

МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА РОССИЙСКОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

В. Г. Потапенко¹, К. А. Скорюкова²

¹ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», г. Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

CHILDREN'S AND ADULTS' MASTOCYTOSIS: RESULTS OF THE ANALYSIS OF THE RUSSIAN PATIENTS GROUP

V. G. Potapenko¹, K. A. Skoryukova²

¹ City clinical hospital № 31, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Мастоцитоз — гетерогенная группа редких заболеваний, обусловленных опухолевой пролиферацией тучных клеток (ТК) и инфильтрацией кожи и различных органов и тканей. Изложены современные данные относительно этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения заболевания. Материалы собственного исследования иллюстрируют приведенные данные современной научной литературы, посвященной проблеме мастоцитоза. Целью исследования было изучение основных тенденций течения мастоцитоза у пациентов из России. Исследование включает 123 пациента (99 детей и 24 взрослых). Клиническая картина мастоцитоза у пациентов крайне разнородна — от изолированных поражений кожи, склонных к спонтанному регрессу, до системных форм заболевания, ассоциированных с поражением костей, костного мозга (КМ), печени и других органов. Однако доброкачественное течение мастоцитоза (кожный мастоцитоз у детей и вялотекущий системный мастоцитоз (СМ) у взрослых) преобладает над агрессивными формами заболевания. Представленные данные и результаты исследования отражают актуальность проблемы во врачебной практике (2 табл., библиография: 29 ист.).

Ключевые слова: мастоцитоз, пигментная крапивница, системный мастоцитоз, тучные клетки.

Мастоцитоз — гетерогенная группа редких заболеваний миелопролиферативной природы, при которых наблюдаются избыточное накопление и пролиферация ТК в тканях и органах [1, 2]. На данный момент этиология и патогенез до конца не изучены. Считается, что у детей мастоцитоз — это временное проявление гиперреактивности ТК, дебютирующее в раннем возрасте, протекающее в виде кожных форм и спонтанно регрессирующее при достижении ребенком пубертатного возраста. Мастоцитоз у взрослых рассматривается как системное клональное заболевание опухолевой природы, но, как правило, со стабильным многолетним течением [3–5]. Современная классификация мастоцитоза отражена в табл. 1 [6, 7].

Первым упоминанием о заболевании считается описанная в 1869 г. E. Nettleship и W. Тау хро-

Abstract. Mastocytosis is a heterogeneous group of rare diseases caused by the tumorous proliferation of clonal mast cells and the infiltration of skin and various organs and tissues. The literature review presents data on the etiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment. Data of own research coincide with medical literature that is devoted to the problem of mastocytosis. The aim of the research is to study trends in the course of mastocytosis in Russian patients. The research includes 123 patients (99 children and 24 adults). The clinical picture of mastocytosis at patients is extremely diverse from isolated skin lesions that can spontaneously regress to the systemic disease forms associated with damage to bones, bone marrow, liver, spleen and other organs. However, the benign course of mastocytosis (cutaneous mastocytosis in children and indolent systemic mastocytosis in adults) prevails over aggressive forms of the disease. Presented data and results of research reflects the importance of the problem in medical practice (2 tables, bibliography: 29 refs).

Keywords: mast cells, mastocytosis, systemic mastocytosis, urticarial pigmentosa.

ническая крапивница, оставлявшая после себя постпигментацию. Термин «пигментная крапивница» (ПК) был предложен несколько позже, в 1878 г., A. Sangster. При накоплении клинических данных и совершенствовании методов диагностики (гистологическая природа заболевания была определена дерматологом P. Unna в 1887 г.) был введен термин «мастоцитоз» (R. Degos, 1953 г.) [8].

Истинная распространенность заболевания в настоящее время неизвестна. Согласно некоторым статистическим данным, частота встречаемости заболевания составляет 1–4 случая на 100 тыс. населения, однако многие авторы считают, что на практике ввиду множества причин наблюдается гиподиагностика заболевания [9]. Мастоцитоз не имеет тенденции к преимущественному поражению пациентов какого-либо определенного пола [10].

Классификация мастоцитоза по С. Akin и D. Metcalfe (ВОЗ, 2008) [6, 7]

Основные формы мастоцитоза	Варианты мастоцитоза
Кожный мастоцитоз	<ul style="list-style-type: none"> • ПК/макулопапулезный кожный мастоцитоз • Диффузный кожный мастоцитоз • Солитарная мастоцитома кожи
Вялотекущий СМ	<ul style="list-style-type: none"> • Вялотекущий СМ • Изолированный мастоцитоз КМ
СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием не из ТК	<ul style="list-style-type: none"> • СМ, ассоциированный с острым миелоидным лейкозом • СМ, ассоциированный с миелодиспластическим синдромом • СМ, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием • СМ, ассоциированный с хроническим миеломоноцитарным лейкозом • СМ, ассоциированный с хроническим эозинофильным лейкозом • СМ, ассоциированный с неходжкинской лимфомой • СМ, ассоциированный с множественной миеломой
Агрессивный СМ	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфаденопатический мастоцитоз с эозинофилией
Лейкоз из ТК	<ul style="list-style-type: none"> • Алейкемическая форма лейкоза из ТК • Острый лейкоз из ТК • Хронический лейкоз из ТК
Саркома из ТК	–

Чаще заболевание диагностируется в детском возрасте [6, 9, 11]. Как правило, в 70–75% случаев мастоцитоз у детей дебютирует в возрасте от 1 мес до 1 года, но начало заболевания может приходиться и на более старший возраст [4, 12]. Данная тенденция наиболее характерна для пациентов взрослого возраста, а также для пациентов с диффузным кожным мастоцитозом [1, 13]. Всего выявлено два пика заболеваемости: 55% случаев заболевания приходится на возраст до 6 мес, 35% — на возраст 20–40 лет [3, 14].

Этиология заболевания до конца не выяснена, однако известна роль генетических факторов в развитии мастоцитоза. При этом необходимо отметить, что специфические для мастоцитоза мутации и семейные случаи заболевания у детей довольно редки, и это свидетельствует о различиях в природе заболевания у детей и взрослых [15]. Считается, что мастоцитоз у детей связан с временной гиперреактивностью ТК, отвечающих бурной дегрануляцией на разнообразные раздражители. Развитие мастоцитоза у взрослых связывается с наличием специфических мутаций генов, проявляющихся гиперпролиферацией ТК [3].

Патогенез как кожного, так и СМ связан с повышенной дегрануляцией ТК, в результате которой происходит высвобождение биологически активных веществ мастоцита — гистамина, гепарина, пептидаз [16, 17].

ТК, или мастоциты, — мультифункциональные гранулярные клетки, обнаруженные во всех тканях и органах [16–18]. Многочисленные цитоплазматические гранулы содержат широкий спектр медиаторов (цитокины, хемокины, монокины, интерлейкины, ростовые факторы, протеогликианы, протеазы

и др.) [2, 17, 19], что позволяет им являться ключевыми участниками не только аллергических и иммуновоспалительных, но и опухолевых процессов [20].

ТК развиваются из плюрипотентных CD34⁺ клеток-предшественниц КМ [16]. Для созревания и окончательной дифференцировки ТК мигрируют в кожу, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [21]. В норме созревшие и прошедшие процесс дифференцировки ТК распределяются в разнообразные ткани и органы. ТК определяют в коже (поверхностных слоях дермы), слизистых оболочках ЖКТ, слюнных железах, миндалинах, вилочковой железе, лимфатических узлах, селезенке, мочевом пузыре, легких, а также периваскулярно, в центральной и периферической нервной системе. Однако при мастоцитозе локализация скопления ТК существенно отличается от естественной либо количество клеток в вышеобозначенных тканях превосходит нормальное [3]. Развитие мастоцитов из гемопоэтических клеток-предшественников индуцируется множеством цитокинов, однако ведущим является фактор роста стволовых клеток (stem cell factor, SCF), роль рецептора к которому осуществляет трансмембранный белок с внутренней тирозинкиназной активностью — KIT (cluster differentiation, CD117) [20, 22].

ТК рассматриваются как компонент кожной иммунологической защиты, реагирующей на проникновение чужеродных агентов. В ответ на стимуляцию цитокинами ТК мигрируют в кожу, эпителий дыхательных путей и ЖКТ [18, 23]. Происходящая в тканях дегрануляция, защитная по своей сути и чрезмерная при мастоцитозе, оказывает неспецифическое стимулирующее воздействие на процессы пролиферации и дифференцировки иммуно-

компетентных клеток. Избыток гистамина в тканях привлекает эозинофилы, участвующие в его разрушении и, в свою очередь, активирующие макрофаги. Таким образом, происходит запуск каскада клеточных реакций с формированием не только тучноклеточной, но и гистиолимфоцитарной инфильтрации тканей [23].

Рядом исследований показана связь клинических проявлений СМ у взрослых с различными вариантами мутации гена КИТ в 4-й хромосоме (мутации трансмембранного белка с внутренней тирозинкиназной активностью, активируемого фактором роста стволовых клеток, выражающейся в чрезмерной пролиферации ТК) и других мутаций [2, 15, 24].

Показано, что КИТ-рецептор экспрессируется не только на поверхности ТК, но и на гемопоэтических клетках-предшественниках, зародышевых клетках, меланоцитах, интерстициальных клетках Кахала в ЖКТ, что объясняет функциональную значимость CD117 в регуляции иммунных процессов (в особенности IgE-опосредованных), гаметогенеза, кроветворения, деятельности ЖКТ, меланогенеза [15, 25]. Фактор роста стволовых клеток помимо связывания трансмембранного белка КИТ на поверхности ТК и последующей их дегрануляции обладает способностью к стимуляции пролиферации меланоцитов и синтеза меланина, что объясняет возникновение постпигментации у пациентов с кожными симптомами мастоцитоза [3, 21, 26].

В патогенезе мастоцитоза предполагаются два пути: непосредственное нарушение работы с-КИТ-рецепторов вследствие мутации (преимущественно при системных формах мастоцитоза) и избыточное воздействие на них лигандами (преимущественно при кожных формах мастоцитоза), что приводит к гиперпролиферации ТК, обуславливающей, в свою очередь, чрезмерную дегрануляцию мастоцитов с проявлением разнообразной симптоматики и массивную инфильтрацию тканей и органов, выражающуюся в симптомах цитопении и полиорганной недостаточности [2, 14]. Предполагается, что в патогенезе СМ ключевую роль играет клональная пролиферация ТК в результате мутации в локусе гена с-КИТ, приводящей к усилению его экспрессии на поверхности ТК [25, 26].

С помощью молекулярных методов идентификации на большой группе пациентов было показано, что КИТ-мутация определяется у большинства (>90%) пациентов с СМ. Наиболее частой на сегодняшний день является D816V-мутация, впервые описанная Furitsu и соавт. в 1993 г. [6, 15]. Интересным фактом является то, что КИТ-мутация обнаруживается у большинства взрослых пациентов, причем наиболее велик ее процент в группе пациентов с агрессивным СМ и практически отсутствует она у детей [24, 27]. Данный факт подтверждает

описанные выше теории патогенеза мастоцитоза у детей и взрослых.

Помимо КИТ-мутации выявлены другие виды перестроек хромосомы 4q12. Описана делеция участка хромосомы, в результате которой происходит патологическое сближение гена рецептора фактора роста α , который в норме продуцируется тромбоцитами, и гена FIP1L1. Слияние и совместная работа данных генов приводит к гиперактивации и гиперпролиферации ТК совместно с эозинофилами, что обуславливает развитие симптомов мастоцитоза с признаками гиперэозинофильного синдрома [7, 21]. Сочетание признаков мастоцитоза и гиперэозинофильного синдрома нередко встречается у пациентов с СМ.

Клинические проявления мастоцитоза представляют собой результат в первую очередь дегрануляции мастоцитов и воздействия медиаторов на ткани, реже и в более агрессивных системных формах заболевания определяются признаки полиорганной недостаточности, вызванной массивной инфильтрацией тканей мастоцитами [11, 28].

Дегрануляция может быть вызвана разнообразными факторами, среди которых выделяют иммунные и неиммунные. Воздействие иммунных факторов реализуется за счет связывания с гликопротеиновыми рецепторами ТК и активации их иммуноглобулинами класса E (IgE). К неиммунным факторам относятся: лекарственные препараты — кодеин, ацетилсалициловая кислота, морфин, полимиксин В, тиамин; бактериальные токсины, а также яды змей, пчел и укусы других насекомых; воздействие горячей или холодной воды; физические факторы — трение, давление, инсоляция; пищевые продукты — сыры, специи, алкоголь; физическая нагрузка и др. [3, 4, 12, 17].

Согласно данным зарубежных и российских авторов, имеются существенные различия в течении болезни у детей и взрослых. Так, в детской популяции наиболее частой формой мастоцитоза является кожная форма, называвшаяся ранее ПК [1, 3, 11], тогда как среди взрослых пациентов чаще встречается СМ в различных клинических вариантах [6, 26]. Наиболее диагностически, клинически и прогностически значимо разделение всех форм СМ с помощью специально разработанных признаков В-группы (отражающих тяжесть заболевания) и С-группы (отражающих агрессивность), которые будут освещены ниже [1].

Пациенты с мастоцитозом страдают от различных проявлений иммунных и неиммунных воздействий, однако чаще всего наблюдаются сыпь, кожный зуд, приливы (flushing в англоязычной литературе), т. е. приступы покраснения кожных покровов при воздействии тех или иных факторов внешней и внутренней среды, и опасные для жизни случаи анафилаксии [17]. Данные симптомы характерны как для кожных форм мастоцитоза у детей,

так и для системных форм мастоцитоза у взрослых пациентов.

Типичное кожное проявление мастоцитоза — макулопапулезная сыпь при ПК (70–80% случаев). Начало заболевания, как правило, характеризуется возникновением зудящих пузырьков и папул на ярко-розовом фоне кожи, при регрессе которых формируются стойкие гиперпигментированные (бурые, коричневые, темно-красные) округлые пятна с четкими границами. При трении или ином раздражении пятен наблюдаются яркая гиперемия, отечность пятен, что расценивается как положительный симптом Унны–Дарье («феномен воспламенения»), являющийся патогномичным признаком мастоцитоза. Данная форма кожного мастоцитоза склонна к спонтанному регрессу, и при достижении пубертатного возраста сыпь у детей полностью исчезает. Солитарная мастоцитома кожи (одиночный возвышающийся узел красно-коричневого цвета с поверхностью в виде «апельсиновой корки») и диффузный кожный мастоцитоз (массивные сливные очаги оранжево-коричневой окраски) встречаются реже, при них может отсутствовать симптом Унны–Дарье и значительно варьировать прогноз. Так, по некоторым данным, при диффузном кожном мастоцитозе чаще прочих форм наблюдается трансформация в СМ в будущем [1, 13].

Для взрослых пациентов наиболее характерно сочетание кожных симптомов и симптомов поражения внутренних органов, однако выявляются случаи заболевания с интактными кожными покровами и изолированным повреждением различных органов и систем: КМ, печени, селезенки, ЖКТ и др. [5, 29]. При этом симптомы, связанные с высвобождением биологически активных веществ, включают тошноту, рвоту, диарею, абдоминальные боли, признаки остеопении или остеопороза [7, 25]. В случае массивной инфильтрации тканей мастоцитами наблюдается поражение внутренних органов: спленомегалия с гиперспленизмом, остеодеструкция и патологические переломы костей, инфильтрация печени и синдром портальной гипертензии с асцитом, синдром мальабсорбции и панцитопения как результат инфильтрации КМ ТК [6, 21]. Наиболее опасным и чаще развивающимся, чем в общей популяции, жизнеугрожающим состоянием для пациентов с мастоцитозом является анафилактический шок.

Диагноз мастоцитоз ставится на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (отраженных в диагностическом алгоритме в табл. 2), включающих комплекс клинических, морфоиммунологических (особенности морфологии ТК, гистоархитектоники, аберрантности

Таблица 2

Диагностический алгоритм СМ [14]

<ul style="list-style-type: none"> • Биопсия КМ <ul style="list-style-type: none"> ➢ Положительная реакция на триптазу и/или обнаружение К1Т-мутации ➢ Иммунофенотипирование ТК (CD25⁺ и/или CD2⁺) • Уровень сывороточной триптазы • Скрининг на мутацию К1ТD816V — мутацию КМ, крови или других внекожных очагов • Скрининг на мутацию FIP1L1-PDGFRΑ (КМ или крови) — при эозинофилии 			
Выявление соответствия критериям СМ (1 большой + 1 малый или 3 малых)			
Большой		Малые	
➢ Мультифокальные плотные инфильтраты ТК (>15 ТК в инфильтрате)		<ul style="list-style-type: none"> ➢ Атипичная морфология ТК (<25%) ➢ с-К1ТD816V-мутация ➢ CD25 и/или CD2-экспрессия на ТК ➢ Триптаза сыворотки > 20 нг/мл 	
Соответствует ли критериям ВОЗ для СМ, ассоциированного с другими гематологическими заболеваниями (не из ТК)?			
ДА	НЕТ		
СМ, ассоциированный с острым миелоидным лейкозом СМ, ассоциированный с миелодиспластическим синдромом СМ, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием СМ, ассоциированный с хроническим миеломоноцитарным лейкозом СМ, ассоциированный с хроническим эозинофильным лейкозом СМ, ассоциированный с неходжкинской лимфомой СМ, ассоциированной с множественной миеломой	<ul style="list-style-type: none"> >20% ТК в биоптате КМ Тучноклеточный лейкоз 	<ul style="list-style-type: none"> С-признаки* Агрессивный СМ 	<ul style="list-style-type: none"> Нет С-признаков Индолентный СМ или Тлеющий СМ (при наличии 2 и более В-признаков**)

Примечания:

* С-признаки (отражают агрессивность заболевания): признаки цитопении; гепатомегалия с нарушением функций печени, асцитом и/или портальной гипертензией; выявление очагов остеолитизиса и/или патологических переломов; спленомегалия с гиперспленизмом; синдром мальабсорбции со снижением массы тела.

** В-признаки (отражают тяжесть заболевания): инфильтрация > 30% КМ ТК или сывороточная триптаза > 200 нг/мл; гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия.

иммунофенотипа), лабораторных (уровень сывороточной триптазы) данных [14, 24]. Помимо прочего, указывается значимость молекулярного исследования на наличие мутации с-KITD816V для определения лечебной тактики и возможности проведения таргетной терапии, что во многом определяет прогноз заболевания [10, 24].

Один из значимых в диагностическом плане медиаторов — триптаза, вынесенная ВОЗ в перечень малых критериев для диагностики СМ [22]. Однако следует помнить, что повышение уровня триптазы сыворотки крови не является абсолютным диагностическим критерием мастоцитоза и свидетельствует лишь о предшествующей дегрануляции ТК [6, 7].

Лечение пациентов с мастоцитозом в первую очередь симптоматическое. Поскольку ведущие клинические проявления — сыпь и кожный зуд, активно применяются антигистаминные препараты. Назначение бисфосфонатов совместно с длительными курсами гистаминоблокаторов эффективно для предотвращения остеопороза, часто осложняющего течение болезни у больных с системными формами мастоцитоза. Глюкокортикоидная терапия применяется при частых приливах, а также при агрессивном течении СМ с признаками мальабсорбции, асцита, гепатофиброза [2]. По показаниям врачом-гематологом может быть назначена циторедуктивная противоопухолевая терапия (интерферон α , иматиниб, кладрибин) [13].

В качестве примера мы приводим результаты собственных наблюдений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучение структуры заболевания мастоцитозом в России. Объект исследования: пациенты с диагнозом мастоцитоз. Предмет исследования: форма заболевания у пациента, его дебют, течение (симптоматика, наличие регресса и прогресса заболевания), методы диагностики и лечения болезни у конкретного пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 123 пациента (99 детей и 24 взрослых) из РФ и стран ближнего зарубежья.

Исследованная группа из 99 пациентов детского возраста объединяет 49 (49,5%) девочек и 50 (50,5%) мальчиков в возрасте от 3 мес до 17 полных лет. В группе из 24 взрослых пациентов исследованы данные от 17 (70,1%) женщин и 7 (29,2%) мужчин. Возраст пациентов данной группы — от 18 до 66 лет ($37,8 \pm 10,5$ года).

Все пациенты были опрошены с помощью специально разработанных анкет дважды с интерва-

лом 1–1,5 года для выявления изменений в течении заболевания.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные в ходе исследования результаты в целом соответствуют изложенным выше литературным данным о мастоцитозе.

На основании внешних проявлений (описания сыпи), диагнозов в медицинских картах пациентов и имеющихся данных дополнительных исследований чаще ставился диагноз кожный мастоцитоз (в 99% случаев у детей). Из них у 84% детей выявлена ПК, у 10% — солитарная мастоцитома кожи и у 3% детей — диффузный кожный мастоцитоз. У одного ребенка (1%) задокументирована и подтверждена биопсией КМ трансформация кожного мастоцитоза в системный (тучноклеточный лейкоз) с летальным исходом. СМ наблюдается преимущественно у взрослых с преобладанием вялотекущего СМ (87,5%) над агрессивным СМ (12,5%).

Выявленные пики начала заболевания у детей и взрослых соответствуют описанным в литературных источниках: у детей — первые 6 мес жизни (61,6%), у взрослых — 19–30 лет (47,8%).

Ведущие симптомы у всех пациентов (как у детей, так и у взрослых) — это кожные проявления, прежде всего сыпь (у всех детей и 91,3% взрослых). Кожный зуд присутствует у большей части детей (59,6%) и взрослых (71%) с мастоцитозом. Приливы наблюдаются почти у половины пациентов (49,5% детей и 42% взрослых). Симптомы поражения ЖКТ присутствуют реже (примерно у трети больных детей и взрослых или примерно у трети больных) и сложно дифференцируются с другими заболеваниями.

Говоря о приливах, необходимо более подробно остановиться на факторах, их провоцирующих. При сборе данных о пациентах мы активно опрашивали их обо всех возможных факторах, вызывающих дегрануляцию ТК. Наиболее значимым провоцирующим фактором, на который также ссылаются многие литературные источники, оказалось трение кожи и любое другое механическое воздействие (например, давление), вызывающее прилив у 68% пациентов. Также значимыми для возникновения приливов факторами оказались воздействие горячей воды (преимущественно при приеме ванны, у 50% пациентов), психоэмоциональные

нагрузки (плач у детей, стресс — 48%) и перепады температуры — воздействие как горячего сухого, так и холодного воздуха (40%). Наименее значимыми провоцирующими факторами оказались пищевые продукты и лекарственные средства (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и др.) — соответственно 29 и 23%, а также вакцинация и прорезывание зубов у детей (10% и менее). Необходимо отметить, что истинное значение некоторых провоцирующих факторов оценить сложно, поскольку воздействия некоторых из них можно избежать.

При повторном анкетировании была выявлена четкая тенденция к регрессу заболевания у детей (29,4% детей) и стабилизации течения заболевания у взрослых (75% случаев). Наличие регресса и стабилизации процесса в соответствующих возрастных группах свидетельствует о преимущественно доброкачественном течении заболевания у детей

и взрослых. На вопрос об информированности врачей о мастоцитозе 63,8% респондентов ответили, что врачи, с которыми контактировали больные, не осведомлены о данном заболевании.

ВЫВОДЫ

Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний с доброкачественным течением. У детей мастоцитоз протекает в виде кожных форм, у взрослых преимущественно выявляется СМ. В разных возрастных группах прогноз отличается: у детей наблюдается склонность к спонтанному разрешению, у взрослых существует тенденция к стабильному течению. Полученные результаты отражают необходимость дальнейшего изучения заболевания и повышения осведомленности врачей о мастоцитозе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Горячева С. Р., Колошейнова Т. И., Вахрушева М. В., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Двирник В. Н., Обухова Т. Н. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев). Терапевтический архив. 2014; 12: 127–34. [Melikyan A. L., Subortseva I. N., Goryacheva S. R., Kolosheynova T. I., Vakhrusheva M. V., Kovrigina A. M., Sudarikov A. B., Dvirnyk V. N., Obukhova T. N. Mastocytosis (literature review and case report). Terapevticheskiy arkhiv. 2014; 12: 127–34. (In Russian)]
2. Alvarez-Twose I., Morgado J. M., Sánchez-Muñoz L., García-Montero A., Mollejo M., Orfao A., Escribano L. Current state of biology and diagnosis of clonal mast cell diseases in adults. Int. J. Lab. Hematol. 2012; 34 (5): 445–60.
3. Лебедева Т. Ю., Федерякина О. Б., Дубенский В. В., Катунина О. Р. Мастоцитоз у детей. Тверской медицинский журнал. 2014; 1: 48–61. [Lebedeva T. Yu., Federyakina O. B., Dubenskiy V. V., Katunina O. R. Mastocytosis in children. Tverskoy meditsinskiy zhurnal. 2014; 1: 48–61. (In Russian)]
4. Лебедева Т. Ю., Федерякина О. Б., Дубенский В. В., Катунина О. Р. Мастоцитоз у детей. Верхневолжский медицинский журнал. 2012; 10 (3): 26–32. [Lebedeva T. Yu., Federyakina O. B., Dubenskiy V. V., Katunina O. R. Mastocytosis in children. Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 10 (3): 26–32. (In Russian)]
5. Pardani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am. J. Hematol. 2016; 91 (11): 1146–59.
6. 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): 474–90.
7. Pardani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). Blood. 2013; 121 (16): 3085–94.
8. Рахматуллина Н. М., Гарифуллина Г. З. Клинические случаи мастоцитоза во врачебной практике. Казанский медицинский журнал. 2015; 96 (4): 598–601. [Rakhmatullina N. M., Garifullina G. Z. Clinical cases of mastocytosis in clinical practice. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2015; 96 (4): 598–601. (In Russian)]
9. Захарцева Л. М., Шатрова К. М., Крячок И. А., Дятел М. В., Кадникова Т. В., Филоненко Е. С., Титоренко И. Б., Главинский Е. А. Системный мастоцитоз с преимущественным поражением костной и лимфатической системы (обзор литературы и случай из практики). Онкология. 2015; 17 (4): 236–42. [Zakhartseva L. M., Shatrova K. M., Kryachok I. A., Dyatel M. V., Kadnikova T. V., Filonenko E. S., Titorenko I. B., Glavinskiy E. A. Systemic mastocytosis with primary lesion of bone and lymphatic system (literature review and case report). Onkologiya. 2015; 17 (4): 236–42. (In Russian)]
10. Valent P., Aberer E., Beham-Schmid C., Fellingner C., Fuchs W., Gleixner K. V., Greul R., Hadzijufovic E., Hoermann G., Sperr W. R., Wimazal F., Wohrl S., Zahel B., Pehamberger H. Guidelines and diagnostic algorithm for patients with suspected systemic mastocytosis: a proposal of the Austrian competence network (AUCNM). Am. J. Blood Res. 2013; 3 (2): 174–80.
11. Brockow K., Ring J., Alvarez-Twose I., Orfao A., Escribano L. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. Allergy. 2012; 67: 1323–24.
12. Лебедева Т. Ю., Федерякина О. Б., Дубенский В. В., Катунина О. Р., Сизова И. А. Клинический случай мастоцитоза у новорожденного ребенка. Верхневолжский медицинский журнал. 2012; 10 (4): 15–6. [Lebedeva T. Yu., Federyakina O. B., Dubenskiy V. V., Katunina O. R., Sizova I. A. Neonatal cutaneous mastocytosis: case report. Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 10 (4): 15–6. (In Russian)]
13. Schleyer V., Meyer S., Landthaler M., Szeimies R. M. Smoldering systemic mastocytosis. Successful therapy with cladribine. Hautarzt. 2004; 55 (7): 658–62.
14. Pardani A., Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. Curr. Opin. Hematol. 2010; 17 (2): 125–32.
15. Orfao A., Garcia-Montero A. C., Sanchez L., Escribano L. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. Br. J. Haematol. 2007; 138 (1): 12–30.
16. Баглай Е. О., Дубиков А. И. Тучные клетки — ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 182–9. [Baglay E. O., Dubikov A. I. Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunoinflammatory

- diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (2): 182–9. (In Russian)]
17. *Bonadonna P., Pagani M., Aberer W., Bilò M. B., Brockow K., Oude Elberink H., Garvey L., Mosbech H., Romano A., Zanotti R., Torres M. J.* Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70 (7): 755–63.
 18. *Цибулькина В. Н., Цибулькин Н. А.* Патопфизиология тучных клеток при мастоцитозе: значение в клинике и диагностике. *Практическая медицина*. 2016; 9 (101): 7–11. [*Tsibul'kina V. N., Tsibul'kin N. A.* Pathophysiology of mast cells in mastocytosis: implications for clinics and diagnosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2016; 9 (101): 7–11. (In Russian)]
 19. *Valent P.* Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am. J. Cancer Res.* 2013; 3 (2): 159–72.
 20. *Лазарев А. Ф., Бобров И. П., Черданцева Т. М., Кдимачев В. В., Брюханов В. М., Авдальян А. М., Лубенников В. А., Гервальд В. Я.* Тучные клетки и опухолевый рост. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 4: 59–63. [*Lazarev A. F., Bobrov I. P., Cherdantseva T. M., Kdimachev V. V., Bryukhanov V. M., Avdalyan A. M., Lubennikov V. A., Gerval'd V. Ya.* Mast cells and oncogenesis. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2011; 4: 59–63. (In Russian)]
 21. *Valent P., Akin C., Sperr W. R., Escribano L., Arock M., Horny H. P., Bennett J. M., Metcalfe D. D.* Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk. Res.* 2003; 27 (7): 635–41.
 22. *Bulau Livideanu C., Apoil P. A., Lepage B., Eischen M., Laurent C., Laharrague P., Lamant L., Tournier E., Tavitian S., Pouplard C., Recher C., Laroche M., Mailhol C., Dubreuil P., Hermine O., Blancher A., Paul C.* Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic mastocytosis. *Clin. Exp. Allergy*. 2016; 46 (1): 133–41.
 23. *Лисицкая К. В., Седов С. В.* Мастоцитоз собак: этиология, клиника, диагностика и лечение. *VetPharma*. 2011; 3–4: 94–9. [*Lisitskaya K. V., Sedov S. V.* Canine mastocytoma: etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *VetPharma*. 2011; 3–4: 94–9. (In Russian)]
 24. *Hoermann G., Gleixner K. V., Dinu G. E.* The *KIT* D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*. 2014; 69 (6): 810–3.
 25. *Pardanani A.* Systemic mastocytosis: evolving lessons from large patient registry datasets. *Am. J. Hematol.* 2016; 91 (7): 654–5.
 26. *Ken-Hong L.* Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009; 113 (23): 5727–36.
 27. *Sperr V. R., Valent P.* Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. *Expert Rev. Hematol.* 2012; 5 (3): 261–74.
 28. *Gülen T., Hägglund H., Dahlén B., Nilsson G.* Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J. Intern. Med.* 2016; 379 (3): 211–28.
 29. *Потапенко В. Г.* Мастоцитоз у детей и взрослых. Рекомендации для пациентов и их близких. СПб.; 2017. [*Potapenko V. G.* Mastocytosis in children and adults. Recommendations for patients. Saint Petersburg; 2017. (In Russian)]

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

В. Г. Потапенко — подбор пациентов, разработка критериев и включение их в исследование; разработка анкеты-опросника первого этапа. К. А. Скорюкова — разработка анкеты-опросника второго этапа; интервьюирование пациентов для уточнения данных, необходимых для исследования; статистическая обработка материала. Совместно выполнена работа над обзором литературы (написание, редактирование).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Потапенко Всеволод Геннадьевич — врач отделения химиотерапии, СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», 197110, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, конт. тел.: +7(905)2845138, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Скорюкова Ксения Алексеевна — клинический ординатор кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В. О., д. 8а, конт. тел.: +7(921)3996859, e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com

Автор, ответственный за переписку

Скорюкова Ксения Алексеевна
Контактный тел.: +7(921)3996859
e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com

ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest.

V. G. Potapenko — selection of patients, the development of criteria and their inclusion in the study; developing the questionnaire the first stage. K. A. Skorykova — development of questionnaire of the second stage; interviewing patients to refine the data required for the study; statistical processing of the material. Both jointly performed the work on the review of literature (writing, editing).

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Potapenko Vsevolod G. — M. D., physician, Chemotherapy Department, City clinical hospital N 31, 3, Dinamo av., Saint Petersburg, Russia, 197110, cont. phone: +7(905)2845138, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Skoriukova Kseniya A. — clinical resident, Department of Internal Medicine (Academic Course), Saint Petersburg State University, Medical faculty, 8A, 21 line V. O., Saint Petersburg, Russia, 199106, cont. phone: +7(921)3996859, e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com

Corresponding author

Skoriukova Kseniya Alekseevna
Contact phone: +7(921)3996859
e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com