

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МАСТОЦИТОЗА

Меликян А. Л.^{1,1}, Суборцева И. Н.¹, Шуваев В. А.², Морозова Е. В.³, Лукина К. А.¹, Артемьева С. И.⁴, Львов А. Н.⁴, Байков В. В.³, Виноградова О. Ю.⁵, Галстян Г. М.¹, Гилязитдинова Е. А.¹, Двирнык В. Н.¹, Жукова О. В.⁴, Ковригина А. М.¹, Кохно А. В.¹, Кузьмина Л. А.¹, Ломаиа Е. Г.⁶, Лукина Е. А.¹, Мартынкевич И. С.², Митина Т. А.⁵, Потеев Н. Н.^{4,9}, Судариков А. Б.¹, Шатохина Е. А.^{1,8}, Фриго Н. В.⁴, Савченко В. Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», 191024, Санкт-Петербург, Россия

³НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», 119071, Москва, Россия

⁵Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, Москва, Россия

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, Россия

⁷ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия

⁸ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Москва, Россия

⁹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Рекомендации посвящены современному состоянию проблемы диагностики и лечения мастоцитоза.

Цель — предоставить консолидированное мнение российских экспертов по лечению взрослых больных мастоцитозом.

Основные сведения. Разработаны рекомендации с учетом зарубежных публикаций и отечественного опыта, на основе мировых клинических исследований по лечению системного мастоцитоза, кожного мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза и других форм мастоцитоза. Показано значение молекулярно-генетического исследования костного мозга и периферической крови на наличие перестроек гена *KITD816V*. Приведены схемы лечения с применением мидостаурина, иматиниба, кладрибина, гидроксикарбамида, интерферон альфа, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Приведен прогноз при различных формах мастоцитоза.

Ключевые слова: мастоцитоз, системный мастоцитоз, кожный мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз, *KITD816V*, прогноз, мидостаурин, иматиниб, кладрибин, гидроксикарбамид, интерферон альфа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Лукина К.А., Артемьева С.И., Львов А.Н., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Галстян Г.М., Гилязитдинова Е.А., Двирнык В.Н., Жукова О.В., Ковригина А.М., Кохно А.В., Кузьмина Л.А., Ломаиа Е.Г., Лукина Е.А., Мартынкевич И.С., Митина Т.А., Потеев Н.Н., Судариков А.Б., Шатохина Е.А., Фриго Н.В., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(2): 280–311. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311>

NATIONAL CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MASTOCYTOSIS

Melikyan A. L.¹, Subortseva I. N.¹, Shuvaev V. A.², Morozova E. V.³, Lukina K. A.¹, Artemieva S. I.⁴, Livov A. N.⁴, Baykov V. V.³, Vinogradova O. Yu.⁵, Galstyan G. M.¹, Gilyazitdinova E. A.¹, Dvirnyk V. N.¹, Zhukova O. V.⁴, Kovrigina A. M.¹, Kohno A. V.¹, Kuzmina L. A.¹, Lomaia E. G.⁶, Lukina E. A.¹, Martynkevich I. S.², Mitina T. A.⁵, Potekaev N. N.^{4,9}, Sudarikov A. B.¹, Shatokhina E. A.^{1,8}, Frigo N. V.⁴, Savchenko V. G.¹

¹National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

⁴Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, 119071, Moscow, Russian Federation

⁵Botkin Hospital Moscow Hematology Center, 125284, Moscow, Russian Federation

⁶Almazov National Medical Research Centre, 197341, St. Petersburg, Russian Federation

⁷Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow Region, Russian Federation

⁸Central State Medical Academy of the Russian President Administration, 121359, Moscow, Russian Federation

⁹Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Recommendations cover the current state of diagnosis and treatment of mastocytosis.

Aim — a consolidation of the Russian experts' opinion on treatment for adult mastocytosis.

Main findings. The recommendations have been developed taking into account foreign literature, national experience and world clinical evidence on therapy for systemic and cutaneous mastocytoses, mast cell leukaemia and other mastocytosis forms. The significance of bone marrow and peripheral blood molecular genetic testing for the presence of *KITD816V* gene variants is demonstrated. The treatment regimens described are based on midostaurin, imatinib, cladribine, hydroxycarbamide, interferon alfa and haematopoietic stem cell transplantation. Prognosis in different forms of mastocytosis is provided.

Keywords: mastocytosis, systemic mastocytosis, cutaneous mastocytosis, mast cell leukaemia, *KITD816V*, prognosis, midostaurin, imatinib, cladribine, hydroxycarbamide, interferon alpha, haematopoietic stem cell transplantation

Financial disclosure: the publication had no sponsorship.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., Morozova E.V., Lukina K.A., Artemieva S.I., Livov A.N., Baykov V.V., Vinogradova O.Yu., Galstyan G.M., Gilyazitdinova E.A., Dvirnyk V.N., Zhukova O.V., Kovrigina A.M., Kohno A.V., Kuzmina L.A., Lomaia E.G., Lukina E.A., Martynkevich I.S., Mitina T.A., Potekaev N.N., Sudarikov A.B., Shatokhina E.A., Frigo N.V., Savchenko V.G. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of mastocytosis. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(2): 280–311 (In Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311>

Термины и определения

Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах [1].

ПУВА-терапия (PUVA — Psoralen UltraViolet A) — метод лечения, который включает использование фотоактивного вещества (псоралены — класс фурокумаринов) совместно с облучением кожи длинноволновым ультрафиолетовым излучением.

Распространенный мастоцитоз объединяет агрессивный системный мастоцитоз (АСМ), СМ с ассоциированным гематологическим заболеванием (СМ-АГЗ), тучноклеточный лейкоз (ТКЛ).

Эпидемиология

Мастоцитоз является редким заболеванием. Распространенность мастоцитоза составляет 9 случаев на 100 000 населения,

индолентного СМ (ИСМ) — от 9,2 до 13 случаев на 100 000 населения [2]. Ежегодная заболеваемость для всех форм мастоцитоза, включая кожный мастоцитоз (КМ), составляет 0,89 случая на 100 000 населения, непосредственно кожным мастоцитозом — 0,2 на 100 000 населения [3]. КМ встречается преимущественно в детском возрасте и в 75 % случаев возникает в возрасте до 2 лет, а в 10 % — в возрасте от 2 до 15 лет [4–7]. В редких случаях встречаются врожденные формы КМ [7, 8].

Классификация

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. выделила мастоцитоз в самостоятельную нозологическую группу в разделе миелоидных неоплазий [9].

КМ

- ✓ пятнисто-папулезный КМ (ППКМ)/Пигментная крапивница (ПК);
- ✓ солитарная мастоцитома кожи;
- ✓ диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ)/телеангиэктатический тип мастоцитоза.

СМ

ИСМ

- ✓ тлеющий СМ;
- ✓ изолированный мастоцитоз с поражением костного мозга;
- ✓ СМ-АГЗ;
- ✓ АСМ;
- ✓ ТКЛ:
 - классический вариант;
 - алейкемический вариант.

Тучноклеточная саркома

Коды заболевания согласно классификации МКБ-10

Q82.2 Крапивница пигментная — для кожных форм мастоцитоза

C96.2 Злокачественная тучноклеточная опухоль

C96.2 Агрессивный системный мастоцитоз

C96.2 Тучноклеточная саркома

C94.3 Тучноклеточный лейкоз

D47.0 Гистиоцитарные и тучноклеточные опухоли неопределенного или неизвестного характера

D47.0 Системный мастоцитоз (индолентный, тлеющий, с поражением костного мозга). Системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим заболеванием нетучноклеточной природы

D47.0 Мастоцитома/мастоцитоз неуточненные. Внекожная мастоцитома

Этиология и патогенез

Этиология заболевания не установлена. ТК (мастоциты) — клетки среднего размера, располагающиеся в периваскулярных пространствах практически во всех тканях, которые легко распознаются благодаря специфическим гранулам при окраске по Гимзе или толуидиновым голубым. Мастоциты являются потомками стволовых кроветворных клеток костного мозга и могут мигрировать через эндотелий в периферические ткани, где проходят окончательные стадии дифференцировки и созревания. Созревание ТК морфологически можно разделить на четыре стадии: 1) бластные клетки без гранул, позитивные при окраске на триптазу; 2) метакроматические бластные клетки; 3) промастоциты (атипичные мастоциты II типа), содержащие двудольчатые или многодольчатые моноцитоподобные ядра; 4) зрелые мастоциты. Незрелые или атипичные мастоциты в костном мозге могут наблюдаться при АСМ или ТКЛ [10]. Специфические гра-

нулы мастоцитов содержат медиаторы воспаления и вазоактивные вещества, высвобождающиеся при связи иммуноглобулина Е с аллергенами или другими стимулирующими агентами [11]. Специфическим ферментом, секретируемым ТК, является триптаза, концентрация которой в сыворотке крови в норме составляет 0–15 нг/мл и коррелирует с количеством мастоцитов и клинической формой мастоцитоза [12].

Другой специфической характеристикой ТК является наличие на поверхности зрелых клеток специфического рецептора CD117 (с-KIT), лигандом которого является фактор стволовых клеток. CD117 является трансмембранным белком с тирозинкиназной активностью, который в норме экспрессируется на ТК, гемопоэтических клетках-предшественниках, зародышевых клетках, меланоцитах и интерстициальных клетках в желудочно-кишечном тракте, но в процессе дифференцировки его плотность на поверхности клеток снижается, исключая ТК, на которых высокая экспрессия с-KIT сохраняется и в зрелом состоянии [13]. Структура рецептора CD117, который кодирует ген с-KIT, включает внеклеточный, трансмембранный, околосмембранный домены и сайт активации тирозинкиназы.

Патогенез связан с возникновением соматических мутаций в генах, участвующих в регуляции активации ТК [14]. Наиболее часто при мастоцитозе встречаются мутации в гене с-KIT. Мутации приводят к лиганд-независимому конститутивному фосфорилированию тирозинкиназы, трансформации фактор-зависимого роста клеток в фактор-независимый, блоку апоптоза и/или активации пролиферации ТК, что приводит к накоплению ТК и их дальнейшей активации [15]. Точечная мутация в экзоне 17-го гена с-KIT, а именно замена аминокислоты валин на аспарагиновую кислоту в кодоне 816 (D816V), выявляется более, чем у 90 % взрослых больных мастоцитозом и у 40 % детей [16, 17]. Реже определяются другие мутации с-KIT: V560G, D815K, D816Y, insV1815–1816, D816F, D816H, D820G. У больных СМ кроме с-KIT выявляются мутации других генов, а именно TET2 (47 %), SRSF2 (43 %), ASXL1 (29 %), RUNX1 (23 %), JAK2 (16 %), N/KRAS (14 %), CBL (13 %) и EZH2 (10 %), которые неспецифичны для мастоцитоза, поскольку также были идентифицированы при других миелоидных неоплазиях [18].

Пролиферация и накопление ТК в тканях лежит в основе клинических проявлений мастоцитоза. При мастоцитозе ТК могут быть активированы IgE-зависимыми (аллергенами) и IgE-независимыми механизмами, что ведет к высвобождению медиаторов воспаления и цитокинов. В результате высвобождения большого количества секреторных гранул, содержащих гистамин, серотонин и другие воспалительные медиаторы, развиваются клинические проявления заболевания [19].

Клинические проявления мастоцитоза

Клинические проявления мастоцитоза разнообразны. Они могут варьировать от изолированного поражения кожи до ТКЛ.

Кожные проявления при мастоцитозе могут возникать как изолированно, так и являться проявлением системного заболевания [4, 6, 20]. КМ считается доброкачественным заболеванием с высокой вероятностью спонтанного регресса. Полный регресс высыпаний отмечается в 67 % случаев, стабилизация процесса наблюдается в 27 % случаев [4, 6, 20, 21]. Клиническая картина КМ имеет возрастные особенности, а также характеризуется стадийностью процесса [22]. Диагностическим признаком поражения кожи является феномен Дарье — Унны. При механическом воздействии на очаг, например, используя умеренное давление и трение с по-

мощью шпателя, отмечается появление отечности и покраснения в области высыпаний. Диагностическую ценность имеет определение уровня гистамина, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в крови и моче больных.

ПК является самой частой кожной формой. Высыпания представлены множественными мелкими, округлыми, желтовато-коричневыми или коричневыми папулами, реже пятнами от 1,0 до 2,5 см в диаметре. Элементы могут присутствовать с рождения или появляться в грудном возрасте. Чаще поражается туловище, обычно не вовлекается центральная часть лица, волосистая часть головы, ладони и подошвы. У взрослых больных высыпания представлены красновато-бурыми папулами и пятнами, диаметр которых 0,5 см и менее. Пятна не сливаются, шелушение на поверхности отсутствует. Отмечаются гиперпигментация и телеангиэктазии. Локализация во взрослом возрасте — преимущественно на коже туловища и проксимальных отделов конечностей, реже — лица, ладоней и подошв. Субъективно отмечается умеренный непостоянный зуд [22, 23]. При ПК почти в 100 % случаев отмечается положительный симптом Дарье — Унны. Для ПК характерна стадийность течения. В прогрессирующей стадии определяются множественные полиморфные кожные высыпания (пятна, папулы, буллезные элементы), появляющиеся приступообразно. У детей появление высыпаний сопровождается выраженным экссудативным компонентом. Четкой смены типов морфологических элементов не отмечается, пузыри могут появляться как на видимо здоровой коже, так и на поверхности пятен и папул. Регресс высыпаний приводит к образованию стойких пятен гиперпигментации, с четкими границами, не бледнеющих при диаскопии. Пятна могут сливаться, образуя обширные очаги. Повторное возникновение новых пятен на фоне старых усиливает их пигментацию [5, 24]. Отличительной особенностью прогрессирующей стадии у взрослых больных является отсутствие стадии образования буллезных элементов, характерно первичное возникновение гиперпигментированных пятен и папул. Стадия стабилизации характеризуется прекращением возникновения новых элементов, возникает чаще в возрасте 2 лет. К началу пубертатного возраста ПК переходит в регрессирующую стадию, характеризующуюся полным отсутствием экссудативных явлений, а также постепенным побледнением элементов [25, 26, 27]. На начальных этапах клиническая картина ПК представлена кожными высыпаниями как стойкими, так и преходящими. В отдельных случаях кожная симптоматика дополняется системными проявлениями, в таком случае требуется комплексное обследование для исключения СМ.

Солитарные мастоцитомы кожи представляют собой одиночные элементы, реже могут наблюдаться несколько элементов, округлые, плотные, эластичные образования желто-коричневого, коричневого, желто-оранжевого, реже — красноватого или розового цвета, с шероховатой поверхностью и четкими границами, диаметром до 4 см. Мастоцитомы встречаются примерно у 10–35 % больных мастоцитозом, преимущественно в детском возрасте [28]. Заболевание чаще дебютирует в возрасте до 6 месяцев жизни [29, 30]. Основная локализация мастоцитом — дистальные отделы конечностей. Характерен положительный симптом Дарье — Унны, субъективно отмечается зуд. Для солитарных мастоцитом, как и для ПК, характерен спонтанный регресс [26].

ДКМ может возникать как у детей, так и у взрослых больных [31]. Очаги при ДКМ крупные, неправильной формы или округлые, желтовато-коричневые, с четкими границами, плотной консистенции, локализуются преимущественно в подмышечных, паховых и меж-

ягодичной складках. Часто очаги захватывают большую поверхность кожи. При данном варианте КМ кожа утолщена и имеет вид «лимонной корки», приобретает желтовато-коричневую окраску [29]. Поверхность очагов натянута, что способствует появлению трещин. При травме высыпаний появляются пузыри. ДКМ чаще других форм склонен к переходу в системный процесс. ДКМ составляет 1–3 % случаев кожного мастоцитоза. Данная форма особенно чувствительна к ПУВА-терапии.

Редкие формы КМ:

- персистирующая эруптивная пятнистая телеангиэктазия — редкая патология, встречается преимущественно во взрослом возрасте, проявляется в виде телеангиэктатических пятен с неправильными границами. Симптом Дарье — Унны и зуд выявляются не всегда [22];

- узловатый мастоцитоз — чаще выявляется у новорожденных детей, либо в возрасте до 2 лет, представлен следующими формами: ксантелазмоидный (ксантелазмоподобный), многоузловой, узловато-сливной [32].

Ксантелазмоидный (ксантелазмоподобный) КМ — возникновение изолированных плоских овальных узелков до 1,5 см в диаметре, плотной консистенции, с гладкой или, что более характерно, шероховатой поверхностью, от желтовато-коричневой до насыщенно коричневой окраски, напоминающей невус.

Многоузловой КМ — отмечаются диссеминированные полушаровидные высыпания от 0,5 до 1 см в диаметре, розовой, красной или желтоватой окраски, с гладкой поверхностью, плотные при пальпации.

Узловато-сливной КМ — отмечается слияние узловых элементов с типичной локализацией в складках.

При описанных выше редких формах феномен Дарье — Унны выражен слабо. Возможно возникновение пузырных элементов, с дальнейшим регрессом, образованием эрозий и формированием корок на поверхности [33].

Системный мастоцитоз

У взрослых больных чаще встречаются агрессивные варианты заболевания — распространенный СМ (АСМ, СМ-АГЗ, ТКЛ) [27, 34]. Кожа вовлечена в патологический процесс практически в 100 % случаев мастоцитоза у детей и около 85 % у взрослых. Однако отсутствие высыпаний не исключает диагноз СМ. Диагностика СМ в отсутствии кожных поражений представляется трудной задачей, особенно у больных, страдающих ИСМ с низкой нагрузкой ТК. Выделяют мастоцитоз костного мозга, при котором наблюдается изолированное поражение костного мозга, концентрация триптазы в сыворотке крови остается нормальной или незначительно повышенной [35]. Если у больного наблюдаются рецидивирующие анафилактические реакции, приливы жара, остеопороз, язвенная болезнь, диарея неясной этиологии, должна быть настороженность в отношении мастоцитоза.

Клинические проявления СМ обусловлены высвобождением медиаторов ТК, инфильтрацией тканей ТК. Симптомы, опосредованные медиаторами, — зуд, покраснение, учащенное сердцебиение, головная боль, боль в животе, диарея, гипотония, анафилаксия, раздражительность, депрессия, обморочное состояние и скелетно-мышечная боль. Появление симптомов может быть индуцировано многочисленными экзогенными факторами, такими как трение, тепло, укусы насекомых, воздействие стресса, употребление наркотических веществ [36]. Интенсивность симптомов варьирует от умеренной до тяжелой или даже угрожающей жизни. Клинические проявления заболевания неспецифичны: кожа — зуд и покраснение, желудочно-кишечный тракт — диспептические

расстройства, центральная нервная система — головная боль, депрессия, когнитивные расстройства, костно-мышечная система — остеопения, остеопороз [36, 37].

Десять симптомов, которые в наибольшей степени влияют на качество жизни (в порядке убывания), включают в себя психологическое состояние (депрессия), астению (усталость), зуд, пищевую аллергию, внезапное покраснение кожи, боли в мышцах и суставах, поллакиурию, лекарственную непереносимость, аэрофагию/отрыжку и затруднение дыхания/спазм бронхов [38]. Психосоматические расстройства встречаются у 64–72 % больных мастоцитозом, и 23 % больных оценивают их как тяжелые и крайне тяжелые. Данные симптомы включают в себя усталость (82 %), трудности с социальными взаимодействиями (55 %), депрессию (57 %), снижение памяти (66 %), головную боль (69 %) [38]. Эпизоды анафилаксии встречаются в 6–9 % наблюдений мастоцитоза у детей и в 20–49 % — у взрослых. Вероятность развития анафилаксии у больных СМ значительно выше, по сравнению с общей популяцией [39]. Примерно в 40 % случаев этиологический фактор выявить не удается [39].

Гепарин является одним из медиаторов, выделяемых ТК. У больных могут наблюдаться нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов, коагуляционного каскада. При мастоцитозе есть риск как самопроизвольных кровотечений, так и кровотечений после выполнения инвазивных манипуляций [40, 41].

Диагностика

Диагностика мастоцитоза регламентирована критериями, изложенными в классификации ВОЗ 2017 г. Диагностические критерии СМ [9, 42]:

Большой критерий

1. Мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из ТК (кластеры ≥ 15 % ТК), определяемые при морфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга и (или) других органов.

Малые критерии

1. В трепанобиоптатах костного мозга или других органов обнаруживают > 25 % ТК, расположенных в инфильтрате, имеющих веретеновидную форму или атипичную морфологию; или в мазках, полученных из аспирата костного мозга, более 25 % ТК имеют незрелую или атипичную морфологию.

2. Выявление активирующей точечной мутации кодона 816 гена *c-KIT* в клетках костного мозга, крови или других органов.

3. Мастоциты костного мозга, крови или других органов, помимо нормальных маркеров ТК, экспрессируют CD25 часто в сочетании с CD2.

4. Концентрация триптазы в сыворотке крови постоянно превышает 20 нг/мл (за исключением случаев мастоцитоза, ассоциированного с клональным заболеванием других клеточных гемопоэтических линий, при которых данный параметр не учитывается).

Диагноз правомочен при наличии одного большого и одного малого или трех малых критериев.

В-признаки

1. При исследовании биоптата костного мозга > 30 % клеток в инфильтрате являются ТК (фокальные плотные кластеры), а концентрация триптазы в сыворотке крови составляет > 200 нг/мл.

2. Признаки дисплазии или пролиферации гемопоэтических клеток, отличных от мастоцитов, при отсутствии данных для подтверждения диагноза СМ-АГЗ.

3. Гепатомегалия без нарушения функции печени, спленомегалия без гиперспленизма и/или лимфаденопатия, выявляемые при пальпации или с помощью инструментальных методов диагностики.

С-признаки

1. Инфильтрация костного мозга неопластическими ТК и цитопения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $< 1,0 \times 10^9$ /л и/или концентрация гемоглобина < 100 г/л и/или количество тромбоцитов крови $< 100 \times 10^9$ /л).

2. Гепатомегалия с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией.

3. Патологические изменения костей с крупными остеолитическими очагами, наличием или отсутствием патологических переломов (патологические переломы, связанные с остеопорозом, не считаются С-признаком).

4. Спленомегалия, определяемая при пальпации, и гиперспленизм.

5. Синдром мальабсорбции с уменьшением массы тела вследствие инфильтрации ЖКТ ТК.

Критерии диагностики отдельных вариантов мастоцитоза

ИСМ. Соответствие критериям СМ. Отсутствие С-признаков. Отсутствие ассоциированного гематологического заболевания.

Изолированный мастоцитоз костного мозга. Соответствует критериям ИСМ. Вовлечение костного мозга, отсутствие кожных поражений и поражения других органов.

Тлеющий СМ. Соответствует критериям ИСМ, но сопровождается двумя или более В-признаками. С-признаки отсутствуют.

СМ-АГЗ. Соответствие критериям СМ и критериям АГЗ как отдельного заболевания по классификации ВОЗ 2017 г.

АСМ. Соответствие критериям СМ. Наличие одного или более С-признаков. Отсутствие признаков ТКЛ.

Тучноклеточный лейкоз. Соответствие критериям СМ. Результаты биопсии костного мозга свидетельствуют о диффузной, как правило, плотной инфильтрации атипичными незрелыми ТК. В миелограмме ≥ 20 % ТК. Типичный вариант ТКЛ — ТК составляют ≥ 10 % лейкоцитов периферической крови. Алейкемический вариант ТКЛ — в периферической крови определяется < 10 % циркулирующих ТК.

Саркома из тучных клеток. Отсутствие признаков СМ. Локализованный инвазивный рост. Низкодифференцированная опухоль.

СМ с эозинофилией. У 20–40 % больных СМ отмечается эозинофилия, особенно при агрессивных формах СМ [43–45]. Мутация *FIP11L-PDGFR* выявляется в 50 % случаев при СМ с эозинофилией [46, 47].

Обследование больных

Заподозрить КМ в большинстве случаев помогает симптом Дарье — Унны. Для установления диагноза больному выполняют лабораторную и инструментальную диагностику (гистологическое исследование биоптата кожи, общий анализ крови, исследование триптазы сыворотки крови и др.). При подозрении на СМ больному требуется комплексное обследование, которое включает в себя консультации врачей других специальностей, проведение ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов, рентгенографии, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии и др. (рис. 1) [48].

Для установления диагноза «мастоцитоз», определения прогноза, выбора лечебной тактики необходимо полноценное обследование.

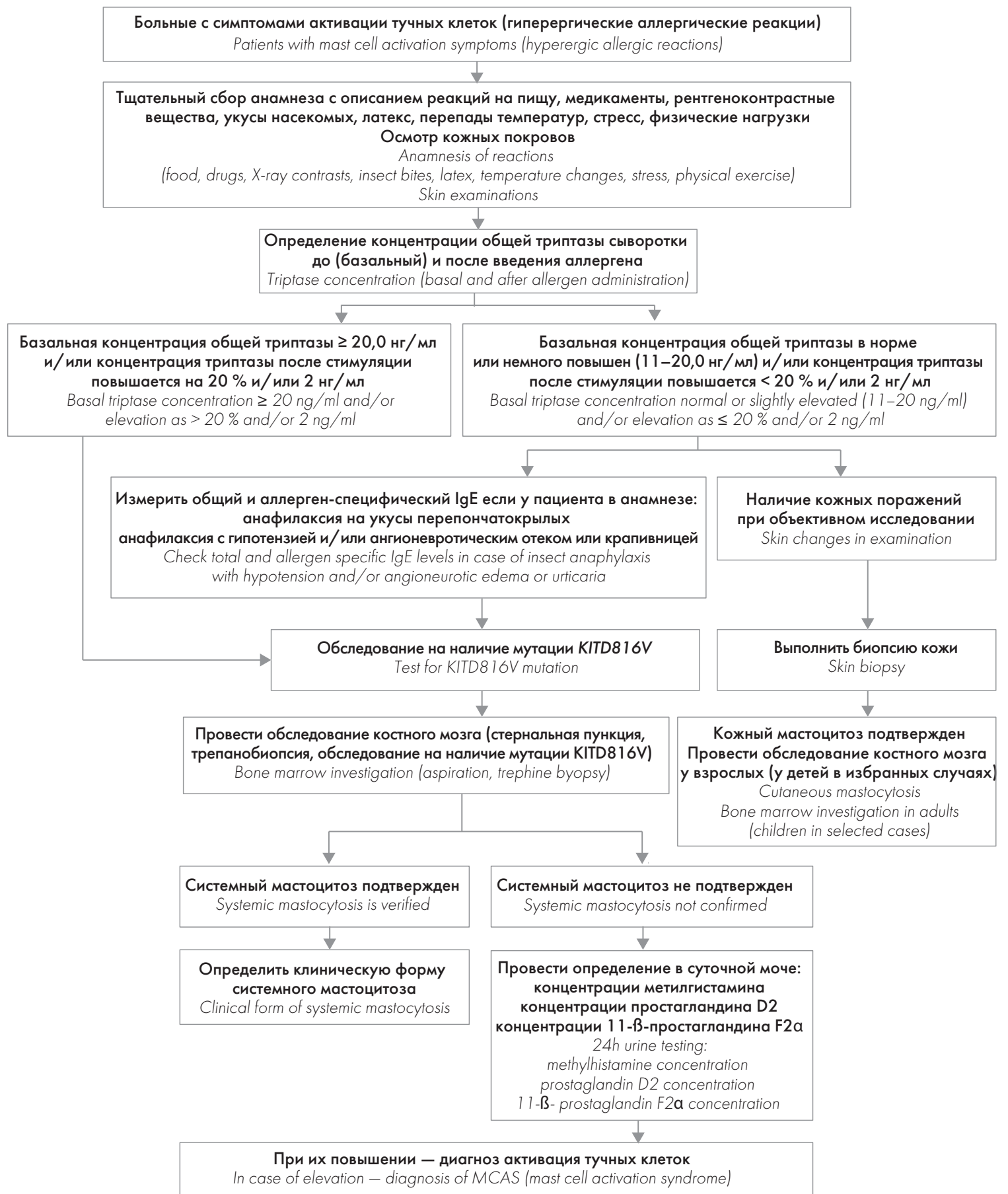


Рисунок 1. Алгоритм диагностики мастоцитозов [48]

Figure 1. Diagnostic algorithm in mastocytosis [48]

Исследования, необходимые для установления диагноза и варианта заболевания

Первичный прием врача-гематолога, сбор жалоб, анамнеза (анафилактические реакции на пищу, медикаменты, рентген-контрастные вещества, укусы насекомых, перепады температуры, стресс, физические нагрузки), физикальный осмотр (осмотр кожных покровов, оценка размеров печени, селезенки, лимфатических узлов). Общий (клинический) анализ крови с исследованием мазка (поиск и оценка морфологии ТК). Определение концентрации триптазы в сыворотке крови. Молекулярно-генетическое исследование аспирата костного мозга/периферической крови на наличие перестроек гена *KITD816V*. Цитологическое исследование аспирата костного мозга. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга с оценкой клеточности и фиброза костного мозга. Иммуногистохимическое исследование костного мозга с окраской на триптазу, CD117, CD2, CD25, CD30. Биопсия кожи, образований других локализаций с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Исследования, необходимые для оценки В-признаков и С-признаков

Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор). Денситометрия (определение минеральной плотности костей — ультразвуковое или с использованием КТ). Маркеры остеопороза (остеокальцин, витамин D, кальцитонин, паратгормон, общий и ионизированный кальций, фосфор сыворотки крови, суточная экскреция кальция и фосфора с мочой). УЗИ органов брюшной полости (размер и плотность, структура печени и селезенки, диаметр воротной вены). Эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, ЭКГ, эхокардиография. Рентгенография или КТ органов грудной клетки. Консультации специалистов (иммунолог-аллерголог, кардиолог, пульмонолог, гастроэнтеролог, эндокринолог, невролог, психиатр, офтальмолог).

Исследования, выполняемые в исследовательских центрах

Цитогенетическое исследование пунктата костного мозга. Иммунофенотипирование аспирата костного мозга методом проточной цитометрии (CD117, CD2, CD25, CD30). Молекулярно-генетическое исследование периферической крови на наличие мутаций (дополнительные молекулярные события не влияют на выбор тактики ведения больных, в настоящее время не разработаны риск-адаптированные рекомендации): в случаях СМ с эозинофилией — *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2*; при подозрении на АГЗ — *JAK2*; для определения прогноза: *ASXL1*, *RUNX1*, *SRSF2*, *NRAS* [47, 49, 50, 51].

Дифференциальная диагностика должна проводиться с большим количеством заболеваний [48, 49].

Заболевания сердечно-сосудистой системы: гиперчувствительность коронарных сосудов (синдром Куниса), синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Заболевания эндокринной системы: фибромиалгия, опухоли парашитовидных желез, феохромоцитомы, карциноид.

Заболевания желудочно-кишечного тракта: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная реф-

люксия, болезнь, глютеновая энтеропатия (целиакия), синдром раздраженного кишечника, опухоли кишечника с секрецией вазоактивного интестинального пептида.

Иммунологические состояния: анафилаксия с определяемой причиной, идиопатическая анафилаксия, заболевания со стимуляцией воспаления (дефицит антагонистов рецепторов интерлейкина-1 и др.), системный синдром гипериммуноглобулинемии Е, васкулиты, системная склеродермия.

Неврологические и психиатрические состояния: тревожно-депрессивные расстройства, синдром хронической усталости, синдром смешанного органического поражения головного мозга, автономная дисфункция, рассеянный склероз.

Заболевания кожи: идиопатическая гиперемия, нейрофиброматоз («пятна кофе с молоком»), синдром Олбрайта, поствоспалительная гиперпигментация, вторичный сифилис, хроническая крапивница, атопический дерматит, болезнь Аддисона, лентиги, хроническая буллезная болезнь детей, линейный IgA дерматоз, стафилококковая инфекция, токсидермия, буллезный пемфигиоид, буллезное импетиго младенческого возраста, врожденный невус, ювенильная ксантогранулема, лейкемиды, лимфома с вовлечением кожи, нейробластома.

Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Прогноз

Стратификация риска направлена на определение ожидаемой общей выживаемости (ОВ). Продолжительность жизни больных СМ короче, чем в общей популяции людей, соответствующих по полу и возрасту, причем пик смертности приходится на первые 3–5 лет после диагностики заболевания [47]. Необходимо установление диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ 2017 г. Медиана ОВ у больных ИСМ составляет 198 мес., при этом не выявлено статистически значимого различия с контрольной группой (люди соответствующие по возрасту и полу). Медиана ОВ у больных СМ-АГЗ составляет 24 мес. Медиана ОВ у больных ТКЛ — 2 мес. [30].

Неблагоприятными прогностическими факторами при СМ являются пожилой возраст, кахексия, анемия, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, бластные клетки в пунктате костного мозга > 5%, эозинофилия, спленомегалия, повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке, неблагоприятный кариотип (моносомия 7, комплексный кариотип), выявление мутаций *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *EZH2*, *CBL* [52].

Разработаны прогностические шкалы для больных СМ, которые представляют собой интегральные системы оценки. Целью этих систем является общая оценка состояния больного по совокупности клинических и лабораторных параметров без акцентирования внимания на каждом параметре в отдельности, в данном случае определяется тяжесть состояния и ожидаемая продолжительность жизни. Прогностические системы IPSM (International prognostic scoring system for mastocytosis) основываются только на клинических переменных [53].

Прогностическая система клиники Мейо (Mayo Alliance Prognostic System, MAPS) включает не только клинико-лабораторные параметры, но и неблагоприятные мутации в качестве независимого фактора риска [54].

Прогностическая система для распространенного мастоцитоза MARS (Mutation adjusted risk score for advanced mastocytosis)

включает клинические, лабораторные параметры и определение неблагоприятных прогностических мутаций [55].

Оценка качества жизни больных мастоцитозом

Ряд параметров качества жизни больных гематологическими заболеваниями приобретают определяющее значение, их можно идентифицировать и измерить. На основании субъективной оценки качества жизни, проведенной самим больным, можно получить интегрально-цифровую характеристику состояния здоровья. Исследование качества жизни играет исключительно важную роль, как в клинических исследованиях, так и в клинической практике. Изменение составляющих качества жизни во многом определяется этапом развития опухолевого процесса. Динамическое исследование качества жизни в процессе и после завершения лечения позволяет осуществлять мониторинг эффективности терапии, отслеживать ранние и поздние осложнения заболевания, а также побочные эффекты лечения. Анализ качества жизни при планировании программы лечения представляется важным не только с позиции необходимости учета индивидуальных черт больного,

но в связи с данными о высокой корреляции уровня качества жизни с показателями выживаемости при ряде злокачественных опухолей. Опросник для оценки качества жизни больных мастоцитозом MC-QoL (Mastocytosis Quality of Life Questionnaire), представляет собой краткий, валидизированный и надежный метод определения нарушения качества жизни у таких больных. Опросник состоит из 27 вопросов и 4 доменов (симптомы, функционирование/социальная жизнь, эмоции, кожа). Общая сумма баллов — 100. Больным следует внимательно прочесть каждый вопрос и отметить один наиболее подходящий из пяти вариантов ответа. Возможна оценка суммы баллов каждого из четырех доменов (табл. 5), а также общей суммы [56].

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

Таблица 1. Прогностическая система IPSM (International prognostic scoring system for mastocytosis) для индолентного системного мастоцитоза
Table 1. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM) in indolent systemic mastocytosis

Критерий/Criterion	Баллы/Points
Возраст ≥ 60 лет Age ≥ 60 years	1
Щелочная фосфатаза ≥ 100 Ед./л Alkaline phosphatase ≥ 100 U/L	1
Группы риска/Risk groups	
Низкий риск/Low risk	0
Промежуточный риск 1/Intermediate risk 1	1
Промежуточный риск 2/Intermediate risk 2	2

Таблица 2. Прогностическая система IPSM (International prognostic scoring system for mastocytosis) для распространенного СМ
Table 2. IPSM prognostic criteria in advanced systemic mastocytosis

Критерий/Criterion	Баллы/Points
Возраст ≥ 60 лет Age ≥ 60 years	1
Триптаза ≥ 125 нг/мл Tryptase ≥ 125 ng/mL	1
Лейкоциты $\geq 16 \times 10^9/\text{л}$ White blood cells $\geq 16 \times 10^9/\text{L}$	1
Гемоглобин ≤ 110 г/л Hemoglobin ≤ 110 g/L	1
Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ Platelets $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$	1
Вовлечение кожи Involvement of the skin	-1
Группы риска/Risk groups	
Распространенный СМ 1 Advanced systemic mastocytosis 1	0
Распространенный СМ 2 Advanced systemic mastocytosis 2	1
Распространенный СМ 3 Advanced systemic mastocytosis 3	2–3
Распространенный СМ 4 Advanced systemic mastocytosis 4	4

вопросов) × 100 = MC-QoL сумма. Оценка суммы баллов домена не должна рассчитываться, если в этом домене более одного вопроса остались без ответа. Оценка общей суммы баллов не рассчитывается при отсутствии ответов более, чем на 6 вопросов (25 % от общего количества вопросов).

Лечение

Лечебные мероприятия при мастоцитозе варьируют от наблюдения, симптоматической, гемозаместительной терапии, до цитостатической терапии и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в зависимости от варианта мастоцитоза.

Лечение кожных форм мастоцитоза

Лечение кожных форм мастоцитоза является симптоматическим. Особое внимание уделяется щадящему режиму для больных. Важным является информирование больного о симптомах заболева-

ния, предотвращение воздействия триггерных факторов. Больным не следует принимать вещества, вызывающие дегрануляцию ТК (алкоголь, антихолинергические препараты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), наркотические вещества), не рекомендуется использование анестетиков. Следует избегать механического трения.

Методы лекарственной терапии, направленной на снижение тяжести симптомов у взрослых больных КМ.

1-я линия

Наружная терапия:

- Смягчающие средства — эмолиенты;
- Больным с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ при выраженном зуде рекомендуется применять блокаторы H1-гистаминовых рецепторов — диметинден гель для наружного применения 0,1 % с противозудной целью 2–4 раза в день.

Системная терапия:

- блокаторы H1-гистаминовых рецепторов.

Таблица 3. Прогностическая система клиники Мейо

Table 3. Mayo prognostic criteria

Критерий/ <i>Criterion</i>	Баллы/ <i>Points</i>
Возраст > 60 лет <i>Age ≥ 60 years</i>	1
Распространенный СМ по сравнению с ИСМ/ТСМ <i>Advanced vs. indolent/smouldering systemic mastocytosis</i>	2
Тромбоциты < 150 × 10⁹/л <i>Platelets < 150 × 10⁹/L</i>	1
Щелочная фосфатаза выше нормального диапазона <i>Alkaline phosphatase above reference</i>	1
Мутации ASXL1, RUNX, NRAS <i>ASXL1, RUNX, NRAS mutations</i>	1
Группы риска/<i>Risk groups</i>	
Низкий риск (медиана ОБ — 198 мес.) <i>Low risk (median for overall survival (OS) — 198 months)</i>	≤ 2
Промежуточный риск 1 (медиана ОБ — 85 мес.) <i>Intermediate risk 1 (median for OS — 85 months)</i>	3
Промежуточный риск 2 (медиана ОБ — 36 мес.) <i>Intermediate risk 2 (median for OS — 36 months)</i>	4
Высокий риск (медиана ОБ — 12 мес.) <i>High risk (median for OS — 12 months)</i>	≥ 5

Таблица 4. Клинико-молекулярная прогностическая система для распространенного мастоцитоза

Table 4. Clinical and genetic prognostic criteria in advanced mastocytosis

Критерий/ <i>Criterion</i>	Баллы/ <i>Points</i>
Возраст > 60 лет <i>Age > 60 years</i>	1
Гемоглобин < 100 г/л <i>Haemoglobin < 100 g/L</i>	1
Тромбоциты < 100 × 10⁹/л <i>Platelets < 100 × 10⁹/L</i>	1
Одна из мутаций SRSF2, ASXL1, RUNX1 <i>Any of SRSF2, ASXL1, RUNX1 mutations</i>	1
≥ 2 мутаций SRSF2, ASXL1, RUNX1 <i>mutations SRSF2, ASXL1, RUNX1</i>	2
Группы риска/<i>Risk groups</i>	
Низкий риск/<i>Low risk</i>	0–1
Промежуточный риск/<i>Intermediate risk</i>	2
Высокий риск/<i>High risk</i>	3–5

Таблица 5. Опросник для оценки качества жизни больного мастоцитозом (MC-QoL)**Table 5.** Mastocytosis quality of life questionnaire (MC-QoL)

	Совершенно нет <i>None</i>	Незначительно <i>Somewhat</i>	В средней мере <i>Moderately</i>	Сильно <i>Very</i>	Очень сильно <i>Very much</i>
Насколько сильно вы страдали от указанных ниже симптомов в течение последних двух недель? <i>How severely were you affected by following symptoms in the last 2 weeks?</i>					
1. Зуд/Itching	☐	☐	☐	☐	☐
2. Покраснение или отек кожи <i>Skin redness/swelling</i>	☐	☐	☐	☐	☐
3. Внезапный нарастающий жар и покраснение лица (т.н. приливы) <i>Sudden feeling of warmth and face reddening (flush episodes)</i>	☐	☐	☐	☐	☐
4. Диарея/Diarrhoea	☐	☐	☐	☐	☐
5. Утомляемость или вялость <i>Fatigue/exhaustion</i>	☐	☐	☐	☐	☐
6. Головные боли/Headache	☐	☐	☐	☐	☐
7. Боли в мышцах или суставах <i>Muscle or joint pain</i>	☐	☐	☐	☐	☐
8. Нарушение концентрации внимания <i>Difficulty concentrating</i>	☐	☐	☐	☐	☐
Укажите, насколько часто мастоцитоз создавал для вас ограничения в перечисленных ниже областях повседневной жизни на протяжении последних двух недель. <i>Indicate how often you have been limited in daily life in the areas listed below during the past 2 weeks because of mastocytosis.</i>					
9. Школа, учеба или работа <i>School, study or work</i>	☐	☐	☐	☐	☐
10. Спорт или физическая активность <i>Sports/physical activity</i>	☐	☐	☐	☐	☐
11. Сон/Sleep	☐	☐	☐	☐	☐
12. Половая жизнь/Sex life	☐	☐	☐	☐	☐
13. Организация досуга <i>Leisure time</i>	☐	☐	☐	☐	☐
14. Межличностные отношения (с друзьями, членами семьи, партнером) <i>Relationships (friends, family, partner)</i>	☐	☐	☐	☐	☐
Приведенные ниже вопросы нацелены на уточнение трудностей и проблем, которые могут быть связаны с мастоцитозом. В ответах оценивайте состояния, которые вы переживали на протяжении последних двух недель. <i>The questions below aim to clarify difficulties and problems that may be associated with mastocytosis. Please answer according to your experience over the past 2 weeks.</i>					
15. Ощущали ли вы на протяжении последних двух недель усталость в течение дня из-за невозможности надлежащим образом выспаться ночью? <i>In the past 2 weeks, were you tired during the day because you did not sleep well at night?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
16. Приходилось ли вам на протяжении последних двух недель ограничивать себя в выборе еды и напитков вследствие мастоцитоза? <i>In the past 2 weeks, did you have to change your choices of foods and drinks due to mastocytosis?</i>	☐	☐	☐	☐	☐

Продолжение табл. 5
Table 5 (continued)

	Совершенно нет None	Незначительно Somewhat	В средней мере Moderately	Сильно Very	Очень сильно Very much
17. Понижалась ли ваша работоспособность на протяжении последних двух недель вследствие мастоцитоза? <i>Have you felt less capable in the past 2 weeks due to mastocytosis?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
18. Обременяли ли вас на протяжении последних двух недель симптомы мастоцитоза? <i>Have you been burdened by the symptoms of mastocytosis in the past 2 weeks?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
19. Приходилось ли вам на протяжении последних двух недель ограничивать себя в выборе одежды вследствие мастоцитоза? <i>Has your choice of what to wear been restricted in the past 2 weeks due to mastocytosis?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
20. Испытывали ли вы на протяжении последних двух недель страх пережить анафилактический шок вследствие мастоцитоза? <i>In the past 2 weeks, were you ever afraid you might suffer an allergic reaction due to mastocytosis?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
21. Испытывали ли вы вследствие мастоцитоза на протяжении последних двух недель страх подвергнуться неправильному лечению в случае потери сознания или при несчастном случае? <i>In the past 2 weeks, were you ever afraid that you might receive wrong treatment if you became unconscious or suffered an accident due to mastocytosis?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
22. Чувствовали ли вы себя на протяжении последних двух недель некомфортно в общественных местах вследствие мастоцитоза? <i>Have you felt uncomfortable in public during the past 2 weeks due to mastocytosis?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
23. Испытывали ли вы на протяжении последних двух недель страх перед дальнейшим течением мастоцитоза? <i>In the past 2 weeks, have you ever been afraid of further worsening of your mastocytosis?</i>	☐	☐	☐	☐	☐
Наблюдали ли вы за собой на протяжении последних двух недель приведенные ниже состояния? <i>In the past 2 weeks, did you feel:</i>					
24. Апатичность/Apathy	☐	☐	☐	☐	☐
25. Чувство покинутости наедине со своим заболеванием <i>Feeling alone with your illness</i>	☐	☐	☐	☐	☐
26. Беспокойство/Concern	☐	☐	☐	☐	☐
27. Грусть/Sadness	☐	☐	☐	☐	☐

2-я линия

Наружная терапия:

• Больным с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ рекомендуется наружная терапия глюкокортикостероидными гормонами (ГКС), применяемыми в дерматологии в качестве терапии первой линии с противозудной целью.

Силу ГКС для местного применения выбирают в зависимости от возраста больного, степени тяжести патологического процесса, морфологии и локализации высыпаний (табл. 6). ГКС применяют параллельно с оптимальными эмолиентами. При длительном

использовании ГКС (в сроки, превышающие указанные в инструкции по медицинскому применению) могут развиваться атрофия кожи, телеангиоэктазии, стероидные приливы, гипертрихоз и присоединение вторичной инфекции. При отмене ГКС для местного применения и назначении терапии топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК) указанные нежелательные явления могут редуцироваться. Общие рекомендации по применению ГКС для местного применения: при назначении необходимо учитывать степень активности и лекарственную форму; не рекомендуется смешивать ГКС для местного применения с другими препаратами наружной

Таблица 6. Классификация топических ГКС
Table 6. Classification of topical glucocorticoids (GCs)

Международное название ГКС для местного применения <i>International topical GC nomenclature</i>	Концентрация <i>Concentration</i>
Класс 1 (слабой активности)/Class 1 (low-potency)	
Гидрокортизон <i>Hydrocortisone</i>	0,5%, 1 %
Гидрокортизона ацетат <i>Hydrocortisone acetate</i>	0,5%, 1 %
Класс 2 (умеренной активности)/Class 2 (medium-potency)	
Алклометазон <i>Alclometasone</i>	0,05%
Преднизолон <i>Prednisolone</i>	0,5%
Флуоцинолон <i>Fluocinolone</i>	0,025%
Триамцинолон <i>Triamcinolone</i>	0,025%
Класс 3 (сильной активности)/Class 3 (strong activity)	
Гидрокортизона бутират <i>Hydrocortisone butyrate</i>	0,1 %
Бетаметазон <i>Betamethasone</i>	0,05%, 0,1 %
Метилпреднизолон <i>Methylprednisolone</i>	0,1 %
Мометазон <i>Mometasone</i>	0,1 %
Триамцинолон <i>Triamcinolone</i>	0,1 %
Флутиказон <i>Fluticasone</i>	0,005%, 0,05%
Класс 4 (очень активные)/Class 4 (high-potency)	
Клобетазол <i>Clobetasol</i>	0,05%

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. GCs — glucocorticoids.

терапии. При локализации очагов на коже лица, шеи, интертригиозных зон рекомендуется использование ГКС для местного применения 1-го класса; не следует применять ГКС для местного применения 4-го класса, а также фторсодержащие препараты у детей до 14 лет [6, 60].

При неэффективности терапии ГКС для местного применения, а также в случае стероидофобии рекомендуется применение противовоспалительных средств для местного применения — ТИК с противозудной, противовоспалительной целью, пимекролимус крем 1 %-ный, 2 раза в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки до полного регресса высыпаний, такролимус мазь 0,1 %-ная 2 раза в сутки [57, 58].

Физиотерапевтическое лечение

Ультрафиолетовая фототерапия проводится при отсутствии противопоказаний после проведения консультации врача-физиотерапевта. При появлении побочных эффектов от проводимой терапии в виде зуда и сухости кожных покровов больным во время курса лечения необходимо использовать топические увлажняющие средства. При проведении фототерапии необходимо соблюдать следующие меры предосторожности: в течение всего курса

лечения больные должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от воздействия солнечных лучей с помощью фотозащитного крема; во время сеанса фототерапии необходимо защищать глаза фотозащитными очками с боковой защитой, применение которых позволит избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты; следует исключить применение других фотосенсибилизирующих препаратов и косметических средств (тетрациклина, сульфаниламидов, гризеофульвина, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, антикоагулянтов кумаринового ряда, метиленового синего, толуидинового голубого, каменноугольного дегтя, ароматических масел и др.).

Рекомендуется взрослым больным ПУВА-терапия (фотохимиотерапия) — комбинированное применение фотосенсибилизаторов группы псораленов и ультрафиолетового излучения длинноволнового диапазона (УФА, длина волны — 320–400 нм), с пероральным применением фотосенсибилизаторов для достижения регресса высыпаний [59, 60, 61]. Фотосенсибилизирующий препарат принимают перорально в дозе 0,8 мг/кг массы тела за один прием, за 2 часа до облучения. Длительность курса процедур зависит от тяжести течения заболевания. Процедуры проводятся с режимом 3 раза в неделю. ПУВА-терапия противопоказана в детском

и подростковом возрасте до 18 лет. Перед назначением ПУВА-терапии с целью исключения противопоказаний рекомендуется клинико-лабораторное обследование больного, включающее клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубин общий, билирубин прямой, мочевины, креатинина, общий белок, холестерин, триглицериды, глюкоза, С-реактивный белок), клинический анализ мочи, консультация врача-терапевта и врача-офтальмолога. По показаниям рекомендуют обследование у других специалистов. При соблюдении правил защиты глаз во время проведения ПУВА-терапии риск развития катаракты отсутствует; для предотвращения фотостарения кожи рекомендуется использование фотозащитных средств на здоровую кожу [62].

Хирургическое лечение

Возможно хирургическое удаление мастоцитомы [63].

Лечение СМ

Лечение взрослых больных СМ подбирается индивидуально. Симптоматическое лечение должно применяться у всех больных СМ и направлено на уменьшение тяжести симптомов, связанных с дегрануляцией ТК (например, зуда, крапивницы, ангионевротического отека, приливов, чувства жара, тошноты, рвоты, боли в животе, диареи, эпизодов анафилаксии), а также кожных проявлений мастоцитоза (например, пигментной крапивницы) и/или остеопении/остеопороза/патологических переломов (табл. 7) [32].

Использование патогенетически обоснованных и таргетных лекарственных подходов позволило значительно улучшить результаты терапии больных СМ. Однако единое мнение о последовательности применения различных методов терапии отсутствует. Прямые сравнительные исследования препаратов, используемых в лечении СМ, не проводились, а значимость результатов анализа ограничена в связи с небольшим объемом выборки. Ни в одном из исследований не проводилась оценка оптимальной последовательности применения различных методов лечения или способов корректирующей терапии. Тем не менее, основываясь на данных литературы и собственном опыте ведения больных, разработан алгоритм лечения СМ (табл. 8).

Характеристика отдельных препаратов и методов лечения

Мидостаурин зарегистрирован в РФ для лечения взрослых больных с распространенным СМ (АСМ, СМ-АГЗ, ТКЛ). Мидостаурин может применяться как первая линия терапии, так и резервная терапия у больных с прогрессией заболевания после лечения интерфероном альфа (ИНФ-α), кладрибином или другими цитостатическими препаратами, поддерживающая терапия после алло-ТГСК или для уменьшения тяжести симптомов дегрануляции ТК у больных ИСМ/тлеющим СМ при неэффективности традиционных антагонистов медиаторов ТК [64]. В исследованиях *in vitro* мидостаурин активен в отношении мутаций киназного домена *c-KIT* (D816Y и D816V) [65]. В клиническом исследовании II фазы CPKC412D2201 принимали участие 116 больных распространенным СМ. Больные получали РКС412 (мидостаурин) в дозе 100 мг 2 раза/сут. [66]. Частота общего ответа (ЧОО) составила 60%, причем у 45% больных отмечался полный ответ, и у 15% — частичный ответ. ЧОО у больных с АСМ равнялась 75%, у больных с СМ-АГЗ — 58% и у больных ТКЛ — 50%. При медиане длительности наблюдения 26 мес. (12–54 мес.) медиана длительности ответа не была достигнута у больных АСМ и ТКЛ и составила 12,7 мес. у больных СМ-АГЗ. Ответ на терапию не за-

висел от наличия мутации *KITD816V*. О регрессе патологических изменений внутренних органов (полный или частичный ответ) свидетельствовали нормализация концентрации альбумина сыворотки крови (58%), достижение независимости от трансфузий эритроцитосодержащих компонентов крови (40%) или независимости от трансфузий концентратов тромбоцитов (100%), улучшение результатов функциональных проб печени (44–58%) и/или увеличение массы тела (25%). Больные отметили уменьшение тяжести симптомов, связанных с заболеванием. Медиана ОВ в подгруппе больных АСМ не была достигнута, а в подгруппах больных с СМ-АГЗ и ТКЛ составила 20,7 мес. и 9,4 мес. соответственно. Выживаемость без прогрессирования в трех указанных подгруппах равнялась 28,7 мес., 11 мес. и 11,3 мес. соответственно. Факторами, связанными с более длительной ОВ, были: ответ на терапию (по сравнению с отсутствием ответа; отношение риска — 0,44; $p = 0,03$), уменьшение нагрузки ТК в костном мозге на 50% и более (по сравнению со снижением нагрузки менее чем на 50%; отношение риска — 0,33; $p = 0,01$) и подтип СМ, отличный от ТКЛ (отношение риска — 0,37; $p = 0,04$). Предшествующие курсы терапии в анамнезе были связаны с более низкой ОВ (отношение риска — 2,33; $p = 0,02$). Из 72 больных, которым проводилась оценка ответа на терапию, у 41 (57%) отмечалось снижение инфильтрации костного мозга ТК на 50% и более.

Из 116 больных 72% досрочно прекратили лечение (из них 33 и 22% — вследствие прогрессии заболевания и развития нежелательных явлений (НЯ) соответственно). Наиболее частыми НЯ (все степени тяжести/3–4-я степени тяжести) были тошнота (79%/6%), рвота (66%/6%), диарея (54%/3%) и утомляемость (28%/9%). Первый эпизод либо утяжеление до 3-й или 4-й степени тяжести таких НЯ, как нейтропения, анемия и тромбоцитопения, наблюдались у 24%, 41% и 29% больных соответственно; у многих из этих больных цитопении были диагностированы до начала лечения. Доза мидостаурина была уменьшена у 65 больных (56%), вследствие развития НЯ — у 48 больных. Повторное увеличение дозы до начального уровня было выполнено в 21 из 65 наблюдений (32%).

Кладрибин эффективен при всех подтипах СМ. В случаях, когда показано быстрое уменьшение опухолевой массы, возможно использование кладрибина в качестве первой линии терапии. У больных с прогрессией заболевания после применения ИНФ-α, мидостаурина или других цитостатических препаратов кладрибин применяется как резервная терапия [67]. В исследовании, проведенном в клинике Мейо, кладрибин был назначен 26 больным (8 больных получали препарат в качестве первой линии терапии); доза составляла 5 мг/м² в сутки или 0,13–0,17 мг/кг в сутки в течение 5 дней; препарат вводили посредством двухчасовой внутривенной (в/в) инфузии, а медиана количества циклов лечения равнялась 3 (диапазон: 1–9) [68]. Оценка ответа на терапию выполнена у 22 больных; ЧОО составила 55% (ЧОО при ИСМ, АСМ и СМ-АГЗ равнялась 56%, 50% и 55% соответственно). Медиана длительности ответа составила 41 мес. (диапазон: 3–74 месяца). Наличие незрелых миелоидных клеток в периферической крови ассоциировано с неудовлетворительным ответом на терапию кладрибином (0% по сравнению с 75%). Основные НЯ включали миелосупрессию и инфекционные осложнения.

Интерферон-α обладает терапевтическим эффектом при лечении всех подтипов СМ. Лечение ИНФ-α позволяет купировать симптомы, опосредованные высвобождением гистамина. Терапия ИНФ-α способствует снижению тяжести нарушений со стороны костной ткани, обусловленных мастоцитозом. Применение высоких доз ИНФ-α у некоторых больных уменьшает количество ТК

Таблица 7. Методы лекарственной терапии, направленной на уменьшение тяжести симптомов у взрослых больных СМ
Table 7. Drug therapy to improve symptoms in adult systemic mastocytosis

Симптом Symptom	Последовательность терапии Treatment sequence	Класс препаратов Drug class	Лекарственные препараты, дозы Drugs, doses
Зуд/приливы/чувство жара Itching/flushes/warmth feeling	1-я линия Line 1	Блокатор H1 H1 blocker	Цетиризин 10–20 мг/сут. Cetirizine 10–20 mg/day Фексафенадин 120–180 мг/сут. Fexafenadine 120–180 mg/day Гидроксизин, начальная доза — 1 таблетка (25 мг) перед сном, при необходимости доза может быть увеличена до 1 таблетки (25 мг) 3–4 раза в день При применении у пожилых людей доза подбирается индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний в диапазоне рекомендуемых доз Hydroxyzine 1 pill (25 mg) at bedtime initially, can be increased if necessary to 1 pill (25 mg) 3–4 times/day. In elderly, dosage is individual within recommended range, depending on comorbidity.
	2-я линия Line 2	Антагонист лейкотриенов Leukotriene antagonist	Монтелукаст 10 мг/сут. Montelukast 10 mg/day Зафирлукаст 20 мг 2 раза/сут. Zafirlukast 20 mg b. d.
	3-я линия Line 3	НПВС Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Ацетилсалициловая кислота 50–100 мг/сут. Acetylsalicylic acid 50–100 mg/day
	4-я линия Line 4	Псорален и ультрафиолетовое излучение спектра А (ПУВА-терапия) Psoralen and UVA (PUVA-therapy)	
Боль в животе, спазмы, диарея, изжога, тошнота, рвота Abdominal pain, cramps, diarrhoea, heartburn, nausea, vomiting	1-я линия Line 1	Блокатор H2 H2 blocker	Ранитидин 150 мг 2 раза/сут. Ranitidine 150 mg twice a day Фамотидин 10 мг 2 раза/сут. Famotidine 10 mg b. d. Циметидин 400 мг 2 раза/сут. Cimetidine 400 mg b. d.
	2-я линия Line 2	Ингибитор протонного насоса Proton pump inhibitor	Омепразол 20 мг/сут. Omeprazole 20 mg/day Пантопразол 40 мг/сут. Pantoprazole 40 mg/day Рабепразол 20 мг/сут. Rabeprazole 20 mg/day
	3-я линия Line 3	Натрия кромогликат Sodium cromoglycate	Натрия кромогликат 100–200 мг 4 раза/сут. за 30 минут до еды и отхода ко сну Sodium cromoglycate 100–200 mg 4 times/day 30 minutes before meals and going to bed
	4-я линия Line 4	Глюкокортикостероиды Glucocorticoids	Преднизолон в начальной дозе 0,5–1 мг/кг/сут.; снижение дозы по мере возможности в зависимости от ответа/переносимости Prednisolone at an initial dose of 0.5–1 mg/kg/day; dose reduction as much as possible depending on response/tolerance

Симптом Symptom	Последовательность терапии Treatment sequence	Класс препаратов Drug class	Лекарственные препараты, дозы Drugs, doses
Головная боль, когнитивное снижение, депрессия Headache, cognitive decline, depression	1-я линия Line 1	Блокатор H1 H1 blocker	Цетиризин 10–20 мг/сут. Cetirizine 10–20 mg/day Фексафенадин 120–180 мг/сут. Fexafenadine 120–180 mg/day Гидроксизин начальная доза 1 таблетка (25 мг) перед сном, при необходимости доза может быть увеличена до 1 таблетки (25 мг) 3–4 раза в день При применении у пожилых людей доза подбирается индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний в диапазоне рекомендуемых доз Hydroxyzine 1 pill (25 mg) at bedtime initially, can be increased if necessary to 1 pill (25 mg) 3–4 times/day. In elderly, dosage is individual within recommended range, depending on comorbidity
		Блокатор H2 H2 blocker	Ранитидин 150 мг 2 раза/сут. Ranitidine 150 mg b. d. Фамотидин 10 мг 2 раза/сут. Famotidine 10 mg b. d. Циметидин 400 мг 2 раза/сут. Cimetidine 400 mg b. d.
	2-я линия Line 2	Натрия кромогликат Sodium cromoglycate	Натрия кромогликат 100–200 мг 4 раза/сут. за 30 минут до еды и отхода ко сну Sodium cromoglycate 100–200 mg 4 times/day 30 minutes before meals and going to bed
Рецидивирующая артериальная гипотензия Recurrent arterial hypotension	1-я линия Line 1	Адреномиметики Adrenomimetics	Эпинефрин 0,25–0,75 мг подкожно, при необходимости до 5 мг/сут. Epinephrine 0.25–0.75 mg subcutaneously, if necessary up to 5 mg/day
	2-я линия Line 2	Блокатор H1 H1 blocker	Цетиризин 10–20 мг/сут. Cetirizine 10–20 mg/day Фексафенадин 120–180 мг/сут. Fexafenadine 120–180 mg/day Гидроксизин начальная доза 1 таблетка (25 мг) перед сном, при необходимости доза может быть увеличена до 1 таблетки (25 мг) 3–4 раза в день При применении у пожилых людей доза подбирается индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний в диапазоне рекомендуемых доз Hydroxyzine 1 pill (25 mg) at bedtime initially, can be increased if necessary to 1 pill (25 mg) 3–4 times/day. In elderly, dosage is individual within recommended range, depending on comorbidity.
		Блокатор H2 H2 blocker	Ранитидин 150 мг 2 раза/сут. Ranitidine 150 mg b. d. Фамотидин 10 мг 2 раза/сут. Famotidine 10 mg b. d. Циметидин 400 мг 2 раза/сут. Cimetidine 400 mg b. d.
	3-я линия Line 3	Глюкокортикостероиды Glucocorticoids	Преднизолон в начальной дозе 0,5–1 мг/кг/сут.; снижение дозы по мере возможности в зависимости от ответа/переносимости Prednisolone at an initial dose of 0.5–1 mg/kg/day; dosage reduced as feasible depending on response/tolerance
	4-я линия Line 4	Цитостатическая терапия (интерферон-α или кладрибин) Cytostatic therapy (interferon-α or cladribine)	

Продолжение табл. 7
Table 7 (continued)

Симптом Symptom	Последовательность терапии Treatment sequence	Класс препаратов Drug class	Лекарственные препараты, дозы Drugs, doses
Остеопороз Osteoporosis	1-я линия Line 1	Бисфосфонат Bisphosphonate	Алендроновая кислота 70 мг 1 р/нед. Alendronic acid 70 mg weekly Ризедоновая кислота 35 мг 1 раз/нед. Risedronic acid 35 mg weekly Памидоновая кислота 90 мг в/в 1 раз/4 нед. Pamidronic acid 90 mg IV once a week Золедоновая кислота 4 мг в/в 1 раз/4 нед. Zoledronic acid 4 mg IV 1 time/4 weeks
	2-я линия Line 2	Интерфероны Interferons	Начальная доза интерферона-α: 1–3 МЕ п/к 3 раза/нед.; целевая доза: 3–5 МЕ п/к 3–5 раз/нед. Initial interferon-α: 1–3 IU SC 3 times/week; target: 3–5 IU SC 3–5 times/week
	3-я линия Line 3	Аналог пуринового нуклеозида Purine nucleoside analog	Кладрибин 5 мг/м² в/в × 5 дней каждые 4–8 недель Cladribine 5 mg/m ² IV × 5 days every 4–8 weeks

в костном мозге, степень выраженности асцита/спленомегалии, цитопений. Лечение начинают в дозе 1–3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, и затем постепенно увеличивают дозу до 3–5 млн МЕ 3–5 раз в неделю (при условии удовлетворительной переносимости). Лечение ИНФ α обычно продолжается, пока наблюдается ответ на терапию (при условии отсутствия неприемлемых НЯ) [69, 70, 71]. Оптимальная доза и длительность курса лечения ИНФ α при СМ остаются неясными [70]. Длительность терапии до достижения максимального ответа может составлять год и более; описаны случаи отсроченного ответа на терапию [70, 71]. Лечение ИНФ α до 50 % случаев осложняется такими НЯ как гриппоподобные симптомы, боль в костях, лихорадка, цитопении, депрессия и гипотиреоз [70, 71]. После прекращения терапии ИНФ- α у существенной части больных развивается рецидив [72].

В исследовании 47 больных получали ИНФ α с в комбинации с преднизолоном или в качестве монотерапии [68]; медиана еженедельной дозы составляла 15 млн МЕ в неделю (диапазон: 3,5–30 млн МЕ в неделю), а начальная доза преднизолона варьировала от 20 до 60 мг в сутки с постепенным уменьшением в течение нескольких недель или месяцев. В группе из 40 больных, у которых могла быть выполнена соответствующая оценка, ЧОО равнялась 53 % (ИСМ и АСМ — 60%; СМ-АГЗ — 45%). Медиана длительности ответа во всей группе составила 12 мес. (1–67 мес.). Показатели ЧОО у больных, получавших и не получавших преднизолон, статистически значимо не различались. Отсутствие системных симптомов, вызванных высвобождением медиаторов, было статистически значимо связано с более низкой частотой ответа на ИНФ α — 41 и 77 % соответственно. Основные НЯ включали утомляемость, депрессию и тромбоцитопению.

Иматиниба мезилат (иматиниб) — хотя в настоящее время препарат утвержден Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для «лечения взрослых больных АСМ без мутации KITD816V или с неизвестным статусом мутаций с-KIT», его применение у больных СМ ограничено, поскольку большинство из них являются носителями KITD816V. Терапия иматинибом целесообразна в редких случаях СМ с мутацией с-KIT, чувствительной к иматинибу, либо у больных с отсутствием мутации KITD816V.

В исследованиях *in vitro* иматиниб был эффективен в отношении с-KIT «дикого» типа и определенных мутаций трансмембранного (F522C) и околосмембранного (V560G) доменов с-KIT, однако неэффективен в отношении мутации киназного домена (D816V) [73]. Однако ЧОО у больных СМ с мутацией KITD816V составляла 36 % [74]. В исследовании, проведенном в клинике Мейо, иматиниб получали 27 больных СМ. Медиана начальной дозы составляла 400 мг/сут. (диапазон: 100–400 мг/сут.); поддерживающая доза у ответивших больных варьировала от 200 до 400 мг/сут. [68]. В группе из 22 больных, у которых могла быть выполнена оценка ответа, ЧОО равнялась 18 %. ЧОО при ИСМ, АСМ и СМ-АГЗ составляла 14 %, 50 % и 9 % соответственно, а медиана длительности ответа соответствовала 19,6 мес. (диапазон: 9–69 мес.). Показателями ответа были уменьшение тяжести ПК и инфильтрации костного мозга тучными клетками. Большинство (86 %) участников, получавших иматиниб, были носителями мутации KITD816V. ЧОО у больных с наличием и отсутствием указанной мутации составляла 17 и 33 % соответственно. Основные НЯ включали диарею и периферические отеки, у 2 больных развился интерстициальный пневмонит.

Дазатиниб — многоцелевой препарат, взаимодействующий со многими тирозинкиназами и нетирозинкиназами белками. В эксперименте на клеточных линиях было показано, что дазатиниб ингибирует тирозинкиназу с-KIT в том числе с мутацией KITD816V. Дазатиниб может усиливать совместное действие с мидостаурином. Дазатиниб у больных мастоцитозом используется в дозах 70–100 мг/сут. Выраженные побочные эффекты наблюдались у половины больных [75].

Гидроксикарбамид — препарат с миелосупрессивным действием, что объясняет эффективность его применения при мастоцитозе. Однако гидроксикарбамид не обладает каким-либо селективным эффектом в отношении ТК. В исследовании, проведенном в клинике Мейо, гидроксикарбамид получали 30 больных СМ (из них 28 — с СМ-АГЗ) [68]. Препарат применялся в качестве первой линии терапии у 24 больных. Дозы варьировали от 500 мг 1 раз в два дня до 2000 мг в сутки. Оценка ответа на терапию могла быть выполнена у 26 больных; уменьшение выраженности тромбоцитоза, лейкоцитоза и/или размеров печени и селезенки наблюдалось

Таблица 8. Алгоритм лечения СМ

Table 8. Treatment algorithm in systemic mastocytosis

ИСМ/ТСМ <i>Indolent and smoldering systemic mastocytosis</i>	АСМ <i>Advanced systemic mastocytosis</i>	СМ-АГЗ <i>Systemic mastocytosis with associated haematological disease</i>
Избегать факторов, провоцирующих дегрануляцию ТК (например, наркотических лекарственных средств, контрастных веществ, анестетиков) <i>Avoiding mast cell degranulation triggering factors (e. g., narcotic drugs, contrast agents, anaesthetics)</i>		
Симптомы дегрануляции ТК (оценка тяжести симптомов; методы лечения включают применение кортикостероидных препаратов, блокаторов H1/H2-гистаминовых рецепторов, кромолин-натрия, ингибиторов лейкотриенов, местных препаратов, кетотифена, омализумаба и цитостатической терапии, направленной на подавление пролиферации ТК, в тяжелых/плохо поддающихся лечению случаях) <i>Mast Cell Degranulation Symptoms (symptom severity assessment; treatment options include corticosteroid drugs, H1/H2 histamine receptor blockers, cromolyn sodium, leukotriene inhibitors, topical drugs, ketotifen, omalizumab and cytostatic therapy for suppressing mast cell proliferation in severe/difficult to treat cases)</i> Остеопороз/остеопения (оценка минеральной плотности кости; применение препаратов кальция и витамина D, бисфосфонатов, деносумаба, ИНФ-α, вертебропластики/кифопластики) <i>Osteoporosis/Osteopaenia (bone mineral density assessment; use of calcium and vitamin D preparations, bisphosphonates, denosumab, INF-α, vertebroplasty/kyphoplasty)</i>	Мидостаурин или кладрибин (кладрибин предпочтительнее в случаях, когда показано быстрое снижение нагрузки ТК; мидостаурин — как поддерживающая терапия после алло-ТГСК) <i>Midostaurin or cladribine (cladribine preferred in rapid decrease of mast cell burden; midostaurin as maintenance therapy after allo-HSCT)</i> Иматиниб (эозинофилия с PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1 или при отсутствии KITD816V или с неизвестным мутационным статусом) <i>Imatinib (eosinophilia with PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1 or KITD816V-negative or mutation status unknown)</i> ИНФ-α (переносимость пегилированных форм лучше, в сочетании с преднизолоном или без него) <i>Interferon-α (better tolerance of pegylated forms, with or without prednisone)</i> Алло-ТГСК (рефрактерное/рецидивирующее заболевание) <i>Allo-HSCT (refractory/recurrent disease)</i>	Оценка клинических, гистологических и молекулярных данных для определения заболевания (СМ или АГЗ), которое требует немедленного лечения <i>Clinical, histological and molecular evaluation to determine disease requiring immediate treatment</i> При агрессивном АГЗ (с низкой нагрузкой или случайно выявленном СМ) (например, при ОМЛ или ХММЛ с высоким риском необходимо лечить АГЗ в соответствии с утвержденными стандартами, например, выполнить алло-ТГСК при ОМЛ с симптоматическим лечением СМ по показаниям) <i>Aggressive associated haematological disease (low burden or casual primary systemic mastocytosis) (e. g., in high-risk AML or CML, associated haematological disease should be treated according to approved standards, i. a., by allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in AML with symptomatic systemic mastocytosis treatment upon indication)</i> При СМ, вызывающем патологические изменения внутренних органов (с вялотекущим АГЗ) (необходимо лечить как агрессивный СМ; вялотекущее АГЗ, такое как истинная полицитемия или эссенциальная тромбоцитемия, требует наблюдения или лечения в соответствии с принятыми стандартами) <i>Systemic mastocytosis entailing internal organ morbidity (in indolent associated haematological disease) (treatment as in aggressive systemic mastocytosis; indolent associated haematological disease, like polycythemia vera or essential thrombocythemia, should be monitored or treated according to common standards)</i> Прогрессирование заболевания провести рестадирование с целью определения преобладающего компонента прогрессирования (СМ или АГЗ); применять резервную терапию, включая алло-ТГСК по показаниям. <i>Disease progression (restaging to determine predominant progression component of main or associated disease; backup therapy, including allo-HSCT, upon indication)</i>

у 5 больных СМ-АГЗ (ЧОО — 19%). Медиана длительности ответа составляла 31,5 мес., (диапазон: 5–50 мес.), а основным НЯ была миелосупрессия.

Брентуксимаба ведотин — антитело против CD30, являющегося рецептором семейства фактора некроза опухоли. CD30 экспрессируется на части опухолевых мастоцитов, частота его экспрессии выше при агрессивных формах по сравнению с ИСМ. В настоящее время проводится клиническое исследование II фазы использования брентуксимаба ведотина при мастоцитозе [76]. Назначение препарата возможно при резистентности к другим методам терапии.

Алло-ТГСК является методом лечения, который позволяет увеличить ОВ и выживаемость без прогрессии у отдельных больных СМ [77]. Проведении алло-ТГСК целесообразно у больных с рецидивирующим/рефрактерным АСМ, ТКЛ, а также в случаях СМ-АГЗ, когда лечение АГЗ требует проведения алло-ТГСК [78]. В ретроспективном исследовании проанализированы данные больных СМ, перенесших алло-ТГСК. В исследование включено 57 больных СМ: 38 случаев СМ-АГЗ (из них 20 случаев СМ с ОМЛ), 12 случаев ТКЛ и 7 случаев АСМ. Медиана возраста составила 46 лет [78]. Первичная оценка ответа на терапию была выполнена через 100 дней после даты алло-ТГСК. Ответ отмечался у 40 больных (70%); у 16 (28%) из них развилась полная ремиссия мастоцитоза, при этом у 2 больных наблюдался негативный статус по мутации *KITD816V*. У 24 (42%), 12 (21%) и 5 (9%) больных отмечались частичный ответ, стабилизация заболевания и первично рефрактерное заболевание, соответственно. Первичная рефрактерность к проводимому лечению наблюдалась преимущественно у больных ТКЛ. АГЗ характеризовалось более высокой чувствительностью к терапии — полная ремиссия этого компонента заболевания была выявлена у всех 38 больных СМ-АГЗ. Общая выживаемость через 3 года составила 57% во всей когорте, а также 74% — среди больных с СМ-АГЗ, 43% — среди больных с АСМ и 17% — среди больных с ТКЛ. Прогностические факторы низкой ОВ включали наличие ТКЛ (по сравнению с АСМ и СМ-АГЗ), низкодозные протоколы кондиционирования (по сравнению с миелоаблативными трансплантациями) и прогрессия заболевания (по сравнению с ответом на терапию или стабилизацией заболевания). Алло-ТГСК при СМ позволяет добиться длительной ремиссии и в ряде случаев продлить общую и беспрогрессивную выживаемости при рецидивирующем/рефрактерном течении заболевания [79]. В настоящее время четких рекомендаций в отношении показаний к алло-ТГСК при СМ нет. Алло-ТГСК рассматривается только у больных с агрессивной формой СМ и ТКЛ моложе 60 лет при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии [80]. Опыт применения алло-ТГСК при СМ ограничен. По результатам ретроспективного исследования, в которое было включено 57 больных различными формами СМ, после алло-ТГСК ответ получен у 40 больных (70%), ПР — у 16 (28%), стабилизация заболевания — у 12 (21%) и первичная рефрактерность — у 5 (9%); 3-летняя ОВ составила 57% [81]. С учетом активной фазы заболевания и большой опухолевой массы у большинства больных, которые являются кандидатами для проведения алло-ТГСК, применение таргетных препаратов может рассматриваться в качестве «мостиковой терапии» перед алло-ТГСК [82]. Одним из таких препаратов может являться мидостаурин, частота ответа в результате терапии составила 69% (хороший клинический ответ — у 50% и ЧО — у 19%). При продолжении терапии свыше одного года у 2 больных достигнут ПО. Медиана ОВ для всей когорты составила 40 месяцев, а для больных ТКЛ — 18,5 мес. [82].

Спленэктомия у больных мастоцитозом может быть выполнена с диагностической целью в диагностически сложных случаях [83]. Спленэктомия рассматривается как альтернативный метод лечения больных АСМ и СМ-АГЗ с массивной спленомегалией и тромбоцитопенией, рефрактерной к лекарственной терапии [84]. Спленэктомия является паллиативным методом лечения, выполнение спленэктомии сопряжено с высоким риском осложнений. Однако результаты ретроспективного анализа данных показали, что спленэктомия может улучшать ОВ больных. В исследовании В. Friedman и соавт. спленэктомия выполнена у 5 больных АСМ и СМ-АГЗ. Контрольную группу составили 4 больных с распространенным СМ. На момент проведения анализа 60% больных после спленэктомии живы. Смертность в группе больных без спленэктомии — 100%. Медиана выживаемости больных после спленэктомии составила 34 мес., без спленэктомии — 26 мес. Больные после спленэктомии лучше переносили последующую химиотерапию [84].

Профилактика

Универсальные медицинские рекомендации:

- исключить курение или жевание табака;
- употреблять разнообразную и здоровую пищу на основе растительных продуктов и с низким содержанием жиров;
- регулярно заниматься спортом и поддерживать оптимальную массу тела;
- соблюдать режим сна;
- ограничить воздействие солнечных лучей.

Эти меры входят в понятие здорового образа жизни и способны предотвратить развитие онкологических заболеваний. Однако здоровый образ жизни не может гарантировать полное отсутствие вероятности развития гематологического заболевания.

Онкологическая настороженность является личной ответственностью каждого человека. Необходимо осуществлять самоконтроль — осмотр на предмет появления новых родинок, веснушек, пятен и образований, в случае изменений и появления новообразований на коже требуется своевременная консультация дерматолога.

Диагностика, лечение и профилактика мастоцитоза — сложный комплексный процесс, требующий опыта множества специалистов из разных областей медицины. Но эффективность лечения и его результат во многом зависят от самого больного, от его отношения к болезни, точного следования всем рекомендациям и предписаниям лечащего врача.

Динамическое наблюдение

После установления диагноза мастоцитоз все больные подлежат динамическому наблюдению и прохождению регулярного обследования (табл. 9).

Критерии оценки ответа на терапию при СМ

Опубликованы согласованные критерии, которые сделали оценку ответа на терапию у больных СМ более объективной и стандартизированной, что имеет особое значение в эпоху инновационных молекулярно-направленных таргетных препаратов [85].

Полный ответ (необходимо наличие всех 4 критериев на протяжении 12 недель или более)

1. отсутствие агрегатов опухолевых ТК в костном мозге или биоптате другого органа за исключением кожи;

Таблица 9. Частота динамического обследования больных мастоцитозом*
Table 9. Dynamic examination frequency in mastocytosis patients*

Исследование Examination	Периодичность мониторинга Monitoring frequency
Общий (клинический) анализ крови Blood count panel	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца. При проведении циторедуктивной терапии, первый месяц — еженедельно, затем 1 раз в месяц. At diagnosis, then at least once every three months. In cytoreductive therapy, weekly in first month, then once a month.
Биохимический анализ крови Biochemical panel	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца. At diagnosis, then at least once every three months
Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, Д-димер) Coagulogram (APTT, prothrombin time, INR, fibrinogen, D-dimer)	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в месяц. At diagnosis, then at least once a year. In thromboses and anticoagulant therapy, at least once a month
УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока Abdominal ultrasound with measuring liver, spleen, portal blood flow	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год At diagnosis, then at least once a year
КТ костей Bone CT	На момент установления диагноза, затем по показаниям At diagnosis, then upon indications
Сцинтиграфия костей скелета Skeletal scintigraphy	На момент установления диагноза, затем по показаниям At diagnosis, then upon indications
Триптаза сыворотки крови Serum tryptase	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в шесть месяцев. At diagnosis, then at least once every six months
Миелограмма Myelogram	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год. At diagnosis, then at least once a year
Гистологическое исследование трепанобиоптата Bone marrow histology	На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год (в случае КМ), не реже 1 раза в 5 лет (СМ). At diagnosis, then at least once a year (in cutaneous mastocytosis), at least once every five years (in systemic mastocytosis)

Примечания. * — кратность обследования может изменяться в зависимости от варианта мастоцитоза, выбранной схемы терапии, развития НЯ.

Notes. * — examination rate may vary depending on mastocytosis form, therapy regimen and emerging adverse events.

2. концентрация триптазы сыворотки крови < 20 нг/мл при концентрации триптазы до лечения > 40 нг/мл;

3. показатели периферической крови: нейтрофилы > 1,0 × 10⁹/л без отклонений в лейкоцитарной формуле, гемоглобин > 110 г/л, тромбоциты > 100 × 10⁹/л;

4. нормализация размеров печени и селезенки, регресс всех очагов поражений СМ органов и тканей.

Частичный ответ (требуется наличие всех 3 критериев на протяжении 12 недель и более при отсутствии данных за полный ответ или прогрессирование заболевания).

1. уменьшение на 50% и более ТК в костном мозге и/или биоптате другого пораженного СМ органа за исключением кожи;

2. уменьшение концентрации общей триптазы на 50% и более;

3. полное купирование поражения мастоцитозом в биоптате 1 или более ранее пораженного органа.

Клиническое улучшение (длительность ответа — 12 недель или более).

Улучшение по 1 или более критериям не гематологическому (асцит или плевральный выпот, нарушение функции печени, гипоальбуминемия, спленомегалия) и/или гематологическому (нейтрофилы, анемия, тромбоцитопения) параметру при отсутствии полного/частичного ответа.

Стабилизация заболевания

Не соответствует критериям полного, частичного улучшения или прогрессирования.

Прогрессия заболевания (наличие одного из следующих элементов продолжительностью 8 недель и более):

1. для больных с негематологическим повреждением органов степени 2: ухудшение на 1 степени и минимум 100% по лабораторным отклонениям.

2. для больных с гипоальбуминемией степени 2 (20–30 г/л): ухудшение на 1 степень со снижением на 5 г/л и более

3. Для больных с негематологическим повреждением органов степени 3: ухудшение минимум на 100% по лабораторным отклонениям

4. Для больных со степенью 2 трансфузионно зависимой анемии (80–100 г/л) или тромбоцитопении (50–75 × 10⁹/л): новая трансфузионная зависимость 4 дозы или более эритроцитосодержащих компонентов крови или концентрата тромбоцитов в течение 8 недель.

5. для больных с трансфузионно зависимой анемией или тромбоцитопенией: увеличение средней трансфузионной зависимости 100% в течение 8 недель по сравнению с 12-недельным периодом до лечения;

6. для больных с нейтропенией степени 3 и более ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$): уменьшение количества нейтрофилов более чем на 50% и абсолютное уменьшение количества нейтрофилов на $0,25 \times 10^9/\text{л}$ и более до степени 4;

7. увеличение размеров селезенки до 10 см и более по данным пальпации (при непальпируемой или пальпируемой селезенке 5 см и менее до лечения) или если пальпируемая селезенка до лечения > 5 см, то увеличение более чем на 50% до не менее чем 10 см ниже реберной дуги по данным пальпации.

Потеря ответа

Потеря документально установленного полного, частичного ответа или клинического улучшения на протяжении 8 недель и более. Учитываются значения показателей до лечения, а не минимальные в ходе терапии. Оценка степеней проводится по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events CTC AE [86].

Анестезиологическое обеспечение больных СМ

Многие препараты, используемые для анестезии у больных СМ, могут стать причиной анафилактических или анафилактоидных реакций, а также нарушений коагуляции, которые возникают вследствие высвобождения химических медиаторов из мастоцитов, причем как уже существующих (гистамин, гепарин, триптаза), так и сформировавшихся в процессе активации мастоцитов (PGD₂, LTC₄). Способность некоторых из этих субстанций вызывать дегрануляцию ТК продемонстрирована *in vitro*, описаны различные случаи тяжелых реакций на анестезию. Механизм, приводящий к подобной картине, может быть разделен по следующему принципу: связанный с рецепторами иммуноглобулина E, рецепторами Fc (gamma) или же с дополнительной системой. Медиаторы, высвобожденные посредством любого из этих механизмов, действуя в целевых органах или тканях, таких как сердце, кровеносные сосуды, легкие и др., могут привести к сердечным, гемодинамическим и метаболическим нарушениям. При мастоцитозе многие вещества, применяемые для анестезии и отличные от IgE, могут вызывать анафилактические реакции. В частности, высвобождение гистамина вызывают кодеин, морфин, атракуриум, некоторые антибиотики (ванкомицин, полимиксин В). Поэтому проведение анестезиологического пособия может явиться фактором, провоцирующим осложнения у больных мастоцитозом. Среди 459 взрослых больных мастоцитозом, которым было выполнено 676 процедур с анестезией, из них 66 — в условиях общей анестезии, 8 (1,2%) из 676 процедур осложнились умеренной реакцией, а в 3 (0,4%) случаях развилась анафилаксия, при этом у большинства больных были выполнены процедуры с низким риском в условиях локальной анестезии (76%), эпидуральной анестезии (11%) или седации (10%) [87].

Общая анестезия

Риск высвобождения медиаторов анафилаксии выше при общей, чем при местной анестезии. Анафилактические реакции значительно чаще возникали у больных, которые не получали премедикацию (5,4% против 0,4%, соответственно) [87]. Эта частота значительно выше, чем в общей популяции, в которой анафилаксия регистрируется с частотой 1:1,250 – 1: 18 600 процедур [88].

Локальная анестезия

Локальная анестезия, в целом, безопасна у больных СМ. Описаны редкие случаи анафилактических реакций при применении

локальных анестетиков, которые, вероятно являются следствием IgE-опосредованной аллергии. Более того, вазоактивные реакции, возникающие при введении локальных анестетиков, иногда ошибочно диагностируют как анафилаксию. Премедикация перед применением локальных анестетиков, в том числе при эпидуральной анестезии, не требуется.

Рентгеноконтрастные вещества

Рентгеноконтрастные вещества могут триггировать дегрануляцию мастоцитов множеством механизмов: за счет прямого эффекта, вследствие их высокой осмолярности, неспецифическое связывание контраста с рецепторами мембраны клеток и компонентами системы комплемента [89]. Не проводилось специальных исследований, в которых бы изучался риск развития анафилаксии при введении рентгеноконтрастных веществ больным мастоцитозом. В общей популяции частота умеренных реакций при всех случаях введения рентгеноконтрастных веществ составляет 0,5–3%, а тяжелых реакций — 0,01–0,04% [90, 91]. В 4 когортных исследованиях, в которые были включены в общей сложности 457 взрослых больных мастоцитозом, о реакциях на рентгеноконтрастные вещества было сообщено у 3 больных (0,6%), у 1 из них развилась анафилаксия [92, 93, 94, 95]. Рентгеноконтрастные вещества, содержащие йод, чаще вызывают анафилаксию, чем вещества на основе гадолиния (гадоксетовая кислота, гадобутрол). Премедикация перед введением рентгеноконтрастных препаратов показана только больным, у которых в анамнезе есть анафилаксия на рентгеноконтрастные вещества или у больных с высоким риском развития анафилаксии.

Если есть такая возможность, следует избегать рентгеновских исследований с применением контраста. В случае, если проведение исследования крайне необходимо, нужно использовать контрастные средства низкой молекулярной массы, такие как йоксглат, йопромид и йотролан, которые в меньшей степени способны вызывать дегрануляцию ТК. Больных нужно готовить так же, как и при общей анестезии:

- преднизолон: 60 мг в/в за 1 час до исследования;
- ранитидин 100 мг в 50 мл раствора 0,9% натрия хлорида за час до исследования;
- лоратадин 5 мг за час до исследования.

Кардиологические вмешательства

Мастоцитоз может впервые проявиться кардиологическими симптомами (необъяснимое синкопе, стенокардитические боли). Поскольку мастоциты присутствуют в миокарде, кардиологические вмешательства несут в себе риск анафилаксии. В частности, при коронарографии введение рентгеноконтрастного вещества может спровоцировать анафилаксию.

Беременность и роды

При обследовании 45 беременных с мастоцитозом у 5 из них в родах развились симптомы, обусловленные мастоцитозом (зуд, эритема, гиперемия). Ни у одной не было анафилаксии. Премедикация была выполнена у 17 (38%) из 45 беременных [96]. Для сравнения риск анафилаксии в общей популяции при родах составляет 2,7/100 000 родов, причем все эти анафилаксии вызывались лекарственными препаратами опосредованно через иммуноглобулин E [97].

Можно применять эпидуральную, спинальную или общую анестезию. Важное значение имеет премедикация, так как сама ро-

Факторы риска развития анафилаксии при анестезиологическом пособии

Таблица 10. Безопасность препаратов, применяемых в анестезиологии [98–101]
Table 10. Anaesthetic drug safety [98, 99, 100, 101]

Группы препаратов Drug group	Безопасность препаратов / Drug safety		
	Безопасные Safe	Опасные Dangerous	Неясно Unknown
Агонисты альфа адренорецепторов Alpha adrenergic agonists	Клонидин Clonidine	–	–
Анальгетики Analgetics	Фентанил Fentanyl	Морфин Morphine	
	Алфентанил Alfentanil	Метамизол (анальгин) Metamizole (analgin)	
	Суфентанил Sufentanil	Кодеин Codeine	
	Ремифентанил Remifentanil	Трамадол Tramadol	
	Парацетамол Paracetamol	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) Non-steroidal anti-inflammatory drugs	
Антибиотики Antibiotics	Эритромицин Erythromycin	Пенициллин Penicillin	
		Ванкомицин Vancomycin	
		Полимиксин В Polymixin B	
Антихолинэргетики Anticholinergics	-	Атропин Atropine	
Гипотензивные Hypotensive	Урапидил Urapidil	Бета-блокаторы Beta blockers	
	Дегидралазин Dehydralazine		
	Нитроглицерин Nitroglycerine		
Бензодиазепины Benzodiazepines	Мидазолам Midazolam		
	Флунитразепам (рогипнол) Flunitrazepam (Rohypnol)		
Катехоламины Catecholamines	Адреналин Adrenalin		
	Норадреналин Norepinephrine		
Гипнотики Hypnotics	Пропофол Propofol	Тиопентал Thiopental	
	Кетамин Ketamine		
Локальные анестетики Local anesthetics	Амидные локальные анестетики (лидокаин, тримекаин, мепивакаин, ультракаин, ропивакаин) Amide local anesthetics (lidocaine, trimecaine, mepivacaine, ultracaine, ropivacaine)	Эфирные локальные анестетики (прокаин, новокаин, дикаин, анестезин), бупивакаин Essential local anesthetics (procaine, novocaine, dicaine, anestezin), bupivacaine	
Соли металлов Metal salts	натрия хлорид, магния сульфат sodium chloride, magnesium sulfate		

Продолжение табл. 10
Table 10 (continued)

Группы препаратов Drug group	Безопасность препаратов / Drug safety		
	Безопасные Safe	Опасные Dangerous	Неясно Unknown
Мышечные релаксанты и их антагонисты Muscle relaxants and their antagonists	Векурония бромид (норкурон), панкурония бромид (павулон), цисатракуриум (нимбекс) Vecuronium bromide (norkuron), pancuronium bromide (pavulon), cisatracurium (nimbex)	Сукцинилхолин (листенон, дитилин), мивакурия хорид (мивакрон), атракуриум (тракриум) Succinylcholine (listenone, ditiлин), mivacuria chorid (mivacron), atracurium (trarium)	Рокурония бромид (рокуроний), сугаммедекс Rokuronium bromide (rocuronium), sugammadex
Токолитики Tocolytics	Фенотерол (беротек) Fenoterol (Berotec)		
Утеротоники Uterotonics			Окситоцин, простагландины, метилэргометрин Oxytocin, prostaglandins, methylethergometrine
Ингаляционные анестетики Inhaled anaesthetics	Изофлуран, севофлуран, дисфлуран Isoflurane, Sevoflurane, Dysflurane		
Растворы Solutions	Компоненты плазмы, альбумин, желатин Plasma components, albumin, gelatin		Гидроксиэтилкрахмал Hydroxyethyl starch
Антисептики Antiseptics	Хлоргексидин, повидон-йод Chlorhexidine, povidone iodine		

довая деятельность и стресс могут привести к высвобождению медиаторов ТК.

Премедикация:

- ранитидин 100 мг в 50 мл раствора 0,9% натрия хлорида за час до исследования;
- лоратадин 5 мг за час до исследования.

Анестезия у детей

Хотя инцидентность анафилаксии в педиатрии меньше, чем у взрослых больных мастоцитозом, имеются сообщения о ятрогенной анафилаксии у детей. У детей может потребоваться профилактика малыми дозами антигистаминных препаратов. Дозы антигистаминных препаратов и адреналина должны соответствовать массе тела и возрасту ребенка.

Другие факторы

Стимуляцию высвобождения медиаторов мастоцитами вызывают и другие факторы: растирание, повышение температуры тела, эмоциональный стресс; давление, процедуры на желудочно-кишечном тракте предрасполагают к дегрануляции мастоцитов, поскольку органы желудочно-кишечного тракта содержат большое количество мастоцитов. Фактором риска развития анафилаксии являются большие по объему операции и анафилаксия в анамнезе [87].

Этапы анестезиологического пособия

Премедикация

Следует выделять факторы риска развития анафилаксии.

Характеристика процедуры

- Общая анестезия;
- Большие операции;
- Операции на желудочно-кишечном тракте и кардиохирургические операции;
- Роды: премедикация перед неосложненными родами не показана, однако она может быть применена у женщин, у которых была ранее анафилаксия, которым планируется общая анестезия. Не описано тератогенное действие для H1-антагонистов, в частности для цетиризина.

Характеристики больного

- Анафилаксия в анамнезе;
- Применение бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, НПВС;
- Инфильтрация кожи мастоцитами.

Препараты

Необходимо избегать в премедикации НПВС, если больной их не получал раньше и не известно, что они у него безопасны. НПВС могут быть применены, если известно, что раньше больной применял их без осложнений.

Схема премедикации

Бензодиазепины — для уменьшения беспокойства за 1–2 часа до операции.

ГКС — за 12 и за 2 часа до операции (0,5 мг/кг преднизолона или эквивалентная доза другого ГКС внутрь, (максимальная доза 60 мг), при экстренных процедурах — 200 мг гидрокортизона в/в.

Антагонисты гистаминовых рецепторов.

За 2 часа до процедуры — внутрь 10 мг левоцетиризина или 300 мг ранитидина или за 15 мин до процедуры — 2 мг клемастина или 300 мг ранитидина в/в.

Во время операции

- ограничить колебания температуры в операционной;
- избегать надавливания на кожу, и трение, особенно у больных с кожной формой мастоцитоза;
- избегать препаратов, указанных в таблице 10;
- держать наготове адреналин в дозе, соответствующей массе тела больного.

После операции

- избегать препаратов из списка в таблице 10;
- избегать физических провоцирующих стимулов.

Организация оказания медицинской помощи больным мастоцитозом

Большинство больных мастоцитозом могут получать лечение амбулаторно, они не нуждаются в госпитализации для обследования, уточнения диагноза и консервативной терапии в лечебных дозах.

Показания для плановой госпитализации: обследование больных с высоким риском осложнений при проведении инвазивных манипуляций; подбор индивидуальной дозировки таргетной лекарственной терапии; анемический синдром при тяжелой анемии с целью заместительной терапии; хирургическое лечение; осложнения от проводимой терапии; коррекция терапии при развитии осложнений заболевания (кровотечение, тромбоз, серозит, цитопения); наличиеотягочающих состояние больного сопутствующих заболеваний; коррекция проводимой терапии (подбор дозировки как стандартных препаратов, так и таргетных препаратов), смена проводимого медикаментозного лечения; подготовка и проведение алло-ТГСК.

Литература

1. Valent P., Akin C., Hartmann K., et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: Current status and outlook toward the future. *Cancer Res.* 2017; 77(6): 1261–1270. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234.
2. Cohen S.S., Skovbo S., Vestergaard H., et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014; 166(4): 521–528. DOI: 10.1111/bjh.12916.
3. Valent P., Akin C., Sperr W.R., et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: State of the art. *Br J Haematol.* 2003. 122(5): 695–717. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04575.x.
4. Briley L.D., Phillips C.M. Cutaneous mastocytosis: A review focusing on the pediatric population. *Clin Pediatr.* 2008; 47(8): 757–761. DOI: 10.1177/0009922808318344.
5. Лебедева Т.Ю., Федерякина О.Б., Дубенский В.В., Катунина О.Р. Мастоцитоз у детей. *Тверской медицинский журнал.* 2014; 1: 48–61.
6. Lange M., Nidoszytko M., Renke J., Gleń J., Nidoszytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: A review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(1): 97–102. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x.
7. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 283–295. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
8. Koga H., Kokubo T., Akaishi M., Iida K., Korematsu S. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28(5): 542–546. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01212.x.

Показания для экстренной госпитализации: анафилаксия; инфаркт селезенки; анемический синдром, неуточненный; гемолитическая анемия (гемолитический криз); геморрагический синдром III-IV степени; тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе; острый тромбоз.

Показания к выписке больного из стационара: установление диагноза при отсутствии показаний к терапии; определена схема лечения; успешное лечение осложнений заболевания.

Заключение

Мастоцитоз представляет собой группу редких заболеваний, характеризующихся пролиферацией и накоплением ТК в тканях организма и/или костном мозге. Несмотря на многочисленные публикации, посвященные данной проблеме, на сегодняшний день патогенез заболевания недостаточно изучен. В 80% случаев СМ ассоциирован с клональной аномалией гена *c-KIT*. Клинические проявления мастоцитоза обусловлены дегрануляцией ТК и выбросом биологически активных веществ в кровь. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов пораженных органов и тканей, определение мутаций в гене *c-KIT*, концентрации триптазы в сыворотке крови являются эффективным методом диагностики СМ. В современной классификации мастоцитоз выделен в самостоятельную нозологическую группу. Прогноз при мастоцитозе варьирует от благоприятного до крайне неблагоприятного в зависимости от варианта: КМ, СМ, ТКЛ. Лечение мастоцитоза основано на персонализированном подходе и включает определение молекулярной мишени для таргетной фармакотерапии — тирозинкиназ, ядерных факторов транскрипции, мембранных рецепторов лейкотриеновых рецепторов и гистамина. Выбор лекарственной терапии мастоцитоза, схемы и режима дозирования ингибиторов тирозинкиназы, системных ГКС, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, H1-антагонистов определяется результатами молекулярно-биологического обследования больных мастоцитозом.

References

1. Valent P., Akin C., Hartmann K., et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: Current status and outlook toward the future. *Cancer Res.* 2017; 77(6): 1261–1270. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234.
2. Cohen S.S., Skovbo S., Vestergaard H., et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014; 166(4): 521–528. DOI: 10.1111/bjh.12916.
3. Valent P., Akin C., Sperr W.R., et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: State of the art. *Br J Haematol.* 2003. 122(5): 695–717. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04575.x.
4. Briley L.D., Phillips C.M. Cutaneous mastocytosis: A review focusing on the pediatric population. *Clin Pediatr.* 2008; 47(8): 757–761. DOI: 10.1177/0009922808318344.
5. Lebedeva T.Yu., Federyakina O.B., Dubenskiy V.V., Katunina O.R. Mastocytosis in children. *Tverskoy medicinskiy zhurnal.* 2014; 1: 48–61. (In Russian).
6. Lange M., Nidoszytko M., Renke J., Gleń J., Nidoszytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: A review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(1): 97–102. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x.
7. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 283–295. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
8. Koga H., Kokubo T., Akaishi M., Iida K., Korematsu S. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28(5): 542–546. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01212.x.

9. Horny H.P., Metcalfe D.D., Akin C., et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S.H., et al. (eds). WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research and Cancer (IARC); 2017: 62–69.
10. Sperr W.R., Escribano L., Jordan J.-H., et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: Delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res.* 2001; 25(7): 529–536. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00041-8.
11. Valent P., Sillaber C., Bettelheim P. The growth and differentiation of mast cells. *Prog Growth Factor Res.* 1991; 3(1): 27–41. DOI: 10.1016/0955-2235(91)90011-r.
12. Sperr W.R., Jordan J.H., Fiegl M., et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: Correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allerg Immunol.* 2002; 128(2): 136–141. DOI: 10.1159/000059404.
13. Miettinen M., Lasota J. KIT (CD117): A review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2005; 13(3): 205–220. DOI: 10.1097/01.pai.0000173054.83414.22.
14. Kristensen T., Vestergaard H., Møller M.B. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn.* 2011; 13(2): 180–188. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2010.10.004.
15. Cardet J.C., Akin C., Lee M.J. Mastocytosis: Update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(15): 2033–2045. DOI: 10.1517/14656566.2013.824424.
16. Metcalfe D.D. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008; 112(4): 946–956. DOI: 10.1182/blood-2007-11-078097.
17. Sotlar K., Escribano L., Landt O., et al. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol.* 2003; 162(3): 737–746. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63870-9.
18. Jawhar M., Schwaab J., Schnittger S., et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia.* 2016; 30(1): 136–143. DOI: 10.1038/leu.2015.284.
19. Puri N., Roche P.A. Mast cells possess distinct secretory granule subsets whose exocytosis is regulated by different SNARE isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(7): 2580–2585. DOI: 10.1073/pnas.0707854105.
20. Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: Practical recommendations. *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12(4): 259–270. DOI: 10.2165/11588890-000000000-00000.
21. Marrouche N., Grattan C. TMEP or not TMEP: That is the question. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(3): 581–582. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.006.
22. Vannorsdall E.J., Collins J.A., Chen Q.C., et al. Symptomatic response to imatinib mesylate in cutaneous mastocytosis associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Oncol.* 2013; 20(4): e349–e353. DOI: 10.3747/co.20.1301.
23. Berezowska S., Flaig M.J., Rüff F., et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol.* 2014; 27(1): 19–29. DOI: 10.1038/modpathol.2013.117.
24. Захарцева Л.М., Шatroва К.М., Крячок И.А. и др. Системный мастоцитоз с преимущественным поражением костной и лимфатической системы (обзор литературы и случай из практики). *Онкология.* 2015; 17(4): 236–242.
25. Alvarez-Twose I., Morgado J.M., Sánchez-Muñoz L., et al. Current state of biology and diagnosis of clonal mast cell diseases in adults. *Int J Lab Hematol.* 2012; 34(5): 445–460. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2012.01427.x.
9. Horny H.P., Metcalfe D.D., Akin C., et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S.H., et al. (eds). WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research and Cancer (IARC); 2017: 62–69.
10. Sperr W.R., Escribano L., Jordan J.-H., et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: Delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res.* 2001; 25(7): 529–536. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00041-8.
11. Valent P., Sillaber C., Bettelheim P. The growth and differentiation of mast cells. *Prog Growth Factor Res.* 1991; 3(1): 27–41. DOI: 10.1016/0955-2235(91)90011-r.
12. Sperr W.R., Jordan J.H., Fiegl M., et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: Correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allerg Immunol.* 2002; 128(2): 136–141. DOI: 10.1159/000059404.
13. Miettinen M., Lasota J. KIT (CD117): A review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2005; 13(3): 205–220. DOI: 10.1097/01.pai.0000173054.83414.22.
14. Kristensen T., Vestergaard H., Møller M.B. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn.* 2011; 13(2): 180–188. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2010.10.004.
15. Cardet J.C., Akin C., Lee M.J. Mastocytosis: Update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(15): 2033–2045. DOI: 10.1517/14656566.2013.824424.
16. Metcalfe D.D. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008; 112(4): 946–956. DOI: 10.1182/blood-2007-11-078097.
17. Sotlar K., Escribano L., Landt O., et al. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol.* 2003; 162(3): 737–746. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63870-9.
18. Jawhar M., Schwaab J., Schnittger S., et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia.* 2016; 30(1): 136–143. DOI: 10.1038/leu.2015.284.
19. Puri N., Roche P.A. Mast cells possess distinct secretory granule subsets whose exocytosis is regulated by different SNARE isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(7): 2580–2585. DOI: 10.1073/pnas.0707854105.
20. Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: Practical recommendations. *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12(4): 259–270. DOI: 10.2165/11588890-000000000-00000.
21. Marrouche N., Grattan C. TMEP or not TMEP: That is the question. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(3): 581–582. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.006.
22. Vannorsdall E.J., Collins J.A., Chen Q.C., et al. Symptomatic response to imatinib mesylate in cutaneous mastocytosis associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Oncol.* 2013; 20(4): e349–e353. DOI: 10.3747/co.20.1301.
23. Berezowska S., Flaig M.J., Rüff F., et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol.* 2014; 27(1): 19–29. DOI: 10.1038/modpathol.2013.117.
24. Zakhartseva L.M., Shatrova K.M., Kryachok I.A. et al. Systemic mastocytosis with predominant involvement of bone and lymphatic systems (a literature review and case report). *Onkologiya;* 2015. 17(4): 236–242. (In Russian)
25. Alvarez-Twose I., Morgado J.M., Sánchez-Muñoz L., et al. Current state of biology and diagnosis of clonal mast cell diseases in adults. *Int J Lab Hematol.* 2012; 34(5): 445–460. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2012.01427.x.

26. 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; 15(4): 313–324.
27. Спирина В.Г., Машченко Ю.В. Особенности течения пигментной крапивницы у детей. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014; 4(4): 276.
28. Yankova R., Abadjieva T., Belovezhkov V. Cutaneous mastocytosis with persistent blistering: Successful treatment with methylprednisolone and 3-year follow-up management. *Dermatol Ther.* 2015; 5(2): 145–150. DOI: 10.1007/s13555-015-0073-6.
29. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91(11): 1146–1159. DOI: 10.1002/ajh.24553.
30. Bonadonna P., Pagani M., Aberer W., et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70(7): 755–763. DOI: 10.1111/all.12617.
31. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Горячева С.Р. и др. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев). Терапевтический архив. 2014; 86(12): 127–134. DOI: 10.17116/terarkh20148612127-134.
32. Лебедева Т.Ю., Федерякина О.Б., Дубенский В.В. и др. Клинический случай мастоцитоза у новорожденного ребенка. Верхневолжский медицинский журнал. 2012; 10(4): 15–16.
33. Arock M., Akin C., Hermine O., Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: Status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol.* 2015; 94(6): 474–490. DOI: 10.1111/ejh.12544.
34. Lim K.H., Tefferi A., Lasho T.L., et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: Survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009; 113(23): 5727–5736. DOI: 10.1182/blood-2009-02-205237.
35. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood.* 2013; 121(16): 3085–3094. DOI: 10.1182/blood-2013-01-453183.
36. Matito A., Alvarez-Twose I., Morgado J.M., et al. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(8): 450. DOI: 10.1007/s11882-014-0450-8.
37. van der Veer E., van der Goot W., de Monchy J.G., et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy.* 2012; 67(3): 431–438. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x.
38. Hermine O., Lortholary O., Leventhal P.S., et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One.* 2008. 3(5): e2266. DOI: 10.1371/journal.pone.0002266.
39. Gülen T., Hägglund H., Dahlén B., Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis — a single-centre experience. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(1): 121–129. DOI: 10.1111/cea.12225.
40. Koenig M., More J., Reynaud J., Varvat C., Cathébras P. An unusual cause of spontaneous bleeding in the intensive care unit — mastocytosis: A case report. *Cases J.* 2008; 1(1): 100. DOI: 10.1186/1757-1626-1-100.
41. Carvalhosa A.B., Aouba A., Damaj G., et al. A French national survey on clotting disorders in mastocytosis. *Medicine.* 2015; 94(40): e1414. DOI: 10.1097/MD.0000000000001414.
42. Weiler C.R., Akin C. Accurate Diagnosis and Prognosis in Systemic Mastocytosis: The Role of Mutational Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(9): 3128–3129. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.030.
43. Pardanani A., Baek J.Y., Li C.Y., et al. Systemic mast cell disease without associated hematologic disorder: A combined retrospective and prospective study. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77(11): 1169–1175. DOI: 10.4065/77.11.1169.
44. Kovalszki A., Weller P.F. Eosinophilia in mast cell disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 357–364. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.013.
45. Travis W.D., Li C.Y., Bergstralh E.J., Yam L.T., Sweet R.G. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine.* 1988; 67(6): 345–368.
26. Sinelnikova N.A., Kalinina N.M., Savenkova N.D. Paediatric chronic urticaria. Forms of chronic urticaria in children. Differential diagnosis (part II). *Medicinskaya immunologiya.* 2013; 15(4): 313–324. (In Russian).
27. Spirina V.G., Mashchenko Yu.V. Urticaria pigmentosa progression in children. *Byulleten medicinskih internet-konferency.* 2014; 4(4): 276. (In Russian).
28. Yankova R., Abadjieva T., Belovezhkov V. Cutaneous mastocytosis with persistent blistering: Successful treatment with methylprednisolone and 3-year follow-up management. *Dermatol Ther.* 2015; 5(2): 145–150. DOI: 10.1007/s13555-015-0073-6.
29. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91(11): 1146–1159. DOI: 10.1002/ajh.24553.
30. Bonadonna P., Pagani M., Aberer W., et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70(7): 755–763. DOI: 10.1111/all.12617.
31. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Goryacheva S.R. et al. Mastocytosis (a review and clinical case descriptions). *Terapevicheskiy arkhiv.* 2014; 86(12): 127–134. DOI: 10.17116/terarkh20148612127-134. (In Russian).
32. Lebedeva T.Yu., Federyakina O.B., Dubenskiy V.V. et al. Newborn infant mastocytosis, a clinical case. *Verhnevolzhskiy medicinskiy zhurnal.* 2012; 10(4): 15–16. (In Russian).
33. Arock M., Akin C., Hermine O., Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: Status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol.* 2015; 94(6): 474–490. DOI: 10.1111/ejh.12544.
34. Lim K.H., Tefferi A., Lasho T.L., et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: Survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009; 113(23): 5727–5736. DOI: 10.1182/blood-2009-02-205237.
35. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood.* 2013; 121(16): 3085–3094. DOI: 10.1182/blood-2013-01-453183.
36. Matito A., Alvarez-Twose I., Morgado J.M., et al. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(8): 450. DOI: 10.1007/s11882-014-0450-8.
37. van der Veer E., van der Goot W., de Monchy J.G., et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy.* 2012; 67(3): 431–438. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x.
38. Hermine O., Lortholary O., Leventhal P.S., et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One.* 2008. 3(5): e2266. DOI: 10.1371/journal.pone.0002266.
39. Gülen T., Hägglund H., Dahlén B., Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis — a single-centre experience. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(1): 121–129. DOI: 10.1111/cea.12225.
40. Koenig M., More J., Reynaud J., Varvat C., Cathébras P. An unusual cause of spontaneous bleeding in the intensive care unit — mastocytosis: A case report. *Cases J.* 2008; 1(1): 100. DOI: 10.1186/1757-1626-1-100.
41. Carvalhosa A.B., Aouba A., Damaj G., et al. A French national survey on clotting disorders in mastocytosis. *Medicine.* 2015; 94(40): e1414. DOI: 10.1097/MD.0000000000001414.
42. Weiler C.R., Akin C. Accurate Diagnosis and Prognosis in Systemic Mastocytosis: The Role of Mutational Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(9): 3128–3129. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.030.
43. Pardanani A., Baek J.Y., Li C.Y., et al. Systemic mast cell disease without associated hematologic disorder: A combined retrospective and prospective study. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77(11): 1169–1175. DOI: 10.4065/77.11.1169.
44. Kovalszki A., Weller P.F. Eosinophilia in mast cell disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 357–364. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.013.
45. Travis W.D., Li C.Y., Bergstralh E.J., Yam L.T., Sweet R.G. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine.* 1988; 67(6): 345–368.

46. Pardanani A., Brockman S.R., Paternoster S.F., et al. FIP1L1-PDGFR fusion: Prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood*. 2004; 104(10): 3038–3045. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0787.
47. Pardanani A., Ketterling R.P., Brockman S.R., et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003; 102(9): 3093–3096. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1627.
48. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. Санкт-Петербург: Литтерра; 2016: 298 с.
49. Horny H.P., Sotlar K., Sperr W.R., Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: A histopathological challenge. *J Clin Pathol*. 2004; 57(6): 604–608. DOI: 10.1136/jcp.2003.014860.
50. Horny H.P., Valent P. Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 127(2): 115–117. DOI: 10.1159/000048180.
51. Akin C. Molecular diagnosis of mast cell disorders: A paper from the 2005 William Beaumont Hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2006; 8(4): 412–419. DOI: 10.2353/jmoldx.2006.060022.
52. Jawhar M., Schwaab J., Hausmann D., et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016; 30(12): 2342–2350. DOI: 10.1038/leu.2016.190.
53. Sperr W.R., Kundi M., Alvarez-Twose I., et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): A retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(12): e638–e649. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30166-8.
54. Pardanani A., Shah S., Mannelli F., et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: Clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2964–2972. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018026245.
55. Jawhar M., Schwaab J., Álvarez-Twose I., et al. Mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2846–2856. DOI: 10.1200/JCO.19.00640.
56. Siebenhaar F., von Tschirnhaus E., Hartmann K., et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016; 71(6): 869–877. DOI: 10.1111/all.12842.
57. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1): 35–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
58. Mashiah J., Harel A., Bodemer C., et al. Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2018; 43(5): 559–565. DOI: 10.1111/ced.13391.
59. Brazzelli V., Grassi S., Merante S., et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: A study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016; 32(5–6): 238–246. DOI: 10.1111/phpp.12248.
60. Sotiriou E., Apalla Z., Ioannides D. Telangiectasia macularis eruptive perstans successfully treated with PUVA therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010; 26(1): 46–47. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2009.00480.x.
61. Pyatilova P., Teplyuk N., Olisova O., et al. Efficacy of PUVA in Russian patients with mastocytosis: A case series and review of literature. *Int J Dermatol*. 2018; 57(9): e59–e64. DOI: 10.1111/ijd.14103.
62. Dewachter P., Castells M.C., Hepner D.L., Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology*. 2014; 120(3): 753–759. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000031.
46. Pardanani A., Brockman S.R., Paternoster S.F., et al. FIP1L1-PDGFR fusion: Prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood*. 2004; 104(10): 3038–3045. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0787.
47. Pardanani A., Ketterling R.P., Brockman S.R., et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003; 102(9): 3093–3096. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1627.
48. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Saint Peterburg: Litterra; 2016: 298 p. (In Russian).
49. Horny H.P., Sotlar K., Sperr W.R., Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: A histopathological challenge. *J Clin Pathol*. 2004; 57(6): 604–608. DOI: 10.1136/jcp.2003.014860.
50. Horny H.P., Valent P. Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 127(2): 115–117. DOI: 10.1159/000048180.
51. Akin C. Molecular diagnosis of mast cell disorders: A paper from the 2005 William Beaumont Hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2006; 8(4): 412–419. DOI: 10.2353/jmoldx.2006.060022.
52. Jawhar M., Schwaab J., Hausmann D., et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016; 30(12): 2342–2350. DOI: 10.1038/leu.2016.190.
53. Sperr W.R., Kundi M., Alvarez-Twose I., et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): A retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(12): e638–e649. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30166-8.
54. Pardanani A., Shah S., Mannelli F., et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: Clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2964–2972. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018026245.
55. Jawhar M., Schwaab J., Álvarez-Twose I., et al. Mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2846–2856. DOI: 10.1200/JCO.19.00640.
56. Siebenhaar F., von Tschirnhaus E., Hartmann K., et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016; 71(6): 869–877. DOI: 10.1111/all.12842.
57. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1): 35–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
58. Mashiah J., Harel A., Bodemer C., et al. Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2018; 43(5): 559–565. DOI: 10.1111/ced.13391.
59. Brazzelli V., Grassi S., Merante S., et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: A study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016; 32(5–6): 238–246. DOI: 10.1111/phpp.12248.
60. Sotiriou E., Apalla Z., Ioannides D. Telangiectasia macularis eruptive perstans successfully treated with PUVA therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010; 26(1): 46–47. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2009.00480.x.
61. Pyatilova P., Teplyuk N., Olisova O., et al. Efficacy of PUVA in Russian patients with mastocytosis: A case series and review of literature. *Int J Dermatol*. 2018; 57(9): e59–e64. DOI: 10.1111/ijd.14103.
62. Dewachter P., Castells M.C., Hepner D.L., Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology*. 2014; 120(3): 753–759. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000031.

63. Brazzelli V., Grasso V., Manna G., et al. Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: Study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(4): 465–469. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04098.x.
64. van Anrooij B., Elberink J.N.G.O., Span L.F.R., et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(3): 1006–1008e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.003.
65. Gleixner K.V., Mayerhofer M., Aichberger K.J., et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: Comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood.* 2006; 107(2): 752–759. DOI: 10.1182/blood-2005-07-3022.
66. Gotlib J., Kluin-Nelemans H.C., George T.I., et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(26): 2530–2541. DOI: 10.1056/NEJMoa1513098.
67. Pardanani A., Hoffbrand A.V., Butterfield J.H., Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Res.* 2004; 28(2): 127–131. DOI: 10.1016/s0145-2126(03)00185-1.
68. Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H., Li C.-Y., Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2009; 84(12): 790–794. DOI: 10.1002/ajh.21561.
69. Kluin-Nelemans H.C., Jansen J.H., Breukelman H., et al. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 1992; 326(9): 619–623. DOI: 10.1056/NEJM199202273260907.
70. Hauswirth A.W., Simonitsch-Klupp I., Uffmann M., et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: Report of five cases and review of the literature. *Leuk Res.* 2004; 28(3): 249–257. DOI: 10.1016/s0145-2126(03)00259-5.
71. Lippert U., Henz B.M. Long-term effect of interferon alpha treatment in mastocytosis. *Br J Dermatol.* 1996; 134(6): 1164–1165.
72. Simon J., Lortholary O., Caillat-Vigneron N., et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol.* 2004; 52(5): 294–299. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.04.012.
73. Akin C., Brockow K., D'Ambrosio C., et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor ST1571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol.* 2003; 31(8): 686–692. DOI: 10.1016/s0301-472x(03)00112-7.
74. Droogendijk H.J., Kluin-Nelemans H.J., van Doormaal J.J., et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: A phase II trial. *Cancer.* 2006; 107(2): 345–351. DOI: 10.1002/cncr.21996.
75. Verstovsek S., Tefferi A., Cortes J., et al. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(12): 3906–3915. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0366.
76. Gotlib J., Baird J.H., George T.I., et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv.* 2019; 3(15): 2264–2271. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000152.
77. Ustun C., Gotlib J., Popat U., et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(8): 1348–1356. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.04.018.
78. Ustun C., Reiter A., Scott B.L., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clinical Oncol.* 2014; 32(29): 3264–3274. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.2018.
79. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(3): 363–377. DOI: 10.1002/ajh.25371.
63. Brazzelli V., Grasso V., Manna G., et al. Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: Study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(4): 465–469. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04098.x.
64. van Anrooij B., Elberink J.N.G.O., Span L.F.R., et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(3): 1006–1008e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.003.
65. Gleixner K.V., Mayerhofer M., Aichberger K.J., et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: Comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood.* 2006; 107(2): 752–759. DOI: 10.1182/blood-2005-07-3022.
66. Gotlib J., Kluin-Nelemans H.C., George T.I., et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(26): 2530–2541. DOI: 10.1056/NEJMoa1513098.
67. Pardanani A., Hoffbrand A.V., Butterfield J.H., Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Res.* 2004; 28(2): 127–131. DOI: 10.1016/s0145-2126(03)00185-1.
68. Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H., Li C.-Y., Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2009; 84(12): 790–794. DOI: 10.1002/ajh.21561.
69. Kluin-Nelemans H.C., Jansen J.H., Breukelman H., et al. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 1992; 326(9): 619–623. DOI: 10.1056/NEJM199202273260907.
70. Hauswirth A.W., Simonitsch-Klupp I., Uffmann M., et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: Report of five cases and review of the literature. *Leuk Res.* 2004; 28(3): 249–257. DOI: 10.1016/s0145-2126(03)00259-5.
71. Lippert U., Henz B.M. Long-term effect of interferon alpha treatment in mastocytosis. *Br J Dermatol.* 1996; 134(6): 1164–1165.
72. Simon J., Lortholary O., Caillat-Vigneron N., et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol.* 2004; 52(5): 294–299. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.04.012.
73. Akin C., Brockow K., D'Ambrosio C., et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor ST1571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol.* 2003; 31(8): 686–692. DOI: 10.1016/s0301-472x(03)00112-7.
74. Droogendijk H.J., Kluin-Nelemans H.J., van Doormaal J.J., et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: A phase II trial. *Cancer.* 2006; 107(2): 345–351. DOI: 10.1002/cncr.21996.
75. Verstovsek S., Tefferi A., Cortes J., et al. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(12): 3906–3915. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0366.
76. Gotlib J., Baird J.H., George T.I., et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv.* 2019; 3(15): 2264–2271. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000152.
77. Ustun C., Gotlib J., Popat U., et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(8): 1348–1356. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.04.018.
78. Ustun C., Reiter A., Scott B.L., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clinical Oncol.* 2014; 32(29): 3264–3274. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.2018.
79. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(3): 363–377. DOI: 10.1002/ajh.25371.

80. Gotlib J., Gerds A.T., Bose P., et al. Systemic mastocytosis, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(12): 1500–1537. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0088.
81. Martynova A., Nael A., O'Neill C., et al. Aggressive systemic mastocytosis: midostaurin is safe, feasible and associated with durable response post-haploidentical allogeneic stem cell transplant. *Brit J Hematol*. 2019; 186(5): 139–141. DOI: 10.1111/bjh.15980.
82. DeAngelo D.J., George T.I., Linder A., et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018; 32(2): 470–478. DOI: 10.1038/leu.2017.234.
83. Wimazal F., Schwarzmeier J., Sotlar K., et al. Splenic mastocytosis: Report of two cases and detection of the transforming somatic C-KIT mutation D816V. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(4): 723–729. DOI: 10.1080/1042819032000140979.
84. Friedman B., Darling G., Norton J., Hamby L., Metcalfe D. Splenectomy in the management of systemic mast cell disease. *Surgery*. 1990; 107(1): 94–100.
85. Gotlib J., Pardanani A., Akin C., et al. International working group – Myeloproliferative neoplasms research and treatment (IWG-MRT) & European competence network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013; 121(13): 2393–2401. DOI: 10.1182/blood-2012-09-458521.
86. The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
87. Matito A., Morgado J.M., Sánchez-López P., et al. Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: A study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 167(1): 47–56. DOI: 10.1159/000436969.
88. Mertes P.M., Volcheck G.W., Garvey L.H., et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med*. 2016; 45(9): 758–767. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.024.
89. Palmiere C., Bonetti L.R. Risk factors in fatal cases of anaphylaxis due to contrast media: A forensic evaluation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 164(4): 280–288. DOI: 10.1159/000366204.
90. Thong B., Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(5): 684–700. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x.
91. Andreucci M., Solomon R., Tسانارونغ A. Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 741018. DOI: 10.1155/2014/741018.
92. Brockow K., Jofer C., Behrendt H., Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008; 63(2): 226–232. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x.
93. González de Olano D., de la Hoz Caballer B., Núñez López R., et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(10): 1547–1555. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x.
94. Gülen T., Hägglund H., Dahlén B., Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis — a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44: 121–129. DOI: 10.1111/cea.12225.
95. Hermans M., Rietveld M., van Laar J., et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med*. 2016; 30: 25–30. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.01.005.
96. Matito A., Álvarez-Twose I., Morgado J.M., et al. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 156(1): 104–111. DOI: 10.1159/000321954.
97. Simons F., Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3): 597–606. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.035.
98. Ulbrich F., Engelstädter H., Wittau N., Steinmann D. Anaesthetic management of emergency caesarean section in a parturient with systemic mastocytosis. *Int J Obstet Anesth*. 2013; 22(3): 243–246. DOI: 10.1016/j.ijoa.2013.03.011.
80. Gotlib J., Gerds A.T., Bose P., et al. Systemic mastocytosis, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(12): 1500–1537. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0088.
81. Martynova A., Nael A., O'Neill C., et al. Aggressive systemic mastocytosis: midostaurin is safe, feasible and associated with durable response post-haploidentical allogeneic stem cell transplant. *Brit J Hematol*. 2019; 186(5): 139–141. DOI: 10.1111/bjh.15980.
82. DeAngelo D.J., George T.I., Linder A., et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018; 32(2): 470–478. DOI: 10.1038/leu.2017.234.
83. Wimazal F., Schwarzmeier J., Sotlar K., et al. Splenic mastocytosis: Report of two cases and detection of the transforming somatic C-KIT mutation D816V. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(4): 723–729. DOI: 10.1080/1042819032000140979.
84. Friedman B., Darling G., Norton J., Hamby L., Metcalfe D. Splenectomy in the management of systemic mast cell disease. *Surgery*. 1990; 107(1): 94–100.
85. Gotlib J., Pardanani A., Akin C., et al. International working group – Myeloproliferative neoplasms research and treatment (IWG-MRT) & European competence network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013; 121(13): 2393–2401. DOI: 10.1182/blood-2012-09-458521.
86. The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
87. Matito A., Morgado J.M., Sánchez-López P., et al. Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: A study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 167(1): 47–56. DOI: 10.1159/000436969.
88. Mertes P.M., Volcheck G.W., Garvey L.H., et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med*. 2016; 45(9): 758–767. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.024.
89. Palmiere C., Bonetti L.R. Risk factors in fatal cases of anaphylaxis due to contrast media: A forensic evaluation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 164(4): 280–288. DOI: 10.1159/000366204.
90. Thong B., Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(5): 684–700. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x.
91. Andreucci M., Solomon R., Tسانارونغ A. Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 741018. DOI: 10.1155/2014/741018.
92. Brockow K., Jofer C., Behrendt H., Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008; 63(2): 226–232. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x.
93. González de Olano D., de la Hoz Caballer B., Núñez López R., et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(10): 1547–1555. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x.
94. Gülen T., Hägglund H., Dahlén B., Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis — a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44: 121–129. DOI: 10.1111/cea.12225.
95. Hermans M., Rietveld M., van Laar J., et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med*. 2016; 30: 25–30. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.01.005.
96. Matito A., Álvarez-Twose I., Morgado J.M., et al. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 156(1): 104–111. DOI: 10.1159/000321954.
97. Simons F., Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3): 597–606. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.035.
98. Ulbrich F., Engelstädter H., Wittau N., Steinmann D. Anaesthetic management of emergency caesarean section in a parturient with systemic mastocytosis. *Int J Obstet Anesth*. 2013; 22(3): 243–246. DOI: 10.1016/j.ijoa.2013.03.011.

99. Konrad F.M., Schroeder T.H. Anaesthesia in patients with mastocytosis. *Acta Anaesth Scand.* 2009; 53(2): 270–271. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01780.x.

100. Hermans M.A.W., Arends N.J.T., van Wijk R.G., et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119(4): 304–309. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.022.

101. Unterbuchner C., Hierl M., Seyfried T., Metterlein T. Anaesthesia and orphan disease: Rapid sequence induction in systemic mastocytosis. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(3): 176–178. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000568.

Информация об авторах

Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anoblood@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Суборцева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения стандартизации методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: soubortseva@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Шуваев Василий Анатольевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», руководитель гематологического центра ГКБ им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: shuvaev77@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3536-0770>

Морозова Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr_morozova@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0752-0757>

Лукина Кира Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kira1404@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Артемьева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: sofya.chern@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>

99. Konrad F.M., Schroeder T.H. Anaesthesia in patients with mastocytosis. *Acta Anaesth Scand.* 2009; 53(2): 270–271. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01780.x.

100. Hermans M.A.W., Arends N.J.T., van Wijk R.G., et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119(4): 304–309. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.022.

101. Unterbuchner C., Hierl M., Seyfried T., Metterlein T. Anaesthesia and orphan disease: Rapid sequence induction in systemic mastocytosis. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(3): 176–178. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000568.

Information about the authors

Anait L. Melikyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardisation of Treatment Methods, National Research Center for Hematology, e-mail: anoblood@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Irina N. Subortseva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Standardisation of Treatment Methods, National Research Center for Hematology, e-mail: soubortseva@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Vasily A. Shuvaev, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; Head of the Hematology Center, Veresaev City Clinical Hospital, e-mail: shuvaev77@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3536-0770>

Elena V. Morozova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantation in Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, e-mail: dr_morozova@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0752-0757>

Kira A. Lukina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Telemedicine Technologies for Hematological Aid, National Research Center for Hematology, e-mail: kira1404@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Sof'ya I. Artemieva, Junior Researcher, Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, e-mail: sofya.chern@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>

Львов Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: alvov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>

Байков Вадим Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: baikov02@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Виноградова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая, Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: olgavinz@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-7880>

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Гилязитдинова Елена Александровна, врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gilyazitdinova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>

Двирнык Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинко-диагностической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Жукова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней медицинского института РУДН; главный врач ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: klinderma@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая отделением патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Andrey N. Livov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: alvov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>

Vadim V. Baykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Morbid Morphology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: baikov02@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Olga Yu. Vinogradova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Botkin Hospital Moscow Hematology Center; Prof., Chair of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University,
e-mail: olgavinz@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-7880>

Gennadij M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Elena A. Gilyazitdinova, Physician (haematology), Department of Standardisation of Treatment Methods, National Research Center for Hematology,
e-mail: gilyazitdinova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute of Medicine, RUDN University; Chief Physician, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: klinderma@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Morbid Anatomy, National Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, начальник клинико-диагностического отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anilako@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0246-2906>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Ломаиа Елза Галактионовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической онкологии Института онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lomelza@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3290-7961>

Лукина Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenalukina02@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1437-3337>

Мартынкевич Ирина Степановна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»,
e-mail: mis2907@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Митина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: mi_69@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Потекаев Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор, ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: klinderma@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Alina V. Kohno, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical and Diagnostic Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: anilako@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0246-2906>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Elza G. Lomaia, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Department of Clinical Oncology, Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Centre,
e-mail: lomelza@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3290-7961>

Elena A. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology,
e-mail: elenalukina02@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1437-3337>

Irina S. Martynkevich, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
e-mail: mis2907@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5958-0490>

Tatiana A. Mitina, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: mi_69@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: klinderma@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Шатохина Евгения Афанасьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; дерматовенеролог клинического отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Фриго Наталия Владиславовна, доктор медицинских наук, заместитель директора по науке, ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: frigo2013@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-971X>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1393-856X>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 24.11.2020

Принята в печать: 15.06.2021

Evgenia A. Shatokhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Russian President Administration; Physician (dermatovenerology), Clinical Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Natalia V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology,
e-mail: frigo2013@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-971X>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1393-856X>

*** Corresponding author**

Received 24.11.2020

Accepted 15.06.2021