегрудном, поясничном отделах позвоночника. Возобновленная симптоматическая терапия эффекта не имела.

С 2006 года начато обследование: в марте на МРТ выявлены признаки диффузного остеопороза, компрессионные патологические переломы тел L₁-L₅, Th₁₁ позвонков, грыжа L₃-S₁. Обследована в НИИ гематологии и трансфузиологии (г. Санкт-Петербург), где исключена миеломная болезнь и онкологические заболевания. По данным КТ грудного отдела позвоночника дополнительно выявлены компрессионные переломы тел Th₈, Th₁₁.

В июле и декабре 2007 года в ГКБ№2 выполнены операции (транспедикулярная пункционная вертебропластика тел Th₈, Th₁₁, L₁ позвонков слева и перкутанная пункционная вертебропластика тел Th₇, L₂, L₃, L₄ позвонков). После проведенного оперативного лечения значительно уменьшился болевой синдром. В феврале 2008 года консультирована гематологом, по результатам гистологического исследования КМ (обнаружено скопление атипичных веретенновидных клеток (<30 клеток в инфильтрате) с гиперхромным ядром и вытянутой отростчатой цитоплазмой, эозинофилия), ИГХ анализа КМ и анализа триптазы сыворотки крови (37,4 мкг/л при норме до 11,4 мкг/л) заподозрен СМ.

Была госпитализирована в ГКБ№31, где при дополнительном обследовании было выявлено увеличение СОЭ (32 мм\час); повышение уровня IgE до 470,2 кЕ/л (норма до 100 кЕ/л); скинтиграфические признаки

патологических специфических изменений в костях таза, костях черепа, в 6 ребре справа, позвоночнике; мутации с-KIT D816V не обнаружено. В результате проведенного обследования установлен диагноз:

Основной: Системный мастоцитоз. Агрессивное течение с поражением костей.

Осложнения: Генерализованный остеопороз. Патологические компрессионные переломы тел Th₇, Th₁₁, L₁₋₅ позвонков.

Учитывая агрессивное течение СМ и отсутствие с-KIT D816V-мутации, проводилась циторедуктивная терапия иматинибом мезилатом (Гливек). В связи с остеодеструктивным синдромом начата терапия бисфосфонатами (Зомета).

После 3 месяцев циторедуктивной терапии: сывороточная *триптаза* = 33,8 мкг/л (при норме до 11,4 мкг/л); *СОЭ* = 50 мм\час; *рентгенографическое исследование*: нарастание в динамике признаков остеопороза, появление консолидированных переломов 5-х ребер слева и справа, остеопороз лопаток и ключиц; нарастание остеопороза в костях таза, появление мелких очагов деструкции; кости черепа и костей голеней без динамики; *остеосцинтиграфия (ОСТ)*: очаги гиперфиксации РФП в ребрах, рукоятке грудины, в поясничном отделе позвоночника L₂\L₃, в правом крестцово-подвздошном сочленении, в дистальной трети диафизов обеих бедренных костей, проксимальной четверти диафиза правой большеберцовой кости, диффузная гиперфиксация РФП в костях свода черепа. Данные изменения были связаны с перерывом в терапии Гливексом (перерыв в приеме составил 2,5 месяца ввиду невозможности получения препарата больной), рекомендован дальнейший прием препарата.

Через 7 месяцев приема препарата *триптаза сыворотки* 29,9 мкг/л (норма-0,0-11,4 мкг/л); *ОСТ*: по сравнению с результатами предыдущей ОСТ незначительное уменьшение уровня гиперфиксации;

рентгенография: без динамики; *гистологическое исследование КМ*: объём опухолевого пролиферата составляет приблизительно 25% площади костной лакуны; *гемограмма* – анемия легкой степени; *УЗИ органов брюшной полости* – гепатоспленомегалия отсутствует.

На основании полученных данных диагностирован **малый ответ на терапию от марта 2009 г.** При дальнейшей оценке уровня триптазы выявлено снижение до 26,4 мкг/л (при норме до 11,4 мкг/л).

С учетом полученной динамики и малого ответа на терапию пациентке К. рекомендовано продолжить амбулаторно терапию иматинибом мезилатом и бисфосфонатами под наблюдением гематолога.

Обсуждение

Отсутствие специфических признаков мастоцитоза (характерная сыпь и прочие кожные проявления) не позволило своевременно поставить диагноз. Однако, обнаружение инфильтратов ТК в КМ, ИГХ исследование КМ и повышение уровня триптазы позволило диагностировать «системный мастоцитоз».

Доказанные признаки инфильтрации КМ тучными клетками и выявление остеодеструкции, а также повышение уровня сывороточной триптазы свидетельствуют о наличии у пациентки агрессивного системного мастоцитоза (системность на основании внекожного поражения, агрессивность по наличию С-признаков – по Akin, Metcalf, 2008). Данный тип СМ является показанием к проведению циторедуктивной терапии, преследующей несколько целей: во-первых, воздействие на имеющиеся симптомы, во-вторых, лечение уже возникших осложнений (остеодеструкция) и, в-третьих, профилактика дальнейших осложнений (массивная инфильтрация КМ и синдром панцитопении, гепатоспленомегалия с синдромом портальной гипертензии и гиперспленизма, поражение ЖКТ и синдром мальабсорбции).

Наиболее целесообразным в сложившейся ситуации является применение иматиниба мезилата (Гливек) для циторедуктивной терапии агрессивного СМ у пациентки К. Гливек эффективен у узкого круга больных с данной формой мастоцитоза при условии отсутствия с-KIT мутации. Неоднократными молекулярно-генетическими исследованиями КМ пациентки было подтверждено отсутствие указанной мутации, что предполагает эффективность терапии.

Контрольные обследования при приеме Гливека подтверждают эффективность препарата, контролируемую снижением уровня триптазы и уменьшением уровня гиперфиксации РФП (характерной для остеолизиса или остеосклероза) в пораженных участках костей. Однако снижение уровня триптазы менее чем на 50% в сочетании с отсутствием нарастания очагов гиперфиксации РФП в костях позволяют диагностировать только малый ответ на препарат (по Valent P.). Достижение данного результата объясняется имевшимися сложностями в получении препарата и перерывами в циторедуктивной терапии и диктует необходимость продолжения назначенной схемы лечения.

Интересным вопросом является повышение уровня IgE у пациентки К. Согласно современным представлениям, мастоцитоз не является заболеванием, предрасполагающим к возникновению аллергических реакций – частота аллергических реакций у пациентов с любыми формами мастоцитоза сопоставима с аналогичной частотой в общей популяции. Однако при выявлении повышения уровня IgE у больных мастоцитозом необходимо помнить о риске возникновения анафилактической реакции на разнообразные воздействующие факторы и рекомендовать пациенту постоянно иметь с собой адреналиновую шприц-ручку (по типу Anahelp, Anakit).

В. Клинический случай пациента Ч. с агрессивным системным мастоцитозом, тучноклеточным лейкозом

Пациент Ч., 38 лет, примерно с 2005 года (с возраста 26 лет) начал отмечать появление мелкой, медленно нарастающей сыпи на коже живота. Тяжелых анафилактических реакций не отмечал. С 2013 года стали появляться боли в костях и суставах, по поводу чего обратился к врачу. В НИИ Клинической Иммунологии (г. Новосибирск) было проведено первичное обследование: *гистологическое исследование кожно-мышечного лоскута*: скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация; *ОСГ*: диффузная гиперфиксация РФП костями (признаки системного повышения остеобластической активности всех костей); *УЗИ брюшной полости*: селезенка 64 см² (при норме до 50 см²); *денситометрия*: в верхней шейке правой бедренной кости умеренная остеопения, в зоне Варда выраженная остеопения; *миелограмма*: бласты 5%, тучные клетки 19.5%. **Заключение: тучноклеточный лейкоз**; *КТ поясничного отдела позвоночника*: распространенное очаговое поражение позвоночника и подвздошных костей остеобластического типа; *трепанобиопсия костного мозга*: множественные скопления тучных клеток (5-200 клеток в скоплении) с веретеновидным ядрами, умеренно широкой цитоплазмой, содержащие мелкие полихроматофильные гранулы (окраска по Гимзе), в части клеток гранулярность мелкая пылевидная или отсутствует вовсе. Иногда в таких скоплениях присутствуют эозинофилы, лимфоидные элементы. Другие тучные клетки типичной формы равномерно распределены среди кроветворной ткани. Гиперплазия эозинофилов. Минимальный очаговый фиброз. Очаговый гемосидероз, ассоциированный со скоплениями ТК; *цитогенетическое исследование*: 46 XY, del(11)(q23).

На основании проведенного обследования установлен диагноз: **Системный мастоцитоз (тучноклеточный лейкоз), агрессивное течение с поражением костей.**

Назначена терапия интерфероном-α в дозировке 9 млн. ЕД/нед, которая в течение 7 месяцев (с февраля по сентябрь 2014 г.) не оказала

положительного эффекта (нарастал остеодеструктивный костно-болевой синдром, по данным КТ и МРТ подтверждена остеодеструкция, на УЗИ – увеличение селезенки по сравнению с предыдущим исследованием).

В сентябре 2014 г. обратился за консультацией к гематологу в ГКБ №31, дообследован: *ПЦР c-kit D816V КМ*: положительно (в крови отрицательно); *триптаза крови*: 147 мкг\л (норма до 11.4 мкг/л); *миелограмма*: пунктат клеточный, тучные клетки 3.6%. Гранулоцитарный росток с миелоцитарной реакцией; *УЗИ брюшной полости*: печень выступает из-под реберной дуги на 1.5 см, диффузные изменения по типу жирового гепатоза. Селезенка 79 см²; *рентгенография костей грудной клетки, черепа, таза*: диффузный остеопороз, мелкие очаги деструкции в ребрах, ключицах, правой лопатке. Единичные очаги деструкции в лобных и затылочных костях. В костях таза очагов деструкции не определяется; *гистологическое исследование костного мозга*: поражение, характерное для системного тучного клеточного заболевания.

Пациент был обсужден с руководителем института тучного клеточного заболевания (Толедо, Испания) проф. Л. Эскрибано. Рекомендовано, в связи с отсутствием эффекта, переход на циторедуктивную терапию кладрибином (6 курсов).

После каждого курса проведенной ХТ кладрибином оценивалась эффективность лечения:

- После ХТ №1 «Кладрибин»: снижение уровня триптазы до 125 мкг/л. Костно-болевой синдром сохраняется, но становится менее интенсивным, потребность в анальгетиках снижается.
- После ХТ №2 «Кладрибин»: снижение уровня триптазы до 100 мкг/л.
- После ХТ №3 «Кладрибин»: снижение уровня триптазы до 93 мкг/л.
- После ХТ №4 «Кладрибин»: снижение уровня триптазы до 55 мкг/л; остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника по

данным МРТ, остеодеструктивные изменения не определяются;

- После ХТ №5 «Кладрибин»: снижение уровня триптазы до 38,5 мкг/л;
- После ХТ №6 «Кладрибин»: значительное уменьшение костно-болевого синдрома (вплоть до отмены НПВС) и кожных проявлений, снижение уровня триптазы крови.

Пациенту рекомендован контроль уровня триптазы крови, клинического, биохимического анализа крови – 1 раз в 3 месяца. При повторном повышении уровня триптазы – циторедуктивная терапия кладрибином. Также пациенту необходимы препараты золендроновой кислоты для профилактики и лечения остеопороза и остеодеструктивных явлений.

Обсуждение

У пациента Ч. зарегистрирован типичный дебют мастоцитоза – появление характерной сыпи во взрослом возрасте и медленное ее нарастание, сходное с течением болезни у пациентки С. с индолентным СМ. Однако, в отличие от клинической картины пациентки С., вскоре после начала заболевания развился костно-болевой синдром, что совместно с инфильтрацией КМ тучными клетками, повышением уровня триптазы и гепатоспленомегалией позволило диагностировать агрессивный тип СМ. Кроме этого, в миелограмме обнаружено увеличение количества бластов и ТК, что свидетельствует о тучноклеточном лейкозе.

Ввиду описанной картины, а также отсутствия эффекта от применения интерферона-α в качестве циторедуктивной терапии и выявленной в КМ мутации с-KIT D816V, было принято решение о смене циторедуктивной терапии на кладрибин.

Проведенная ХТ из 6 курсов кладрибина была эффективна, о чем свидетельствует стабильное снижение триптазы и положительная

клиническая динамика. Таким образом, данный случай иллюстрирует быстрое достижение лечебного эффекта у пациентов с агрессивными формами мастоцитоза.

Заключение

Мастоцитоз – редкая патология, требующая дальнейшего изучения. На сегодняшний день не существует достаточно четкого представления об этиологии и патогенезе мастоцитоза, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной патологии.

Мастоцитоз – это довольно обширная группа гетерогенных заболеваний с повышенным накоплением и пролиферацией тучных клеток. Таким образом, необходимо не только тщательно дифференцировать клинические формы болезни, но и подходить индивидуально к обследованию, лечению и оказанию консультативной помощи пациенту.

Целью настоящей работы было изучение структуры мастоцитоза на примере большой группы пациентов из России. В рамках работы было проведено масштабное исследование, которое включало в себя сбор информации о 123 пациентах из 65 городов России, а также Украины, Беларуси, Латвии. Был проведен максимально подробный сбор информации о течении заболевания, отбор наиболее важных и показательных критериев и анализ основных полученных тенденций.

По результатам данной работы можно сказать о выявленных тенденциях течения заболевания в России, сходных с описанными в иностранных научных журналах. Однако мастоцитоз – длительно текущее заболевание, поэтому необходимо дальнейшее активное наблюдение за пациентами с мастоцитозом для выявления долгосрочных тенденций течения болезни (продолжительность жизни, влияние возраста, лекарственной терапии и на течение и прогноз заболевания и т.д.)

Выводы:

- По результатам изучения современных данных отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной проблеме мастоцитоза, можно сказать о недостаточной изученности вопроса и неравномерном распределении научного интереса к заболеванию (изучение в России только вопросов кожного мастоцитоза у детей и отсутствие исследований, посвященных системному мастоцитозу у взрослых);
- Тенденции течения заболевания у детей в целом соответствуют описанным в научной литературе: ранний дебют заболевания (до 1 года), превалирование кожных симптомов над общими и симптомами поражения внутренних органов (проявление болезни в виде кожных форм), явная тенденция к спонтанному разрешению болезни, что позволяет говорить о благоприятном прогнозе;
- Сходные тенденции течения мастоцитоза у взрослых пациентов с описанными в литературных источниках: дебют заболевания в возрасте старше 18 лет, сочетание кожных симптомов и симптомов, свидетельствующих о поражении внутренних органов (боли в костях, ЖКТ-симптомы, гепатоспленомегалия и т.д.), склонность к стабильному течению в виде формы индолентного мастоцитоза у большинства больных с благоприятным прогнозом. Агрессивное течение диагностируется у меньшего числа пациентов. Оно ухудшает прогноз, однако купируется своевременным и грамотным применением химиотерапевтического лечения.
- Выявлена необходимость дальнейшего изучения заболевания и просвещения врачей в вопросах о мастоцитозе.

Список литературы

1. Баглай Е. О., Дубиков А. И. Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, №2. – С. 182-189.
2. Биохимия: Учеб. для вузов. Под ред. Е. С. Северина. М: Гэотар-Мед. 2003. 779 с.
3. Волкова С. А., Боровков Н. Н. Основы клинической гематологии. Н. Новгород: Ниж. ГМА, 2013. – 400 с.
4. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патифизиология. Том 3. Механизмы развития болезней и синдромов. Книга 1. Патифизиологические основы гематологии и онкологии. СПб.: ЭЛБИ, 2002. – 507 с.
5. Захарцева Л. М, Шатрова К. М., Крячок И. А., Дятел М. В., Кадникова Т. В., Филоненко Е. С., Титоренко И. Б., Главинский Е. А. Системный мастоцитоз с преимущественным поражением костной и лимфатической системы (обзор литературы и случай из практики) // Онкология. – 2015. – Т.17, №4. – С. 236-242.
6. Караман Ю. К., Лобанова Е. Г. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, №2. – С. 119-130.
7. Комарова Л. С., Михайлова Н. Б., Нестерович И. И., Зуева Е. Е., Афанасьев Б. В., Тотолян Арег А. Значение уровня эозинофильного катионного белка и триптазы при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, №4-5. – С. 361-370.
8. Лазарев А. Ф., Бобров И. П., Черданцева Т. М. и др. Тучные клетки и опухолевый рост // Сибирский онкологический журнал. – 2011. - №4. – С. 59-63.
9. Лебедева Т. Ю., Федерякина О. Б., Дубенский В. В. и др. Клинический случай мастоцитоза у новорожденного ребенка //

- Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – Т.10, №4. – С. 15-16.
10. Лебедева Т. Ю., Федерякина О. Б., Дубенский В. В., Катунина О. Р. Мастоцитоз у детей // Тверской медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 48-61.
 11. Лебедева Т.Ю., Федерякина О.Б., Дубенский В.В., Катунина О.Р. Мастоцитоз у детей // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – Т. 10. № 3. – С. 26-32.
 12. Лисицкая К. В., Седов С. В. Мастоцитоза собак // Vetpharma. – 2011. - №3-4. – С. 94-99.
 13. Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Горячева С. Р., Колошейнова Т. И., Вахрушева М. В., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев) // Терапевтический архив. – 2014. - №12. С. 127-134.
 14. Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Ковригина А. М., Горячева С. Р., Вахрушева М. В., Колошейнова Т. И., Двирнык В. Н. Клинические варианты мастоцитоза // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, №1. – С. 50.
 15. Нагорная Н. В., Бораюгова Е. В., Коваль А. П., Лубовая А. В. Мастоцитоз у детей: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение // Здоровье ребенка. – 2013. - №7 (50). – С. 173-177.
 16. Потапенко В. Г. Мастоцитоз у детей и взрослых. Рекомендации для пациентов и их близких. СПб; 2017. – 20 с.
 17. Рахматуллина Н. М., Гарифуллина Г. З. Клинические случаи мастоцитоза во врачебной практике // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, №4. – С. 598-601.
 18. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 2. Под ред. А. И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и допол. М: Ньюдиамед; 2003. 280 с. с ил.

19. Синельникова Н. А., Калинина Н. М., Савенкова Н. Д. Хроническая крапивница в детском возрасте. Формы хронической крапивницы у детей. Дифференциальная диагностика (часть II) // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, №4. – С. 313-324.
20. Спирина В. Г., Мащенко Ю.В. Особенности течения пигментной крапивницы у детей // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. - Т. 4, №4. – С. 276.
21. Цибулькина В. Н., Цибулькин Н. А. Патопфизиология тучных клеток при мастоцитозе: значение в клинике и диагностике // Практическая медицина. – 2016. - № 9 (101). – С. 7-11.
22. Alvarez-Twose I., Morgado J.M., Sánchez-Muñoz L., García-Montero A., Mollejo M., Orfao A., Escribano L. Current state of biology and diagnosis of clonal mast cell diseases in adults. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2012, vol. 34, is. 5, pp. 445-460.
23. Arock M., Akin C., Hermine O., Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *European Journal of Haematology*, 2015, vol. 94, is. 6, pp. 474-490.
24. Bonadonna P., Pagani M., Aberer W., Bilò M. B., Brockow K., Oude Elberink H., Garvey L., Mosbech H., Romano A., Zanotti R. , Torres M. J. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*, 2015, vol. 67, pp. 755-763.
25. Brockow K., Ring J., Alvarez-Twose I., Orfao A., Escribano L. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy*, 2012, vol. 67, pp. 1323-1324.
26. Bulai Livideanu C., Apoil P.A., Lepage B., Eischen M., Laurent C., Laharrague P., Lamant L., Tournier E., Tavitian S., Pouplard C., Recher C., Laroche M., Mailhol C., Dubreuil P., Hermine O., Blancher A., Paul C. Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic mastocytosis. *Clin Exp Allergy*, 2016, vol. 46, is. 1, pp. 133-141.

27. 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 Design*, 2000, vol. 15, pp. 17–28.
28. Gülen T., Hägglund H., Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of International Medicine*, 2016, vol. 379, is. 3, pp. 211-228.
29. Hahn K.A., Ogilvie G., Rusk T., et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2008, vol. 22, pp.1301–1309.
30. Hoermann G., Gleixner K.V., Dinu G.E. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*, 2014, vol. 69, is. 6, pp. 810-813.
31. Ken-Hong L. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors / L. Ken-Hong, A. Tefferi // *Blood.*, 2009, Vol. 113, pp. 5727-5736.
32. Morgado J.M.T., Sánchez-Munoz L., Teodosio C.G., et al. Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: «CD25 positive» alone is more informative than the «CD25 and/or CD2» WHO criterion. *Modern Pathology*, 2012, vol. 25, is.4, pp. 516–521.
33. Olivieri A., Manzione L. Dasatinib: a new step in molecular target therapy. *Annals of Oncology*, 2007, vol. 18, pp. 42–46.
34. Oppong E., Flink N., Cato A.C. Molecular mechanisms of glucocorticoid action in mast cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2013, vol. 380, pp. 119–126.
35. Orfao A., Garcia-Montero A.C., Sanchez L., Escribano L. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *British Journal of Haematology*, 2007, vol. 138, pp. 12–30.

36. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood*, 2013, vol. 121, is. 16, pp. 3085–3094.
37. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 2015, vol. 90, is. 3, pp. 250-262.
38. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*, 2016, vol. 91, is. 11, pp. 1146-1159.
39. Pardanani A. Systemic mastocytosis: evolving lessons from large patient registry datasets // *Am. J. Hematol.*, 2016, №91 (7), pp. 654-655.
40. Pardanani A., Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature // *Current Opinion in Hematology*, 2010, №17, pp. 125–132.
41. Ravichandran S., Chitrapur R.G., Bhave S. Systemic Mastocytosis with Associated Clonal Hematological Non-Mast Cell Lineage Disorder (MDS-RCMD): A Difficult Disease to Diagnose and Treat // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, 2016, №32 (Suppl 1), pp. 108-111.
42. Schleyer V., Meyer S., Landthaler M., Szeimies R.M. Smoldering systemic mastocytosis. Successful therapy with cladribine. *Hautarzt*, 2004, vol. 55, pp. 658–662.
43. Seo H., Park S., Byeon J. Chronic intractable diarrhea caused by gastrointestinal mastocytosis // *Intest. Res.*, 2016, №14 (3), pp. 280-284.
44. Sperr V. R., Valent P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. *Expert review of Hematology*, 2012, vol. 5, pp. 261-274.
45. Ustun C., Reiter A., Scott B.L., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *Journal Clinical Oncology*, 2014, vol. 32, pp. 3264–3274.

46. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *American Journal of Cancer Research*, 2013, vol. 3(2), pp. 159–172.
47. Valent P., Aberer E., Beham-Schmid C., et al. Guidelines and diagnostic algorithm for patients with suspected systemic mastocytosis: a proposal of the Austrian competence network (AUCNM) // *Am. J. Blood Res.*, 2013, №3 (2), pp. 174-180.
48. Valent P., Akin C., Escribano L., et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *European Journal of Clinical Investigation*, 2007, vol. 37, is. 7, pp. 435-453.
49. Valent P., Akin C., Sperr W. R., Escribano L., et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leukemia Research*, 2003, vol. 27, is. 7, pp. 635-641.
50. Valent P., Blatt K., Eisenwort G., et al. FLAG-induced remission in a patient with acute mast cell leukemia (MCL) exhibiting t(7;10)(q22;q26) and KIT D816H. *Leukemia Research Reports*, 2014, vol. 3, pp. 8–13.
51. Valent, P., Horny, H. P., Escribano, L., et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leukemia Research*, 2001, vol. 25, pp. 603–625.
52. Wilson T., Maric I., Simakova O., et al. Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT-D816V systemic mastocytosis // *Haematologica*, 2011, №96 (3), pp. 459-463.

Формы кожных проявлений у пациентов с мастоцитозом



Рисунок 17. Макулопапулезная сыпь при пигментной крапивнице



Рисунок 18. Солитарные мастоцитомы подмышечной области



Рисунок 19. Кожные проявления (макулопапулярная сыпь) у пациента с СМ



Рисунок 20. Симптом Дарье-Унны (симптом воспаления) - основной метод диагностики мастоцитоза (гиперемия и отек кожи в местах раздражения одеждой или шпателем).

Анкета для родителей пациента/для пациента с мастоцитозом

Здравствуйте!

Я врач-гематолог из Санкт-Петербурга. Меня зовут Всеволод Геннадьевич Потапенко. Я занимаюсь мастоцитозом: диагностикой и лечением. Мастоцитоз – редкое заболевание, которое требует большой консультативной работы и минимального лекарственного лечения. Чтобы понять структуру российских пациентов с мастоцитозом, их потребности, создается регистр пациентов: взрослых и детей. Для регистра очень нужны сведения о том, как болезнь появилась и протекает. Это важно, потому что появляются новые препараты, методы лечения, которые из-за низкой информированности докторов могут очень долго идти до пациентов. Ниже приведен опросник. Его заполнение займет немного времени. В свою очередь обещаю отвечать на ваши вопросы.

24.04.16

С уважением,

Потапенко В.Г.

potapenko.vsevolod@mail.ru

ФИО	
Дата рождения	
Адрес (достаточно хотя бы города и региона):	
Электронный адрес (укажите, пожалуйста, имя хозяина ящика)	
2 контактных телефона	
Гражданство (определение возможности лек. обеспечения)	
Дата установки диагноза (месяц, год)	
Учреждение, поставившее диагноз	
Специальность наблюдающего доктора	
Как поставлен диагноз (была ли биопсия кожи, другие анализы)	
Как написан диагноз в медкарте	
Проводимая терапия (что ребенок принимает постоянно или периодически)	
Вопросы по лечению, прогнозу, диагностике мастоцитоза (если есть).	

Клиническая часть

Возраст начала (когда впервые были замечена сыпь)	
Рост	
Вес	

Тип поражения кожи: 1. Пятнистопупулезный 2. Диффузный 3. Мастоцитоза кожи	
Распределение кожных изменений <ul style="list-style-type: none"> • Тело • Шея • Волосистая часть головы • Конечности (плечи, предплечья, бедра, голени) 	
4. Объем поражения кожи менее или более 95%	

Симптомы, интенсивность (оцените каждый, пожалуйста, по частоте и степени выраженности – например, если зуд беспокоит Вас каждый день и требует приема антигистаминных препаратов, отметьте в таблице напротив строки «зуд» А2)

Частота:

А- ежедневно

В- еженедельно, но реже чем 1 раз в день

С – ежемесячно, но реже чем 1 раз в неделю

D – реже 1 раза в месяц

Степень:

1. Проходит само
2. Требуется прием антигистаминных средств
3. Требуется прием глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон...) +\ - антигистаминных ср-в
4. Требуется введения адреналина +\ - антигистаминных ср-в и глюкокортикоидов

Симптомы	частота	Степень выраженности
Зуд		
Сыпь		
Приливы		
Боли в животе		
Диарея		
Тошнота\рвота		
Анафилаксия		

Бывают ли госпитализации из-за приступа и если бывают, то как часто. _____

Что провоцирует приступ (отметить нужные)	
Горячая\холодная вода	

(ванна, душ), перепады температуры	
Вакцинация	
Прорезывание зубов	
Лекарства (какие)	
Пища (какая)	
Физическая нагрузка	
Эмоции	
Другие(какие)	
Сложно выделить причину вызывающую приступ	

Есть ли изменения поведения:

Дефицит внимания	
Гиперактивность	

Есть ли непереносимость обезболивающих и жаропонижающих препаратов:

Была ли биопсия кожи:

Уровень триптазы крови (если делали) _____

Дата заполнения _____

Кто заполнил _____

Спасибо за работу!

**Повторная анкета для родителей пациента/для пациента с
мастоцитозом**

Здравствуйте!

Меня зовут Ксения Алексеевна, я работаю совместно со Всеволодом Геннадьевичем Потапенко над изучением мастоцитоза.

Мы благодарим Вас за Ваше участие в исследовании и заполнение анкет и просим повторно заполнить укороченный вариант анкеты, представленный ниже.

С уважением,
К. А. Скорюкова
В. Г. Потапенко

mastocytosis@mail.ru

ФИО	
-----	--

1. Как по Вашим ощущениям изменилась болезнь за прошедшие 6-12 месяцев? (появились\усилились симптомы, болезнь стала проходить, на прежнем уровне)_____

2. Симптомы, интенсивность (оцените каждый, пожалуйста, по частоте и степени выраженности, заполнив таблицу ниже).

Частота:

- A** - ежедневно
- B** - еженедельно, но реже чем 1 раз в день
- C** - ежемесячно, но реже чем 1 раз в неделю
- D** - реже 1 раза в месяц

Степень

1. Проходит само
2. Требуется прием антигистаминных средств
3. Требуется прием глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон...) +/- антигистаминных ср-в
4. Требуется введения адреналина +/- антигистаминных ср-в и глюкокортикоидов

Симптомы	Частота	Степень выраженности
Зуд		
Сыпь		
Приливы		
Боли в животе		
Диарея		
Тошнота\рвота		
Анафилаксия		

3. Бывают ли госпитализации из-за приступа и если бывают, то как часто _____

Что провоцирует приступ (отметить нужные)	
Горячая\холодная вода (ванна, душ), перепады температуры	
Вакцинация	
Прорезывание зубов	
Лекарства (какие)	
Пища (какая)	
Физическая нагрузка, спорт	
Эмоции	
Другие (какие)	
Сложно выделить причину вызывающую приступ	

4. Есть ли изменения поведения:

Дефицит внимания	
Гиперактивность	

5. Есть ли непереносимость обезболивающих и жаропонижающих препаратов: _____

6. Была ли биопсия кожи: _____

7. Уровень триптазы крови (если делали) _____

8. Как вы оцениваете информированность вашего лечащего врача (терапевта/педиатра) о мастоцитозе:

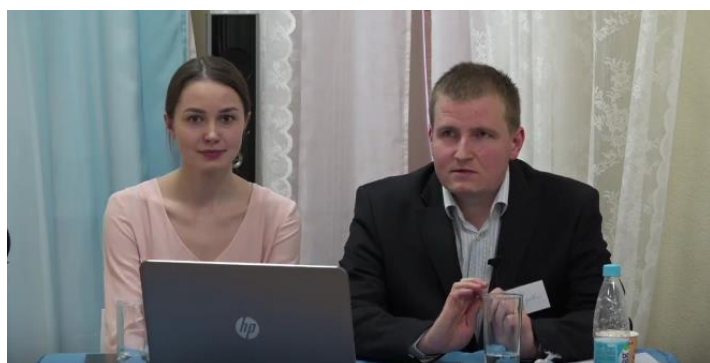
1. Не знает ничего
2. Что-то слышал
3. Свободно ориентируется в вопросе

Благодарим Вас за участие в исследовании!

19 марта 2017 года была проведена встреча конференция доктора Потапенко В.Г. и студентки 6 курса Медицинского факультета СПбГУ Скорюковой Ксении для пациентов с мастоцитозом и их родителей. Целью встречи было дать рекомендации пациентам, что делать во время приступов болезни, как их избежать, как вести себя в обычной жизни. С материалами встречи можно ознакомиться на сайте <https://www.youtube.com/watch?v=RCdapR1sXZk>



Рисунок 21-23. Фотографии со встречи-конференции 19.03.2017 г.



МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ
СКОРЮКОВА КСЕНИЯ АЛЕКСЕЕВНА

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Мастоцитоз - редкое и мало изученное в России заболевание. Мастоцитоз характеризуется аномальной пролиферацией тучных клеток (ТК) преимущественно в коже, а также в других тканях и органах (легким, мозге, печени, селезенке, костях, органах желудочно-кишечного тракта). Частота встречаемости 0,1-4:100 000.

ПАТОГЕНЕЗ

Этиология до конца не выяснена. Патогенез мастоцитоза связан с повышенной дегрануляцией тучных клеток, в результате которой происходит высвобождение биологически активных веществ мастоцитами: гистамина, гепарина, гепариназа.

МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ

Рассматривается как временная гиперреактивность тучных клеток, происходящая массивной дегрануляцией ТК в ответ на равнообразные раздражители:

- Физическое (жесткое терение, вросшие волосы, перегрев температуры);
- Эмоциональные (плач, испуг, похолодание);
- Химические (НПВС, анестетики, АД, нитраты);
- Пища (индивидуально);
- Лекарства любого генеза.

МАСТОЦИТОЗ У ВЗРОСЛЫХ

Чаще всего ассоциирован с различными формами ИТ-мутации, KIT (CD117) в трансмембранный блок с внутренней трансмембранной киназой, активируемый фактором роста стволовых клеток. В результате мутации белка KIT (чаще всего D816V c/c) развивается гиперпролиферация ТК, их накопление в коже и других органах (лимфоузлы, органы и ткани) и массивная дегрануляция в спонтанной или под действием раздражающих факторов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

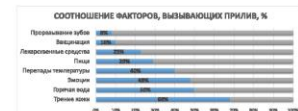
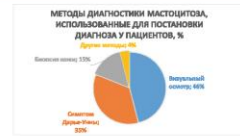
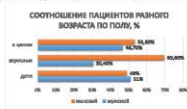
Изучить структуру заболевания мастоцитозом в России у детей и взрослых, точность осведомленности врачей о мастоцитозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена группа пациентов с различными формами мастоцитоза: о 99 детей (49% девочек и 51% мальчиков) в возрасте от 6 месяцев до 17 лет; о 24 взрослых (66,6% женщины и 33,4% мужчины) в возрасте от 18 до 67 лет. Проведено двукратное интервьюирование и интервьюирование пациентов. На 1 этапе использовались специально разработанные В. Г. Потемкино анкет, содержащие вопросы о возрасте дебюта заболевания, клинических проявлениях, проведенных диагностических исследованиях и их результатах, необходимости медикаментозной терапии. На 2 этапе исследования были добавлены вопросы о наличии прогрессирования или регрессирования заболевания, осведомленности о мастоцитозе врачей, с которыми контактировали больные.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

Собственные данные. Проведен сбор информации, анализа и интерпретации данных крупнейшей группы пациентов с мастоцитозом в России.



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ	МАСТОЦИТОЗ У ВЗРОСЛЫХ
<ul style="list-style-type: none"> Конный мастоцитоз (КМ): <ul style="list-style-type: none"> Пигментная крапивница, в т.ч. буллезная форма Солитарная мастоцитоза Диффузная конный мастоцитоз 	<ul style="list-style-type: none"> Системный мастоцитоз (СМ): <ul style="list-style-type: none"> Идиопатичный (волнообразный) СМ Агрессивный СМ СМ, ассоциированный с гематологическими заболеваниями не из ТК <ul style="list-style-type: none"> Тучноцитарный лейкоз Саркома из ТК
<ul style="list-style-type: none"> Сильный зуд, применяя в число Симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, отрыжка, рвота, диарея) Алопеатический знак 	<ul style="list-style-type: none"> Сильный зуд, применяя в числе Симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, отрыжка, рвота, диарея) Симптомы со стороны ЖКТ, синдром мальабсорбции Боли в суставах, признаки остеопороза/остеоартроза Гипергидроз/гипергидротическая сыпь Гипергликемия, геморагические проявления Алиментарный синдром



Рис. 1. Мастоцитозная сыпь при пигментной крапивнице



Рис. 2. Солитарные мастоцитозы



Рис. 3. Зуд на месте предыдущей сыпи у ребенка с пигментной крапивницей



Рис. 4. Кожные проявления у пациента с СМ

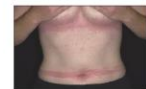
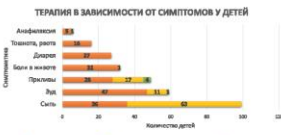
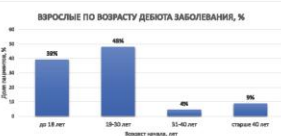
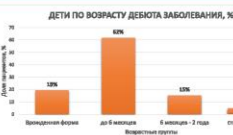


Рис. 5. Симптом Дарье-Уэбба (большая ассоциемия) в основном метод диагностики мастоцитоза (дисперсия и отек кожи в местах раздражения одеждой или химикатами).



РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре заболевания у детей преобладает конный мастоцитоз (большинство крапивниц в 84%, солитарная мастоцитоза в 10%, диффузная конный мастоцитоз в 3%). Буллезная форма конного мастоцитоза и системный мастоцитоз (в изученной группе тучноцитарный лейкоз) выявляются редко (2 и 1% соответственно). Пик начала заболевания в до 6 месяцев (52%), также обращает на себя внимание большое количество врожденных форм (39%). После 2-ух лет заболевание дебютирует редко (4%). Чаще всего мастоцитозом болеют дети первых лет жизни: от 6 месяцев до 4-5 лет, в постубертарном периоде выявляются единичные случаи заболевания.

В структуре заболевания у взрослых преобладает волнообразный системный мастоцитоз (87,5%), агрессивный системный мастоцитоз встречается редко (12,5%). Дебют заболевания приходится на возраст 19-30 лет (48%), также выявлено большое количество больных, заболевших в детском возрасте (39%). Возраст подавляющего большинства взрослых пациентов с мастоцитозом 30-40 лет.

Для диагностики мастоцитоза преимущественно используются методы визуального осмотра (46%) и конный симптом Дарье-Уэбба (39%), дополнительные методы диагностики (Биопсия кожи, триптаза крови и др.) используются редко.

Ведущий симптом у сыпь (100% детей и 91,3% взрослых). Наиболее агрессивными факторами, вызывающими приливы, оказались: трение кожи (у 68% опрошенных), горячая вода (50%), жимолость (48%), перепады температуры (40%). Наименьшее значение оказывает прогрессирование вросов и вакцинация (10% и менее).

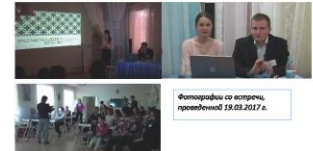
При повторном опросе выявлена явная тенденция к регрессии болезни у 25,4% детей. У взрослых течение болезни стабильное (73%).

На вопрос об информированности врачей о мастоцитозе 63,8% респондентов ответили, что врачи не осведомлены о данном заболевании.

Выводы

- структура заболевания среди российских пациентов неоднородна в различных возрастных группах;
- выявлена тенденция течения мастоцитоза у российских пациентов (преобладание болезни у детей и стабильное течение у взрослых) соответствует данным зарубежных исследований мастоцитоза;
- большинству пациентов необходима симптоматическая медикаментозная терапия (антигистаминные средства и стабилизаторы мембран тучных клеток) и консультативная помощь гастроэнтеролога. Химиотерапия и глюкокортикостероидная терапия применяется редко;
- необходимо дальнейшее изучение заболевания и повышения грамотности в вопросах лечения, диагностики заболевания и консультативной помощи пациентам с мастоцитозом.

19 марта 2017 года была проведена конференция доктора Потемкино В.Г. и студентов 6 курса Медицинского факультета СПбГУ Скорюковой Ксении для пациентов с мастоцитозом и их родителей. Целью встречи было дать рекомендации пациентам, что делать во время приступов болезни, как не заблудиться, как вести себя в обычной жизни. С материалами встречи можно ознакомиться на сайте <https://www.youtube.com/watch?v=RCQd8t1X20>



Фотографии со встречи, проведенной 19.03.2017 г.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

ТОМ XX

Санкт-Петербург
2017

Результаты, полученные на данный момент:

При обследовании пациентов с рассеянным склерозом на базе кафедры нервных болезней ЯГМУ были использованы следующие исследования:

- кардиоинтервалография — метод оценки вегетативного баланса организма путем анализа variability ритма сердца;
- вызванные потенциалы и критическая частота слияния мельканий-запись электрических ответов, формирующихся в коре головного мозга от стимулов, возникающих при стимуляции периферических нервов, коры головного мозга и максимальная частота вспышек света, которая воспринимается испытуемым как отдельные мелькания, позволяет характеризовать как скрытые, так и клинически явные нарушения функциональной способности нервных структур;
- анализ крови на адреналин и норадреналин — позволяет диагностировать стресс, который провоцирует атаки болезни и ухудшает клинические симптомы при прогрессирующем ее течении.

По предварительным результатам было отмечено, что у пациентов не имеющих изменений при данных методах исследования наблюдается стабильность состояния, которая контролируется общим осмотром врача-невролога, уровнем инвалидизации по шкале EDSS, а также МРТ-исследованием.

У пациентов же имеющих изменение вегетативного баланса в сторону компенсаторного преобладания симпатической регуляции, имеющих нарушения при проведении ЗВП И КЧСМ, а так же имеющих повышенный уровень катехоламинов в крови отмечается ухудшение состояния, увеличение уровня инвалидизации по шкале EDSS, отмечаются новые активные очаги при проведении МРТ, обследуемые предъявляют жалобы на ухудшение состояния.

МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

К. А. Скорюкова, студ.

*Санкт-Петербургский государственный университет,
кафедра факультетской терапии. Санкт-Петербург, Россия*

Мастоцитоз — редкое и мало изученное в России заболевание. Мастоцитоз характеризуется аномальной пролиферацией тучных клеток (ТК) преимущественно в коже, а также в других тканях и органах.

Все формы мастоцитоза подразделяются на две группы: кожный мастоцитоз (КМ) и системный мастоцитоз (СМ). КМ является ведущей формой заболевания у детей и выявляется на основании наличия характерных пигментированных пятен и папул, инфильтрированных ТК. СМ чаще встречается у взрослых пациентов и подразделяется на вялотекущую (индолентную) и агрессивную формы.

Цель исследования: изучить структуру заболевания в России, повысить осведомленность врачей о мастоцитозе.

Материалы и методы: была изучена группа пациентов с различными формами мастоцитоза, состоящая из 99 детей (49 % девочек и 51 % мальчиков) и 23 взрослых (69,6 % женщин и 30,4 % мужчин). Исследование включало двухэтапное анкетирование и интервьюирование, проводимые с интервалом 8–12 месяцев. На 1 этапе использовалась специально разработанная анкета, содержащая вопросы о возрасте начала болезни, симптомах, лекарственной терапии, проведенных диагностических исследованиях и их результате. На 2 этапе исследования были добавлены вопросы о наличии регресса заболевания, осведомленности о мастоцитозе врачей, с которыми контактировали больные.

Результаты: на основании внешних проявлений чаще установлен диагноз «кожный мастоцитоз» (в 83 % случаев у детей). Системный мастоцитоз был выявлен преимущественно у взрослых. Ведущий симптом — сыпь (у всех детей и 91,3 % взрослых). Пик начала заболевания у детей — первые 6 месяцев жизни, у взрослых — 19–30 лет. При повторном анкетировании была выявлена четкая тенденция к регрессу заболевания у детей (29,4 % детей) и стабилизации течения заболевания у взрослых (75 % случаев у взрослых). В 1 случае заболевания у детей наблюдалась трансформация в тучноклеточный лейкоз с летальным исходом. На вопрос об информированности врачей о мастоцитозе 63,8 % респондентов ответили, что врачи не осведомлены о данном заболевании.

Выводы: мастоцитоз характеризуется доброкачественным течением. В разных возрастных группах прогноз отличается: у детей — склонность к спонтанному разрешению, у взрослых — стабильное течение. Полученные результаты показывают необходимость дальнейшего изучения заболевания и повышения грамотности врачей в вопросах лечения, диагностики заболевания и консультативной помощи пациентам с мастоцитозом.

Автор выражает благодарность научным руководителям Потапенко В. Г. и Кулибабе Т. Г.



ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ДИПЛОМ III степени

НАГРАЖДАЕТСЯ

Скорюкова Жанна Алексеевна

За лучший стендовый доклад клинической тематики
на XX Международной медико-биологической
конференции молодых исследователей
«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

Н.П. Веселкин
академик РАН, д.м.н.,
профессор,
заведующий кафедрой
физиологии СПбГУ

П.К. Яблонский
д.м.н., профессор,
декан медицинского
факультета СПбГУ,
заведующий кафедрой
госпитальной хирургии
СПбГУ

Ю.В. Наточин
академик РАН, д.б.н.,
профессор кафедры
физиологии СПбГУ

СПбГУ • 22 апреля 2017