Клинические рекомендации

**Мастоцитозы**

Разработчик клинической рекомендации:

* Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель ассоциации, д.м.н. Е.Н. Паровичникова

* Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов»

Президент, д.м.н. Н.Н.Потекаев

Кодирование по Международной

Статистической классификации

Болезней и проблем, связанных

со здоровьем: Q82.2, С96.2, C94.3, D47.0

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения:

**Оглавление**

[Список сокращений. 14](#_Toc101344305)

[Термины и определения 15](#_Toc101344306)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 16](#_Toc101344307)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 16](#_Toc101344308)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 16](#_Toc101344309)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 17](#_Toc101344310)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 18](#_Toc101344311)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 18](#_Toc101344312)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 19](#_Toc101344313)

[1.6.1. Клинические признаки кожного мастоцитоза и поражения кожи при системном мастоцитозе. 19](#_Toc101344314)

[1.6.2. Клиническая картина системных мастоцитозов 22](#_Toc101344315)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 23](#_Toc101344316)

[*B-признаки* 25](#_Toc101344317)

[*C-признаки* 25](#_Toc101344318)

[2.1 Жалобы и анамнез 26](#_Toc101344319)

[2.2 Физикальное обследование 28](#_Toc101344320)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 28](#_Toc101344321)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 32](#_Toc101344322)

[2.5 Иные диагностические исследования 33](#_Toc101344323)

[2.6 Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания. 34](#_Toc101344324)

[2.6.1 Прогноз 34](#_Toc101344325)

[2.6.2. Вакцинация 35](#_Toc101344326)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 40](#_Toc101344327)

[3.1.Лечение кожного мастоцитоза 40](#_Toc101344328)

[3.1.1 Консервативное лечение 40](#_Toc101344329)

[3.1.2 Физиотерапевтическое лечение 44](#_Toc101344330)

[3.1.3 Хирургическое лечение 45](#_Toc101344331)

[3.2. Лечение системного мастоцитоза 45](#_Toc101344332)

[3.2.1. Симптоматическая терапия 46](#_Toc101344333)

[3.2.2 Циторедуктивная терапия 47](#_Toc101344334)

[3.2.3 Направленная (таргетная) терапия 48](#_Toc101344335)

[3.2.4 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) 50](#_Toc101344336)

[3.2.5 Спленэктомия. 52](#_Toc101344337)

[3.3 Мониторинг лечения и оценка ответа на лечение 52](#_Toc101344338)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 53](#_Toc101344339)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с мастоцитозом 54](#_Toc101344340)

[6. Организация оказания медицинской помощи 55](#_Toc101344341)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 56](#_Toc101344342)

[7.1 Анестезиологическое обеспечение больных СМ 56](#_Toc101344343)

[7.2 Беременность и роды 58](#_Toc101344344)

[7.3 Факторы риска развития анафилаксии при анестезиологическом пособии 59](#_Toc101344345)

[Этапы анестезиологического пособия 59](#_Toc101344346)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 62](#_Toc101344347)

[Список литературы 64](#_Toc101344348)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 75](#_Toc101344349)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 78](#_Toc101344350)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 79](#_Toc101344351)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 82](#_Toc101344352)

[Приложение В. Информация для пациента 90](#_Toc101344353)

[Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 91](#_Toc101344354)

[**Приложение Г1.** Прогностическая система IPSM (International prognostic scoring system for mastocytosis) для индолентного системного мастоцитоза. 91](#_Toc101344355)

[**Приложение Г2**. Прогностическая система IPSM (International prognostic scoring system for mastocytosis) для распространенного системного мастоцитоза. 91](#_Toc101344356)

[**Приложение Г** 3. Прогностическая система клиники Мейо. 92](#_Toc101344357)

[**Приложение Г**4. Клинико-молекулярная прогностическая система для распространенного мастоцитоза. 92](#_Toc101344358)

[Приложение Г5 Опросник для оценки качества жизни больного мастоцитозом 93](#_Toc101344359)

[**Приложение Г6. Частота динамического обследования больных мастоцитозом\*** 96](#_Toc101344360)

[**Приложение Г7.** Критерии оценки ответа на терапию при системных мастоцитозах**.** 96](#_Toc101344361)

# Список сокращений.

Алло-ТГСК - аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСМ – агрессивный системный мастоцитоз

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧН – абсолютное число нейтрофилов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ДКМ - диффузный кожный мастоцитоз

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ИСМ – индолентный системный мастоцитоз

ИФ-α - Интерферон-альфа

КМ – кожный мастоцитоз

 ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МЕ – международные единицы

МПН – миелопролиферативные новообразования

МРТ – магнитно резонансная томография

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОВ – общая выживаемость

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ПК – пигментная крапивница

ППКМ - пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз

ПР – полная ремиссия

ПЭГ – полиэтиленгликоль

РНК – рибонуклеиновая кислота

СМ системный мастоцитоз

СМ-АГЗ с ассоциированным гематологическим заболеванием

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

ТК – тучная клетка

ТКЛ – тучноклеточный лейкоз

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендации

ЧО – частичный ответ

ЧОО – частота общего ответа

IPSM - International prognostic scoring system for mastocytosis

MAPS - Mayo Alliance Prognostic System

MARS - Mutation adjusted risk score for advanced mastocytosis

MC-QoL - Mastocytosis Quality of Life Questionnaire

# Термины и определения

**Получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия)** –диагностическая процедура забора образцов костного мозга путем пункции гребня подвздошной кости с использованием специального инструмента трепана.

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

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

**Феномен Унны-Дарье** – симптом, характеризующийся появлением отечности и покраснения в области высыпаний на коже при механическом воздействии на очаг поражения, например, используя умеренное давление с помощью шпателя.

# 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

## **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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

## **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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 Гимза 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) метахроматические бластные клетки; 3) промастоциты (атипичные мастоциты II типа), содержащие двудольчатые или многодольчатые моноцитоидные ядра; 4) зрелые мастоциты. Незрелые или атипичные мастоциты в костном мозге могут наблюдаться при АСМ или ТКЛ [2]. Специфические гранулы мастоцитов содержат медиаторы воспаления и вазоактивные вещества, высвобождающиеся при связи иммуноглобулина E с аллергенами или другими стимулирующими агентами [3]. 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 [4].

Специфической характеристикой ТК является наличие на поверхности зрелых клеток рецептора CD117 (*c-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 *c-KIT* сохраняется и в зрелом состоянии [5]. Структура рецептора CD117, который кодирует ген *c-KIT*, включает внеклеточный, трансмембранный, околомембранный домены и сайт активации тирозинкиназы.

Патогенез мастоцитозов связан с возникновением соматических мутаций в генах, участвующих в регуляции активации ТК [6]. Наиболее часто при мастоцитозах встречаются мутации в гене *c-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 [7]. Точечная мутация в экзоне 17 гена *c-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 [8, 9]. Реже определяются другие мутации *c-KIT*: V560G, D815K, D816Y, insVI815-816, D816F, D816H, D820G. У больных СМ кроме *c-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 мастоцитозов, поскольку также были идентифицированы при других миелопролиферативных неоплазиях (МПН) [10].

Пролиферация и накопление ТК в тканях лежит в основе клинических проявлений мастоцитозов. При мастоцитозах ТК могут быть активированы IgE-зависимыми (аллергены) 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 [11].

## **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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 [12]. 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 [13]. 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 [14, 15, 16, 17]. В редких случаях встречаются врожденные формы КМ [17, 18].

## **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

Q82.2 Крапивница пигментная - для кожных форм мастоцитоза

С96.2 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

## **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. выделила мастоцитоз в самостоятельную нозологическую группу в разделе МПН [19].

Кожный мастоцитоз (КМ)

* Пятнисто-папулезный КМ (ППКМ) / Пигментная крапивница (ПК)
* Солитарная мастоцитома кожи
* Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) / телеангиэктатический тип мастоцитоза

Системный мастоцитоз (СМ)

* Индолентный СМ (ИСМ)
* Тлеющий СМ
* Изолированный мастоцитоз с поражением костного мозга
* СМ с ассоциированным гематологическим заболеванием (СМ-АГЗ)
* Агрессивный системный мастоцитоз (АСМ)
* Тучноклеточный лейкоз (ТКЛ):
	+ классический вариант
	+ алейкемический вариант
* Тучноклеточная саркома

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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

### **1.6.1. Клинические признаки кожного мастоцитоза и поражения кожи при системном мастоцитозе.**

Кожные проявления при мастоцитозе могут возникать как изолированно, так и являться проявлением системного заболевания [14, 16, 20].

КМ встречается преимущественно в детском возрасте, при этом примерно в 70% случаев заболевание манифестирует в возрасте до 6 месяцев, в более 90% – в течение первых 2 лет жизни [16, 19, 21, 22, 23]. Врожденный мастоцитоз встречается реже и составляет от 18% до 31% детских случаев[21, 22, 23]. Распространенность детского мастоцитоза варьирует от 2,0 до 5,4 случаев на 1000 человек[16, 21].

КМ считается доброкачественным заболеванием с высокой вероятностью спонтанного регресса. Полный регресс высыпаний отмечается в 67% случаев, в 27% наблюдается стабилизация процесса [14, 16, 17, 20, 24].

Клиническая картина кожного мастоцитоза имеет возрастные особенности, а также характеризуется стадийностью процесса. Симптомы мастоцитоза могут усиливаться при физических нагрузках, изменениях температуры окружающей среды или локальной травматизации элементов [25].

**Пигментная крапивница (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 пациентов высыпания представлены в виде красновато-бурых папул и пятен, 0,5 см и менее в диаметре. 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 [25, 26]. При ПК практически в 100% случаев отмечается положительный симптом Унны-Дарье.

Для ПК характерна определенная 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 диффузные очаги. Повторное возникновение новых пятен на фоне старых усиливает их пигментацию [15, 27].

Отличительной особенностью прогрессирующей стадии у взрослых пациентов является отсутствие стадии с образованием буллезных элементов, характерно первичное возникновение гиперпигментированных пятен и папул. Стадия стабилизации характеризуется прекращением возникновения новых элементов, возникает чаще в возрасте 2 лет. Далее, преимущественно к началу пубертатного возраста ПК переходит в регрессирующую стадию, характеризующуюся полным отсутствием экссудативных явлений, а также постепенным побледнением элементов [28, 29, 30].

У большинства взрослых пациентов с пятнисто-папулезными высыпаниями инфильтраты тучных клеток также обнаруживаются и в костном мозге, что соответствует окончательному диагнозу СМ (чаще всего ИСМ) [26].

**Кожная мастоцитома**

Кожные мастоцитомы представляют собой одиночные (реже могут наблюдаться до 3 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% пациентов с мастоцитозом, преимущественно в детском возрасте. Заболевание чаще дебютирует в возрасте до 6 месяцев жизни [16, 21, 22]. Основная локализация мастоцитом - дистальные отделы конечностей. Характерен положительный симптом Унны-Дарье, субъективно отмечается зуд. Для мастоцитомы, как и для пигментной крапивницы, характерен спонтанный регресс [29].

**Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ)**

Диффузный мастоцитозможет возникать как у детей, так и у взрослых пациентов [31]. Очаги при диффузном мастоцитозе крупные, неправильной формы или округлые, желтовато-коричневые, с четкими границами, плотной консистенции, локализуются преимущественно в подмышечных, паховых и межъягодичной складках. Часто очаги захватывают большую поверхность кожи. При данном варианте КМ кожа утолщена и имеет вид «лимонной корки», приобретает желтовато-коричневую окраску [25, 32]. Поверхность очагов натянутая, что способствует появлению трещин. При травмировании высыпаний появляются пузыри. Диффузный мастоцитоз более других форм склонен к переходу в системный процесс.

ДКМ составляет 1–3% случаев кожного мастоцитоза. Данная форма особенно чувствительна к ПУВА-терапии.

Кожный мастоцитоз также может характеризоваться другими *редкими формами*:

- Персистирующая эруптивная пятнистая телеангиэктазия - редкая патология, встречается преимущественно во взрослом возрасте, проявляется в виде телеангиэктатических пятен с неправильными границами. Симптом Унны-Дарье и зуд выявляются не всегда [25]. Согласно последним данным, у пациентов с пятнистой телеангиэктазией обычно также имеются пятнисто-папулезные высыпания на других участках тела. Поэтому в настоящее время данный вариант мастоцитоза не выделяется как отдельная форма [24, 33].

- Узловатый мастоцитоз - чаще выявляется у новорожденных детей, либо в возрасте до 2 лет, представлен следующими формами [34]:

* ксантелазмоидной - 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 - при которой 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 - отмечается слияние узловых элементов с типичной локализацией в складках.

Как правило, при описанных выше редких формах феномен Унны-Дарье выражен слабо. Возможно возникновение пузырных элементов, с дальнейшим регрессом с образованием эрозий с формированием корок на поверхности [35].

### **1.6.2. Клиническая картина системных мастоцитозов**

У взрослых больных чаще встречаются агрессивные варианты заболевания - продвинутый СМ (АСМ, СМ-АГЗ, ТКЛ) [30, 36].

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 ИСМ. Выделяют мастоцитоз костного мозга, при котором наблюдается изолированное поражение костного мозга, концентрация триптазы в сыворотке крови остается нормальной или незначительно повышенной [37]. 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, укус насекомых, воздействие стресса, употребление наркотических веществ [38]. 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 [38, 39, 40].

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 [41, 42]. 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 %) [41].

Анафилаксия может часто являться единственным проявлением у пациентов с вялотекущим и ИСМ без поражения кожи и моноклонального синдрома активации тучных клеток. В отличие от общей когорты, в которой анафилаксия в основном вызывается пищей и лекарствами, [43, 44], наиболее частой ее причиной у пациентов с ИСМ является парентеральное попадание яда насекомых в результате укуса [45, 46]. Примерно в 40 % случаев этиологический фактор выявить не удается [47]. ИСМ, связанный с анафилаксией, вызванной насекомыми, имеет уникальные клинические, биологические и молекулярные характеристики по сравнению с другими случаями системного мастоцитоза:

* Индолентный системный мастоцитоз следует подозревать у пациентов мужского пола с сердечно-сосудистыми симптомами (например, головокружение или потеря сознания) при отсутствии зуда, крапивницы и ангионевротического отека после укуса насекомого, независимо от уровня триптазы в сыворотке.
* Системный мастоцитоз у пациентов без кожных поражений, с анамнезом анафилаксии при укусе перепончатокрылых насекомых чаще характеризуется малым количеством тучных клеток в костном мозге, что выражается в отсутствии компактных агрегатов тучных клеток в костном мозге более чем у половины пациентов [48].

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 [49, 50].

# 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

*Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки УДД и УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.*

**Рекомендуется** при обследовании пациентов с подозрением на мастоцитоз использовать критерии диагностики ВОЗ 2017 г. для повышения точности диагностики.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

*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 1 большого и 1 малого или 3 малых критериев [19].*

**Рекомендуется** всем больным после установления диагноза мастоцитоз оценить наличие В-признаков с целью оценки опухолевой массы.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

## *B-признаки*

1. *При исследовании биоптата костного мозга > 30 % клеток в инфильтрате являются ТК (фокальные плотные кластеры), а уровень 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 [19].*

**Рекомендуется** всем больным после установления диагноза мастоцитоз оценить наличие С-признаков с целью определения показаний для цитостатической терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

## *C-признаки*

1. *Инфильтрация костного мозга неопластическими ТК и цитопения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <1,0 x 109/л и (или) концентрация гемоглобина < 100 г/л и/или количество тромбоцитов крови < 100 x 109/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. *Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом.*
5. *Синдром мальабсорбции с уменьшением массы тела вследствие инфильтрации ЖКТ ТК [19].*

**Рекомендуется** всем больным после установления диагноза системный мастоцитоз оценить определить точный нозологический вариант.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

*ИСМ. Соответствие критериям СМ. Отсутствие C-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 B-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 [19].*

*СМ с эозинофилией. У 20-40 % больных СМ отмечается эозинофилия, особенно при агрессивных формах СМ [51, 52, 53]. Мутация F1P1LI-PDGFRA выявляется в 50 % случаев при СМ с эозинофилией [54, 55].*

## **2.1 Жалобы и анамнез**

* **Рекомендуется** проводить сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом мастоцитоз в момент первичного обращения с целью уточнения таких характеристик как анафилактические реакции на пищу, медикаменты, рентгеноконтрастные вещества, укусы насекомых, перепады температуры, стресс, физические нагрузки, семейный анамнез, курение, сопутствующие заболевания с целью определения необходимости проведения дополнительных диагностических мероприятий.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендуется** заполнять опросник для оценки качества жизни больного мастоцитозом (MC-QoL) при первичном обращении, а затем на каждом визите к гематологу после установления диагноза всем пациентам с диагнозом мастоцитоз с целью оценки влияния мастоцитоза на качество жизни больного.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:**

*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 (приложение Г5), а также общей суммы*

*Каждый вопрос, на который отвечает больной, оценивается от 0 до 4 баллов в зависимости от выбранного варианта ответа. I-й вариант ответа получает 0 баллов, II-й вариант – 1 балл, III-й вариант – 2 балла, IV-й – 3 балла и V-й вариант – 4 балла. Минимальная и наибольшая сумма баллов составляют 0 и 100; чем выше показатель, тем ниже качество жизни. Сумма баллов, как общая, так и каждого домена, вычисляются по следующей формуле: (сумма всех заполненных вопросов/ максимальная сумма заполненных вопросов) х 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) [42, 56].*

## **2.2 Физикальное обследование**

* **Рекомендуется** проведение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической, аускультации терапевтической при каждом обращении всем пациентам с подозрением, предварительным диагнозом, установленным диагнозом мастоцитоз с целью выявления конкретного патологического процесса, вызвавшего нарушение нормальной жизнедеятельности, оценки поражения кожи, оценки фномена Унны - Дарье [57, 58].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *обратить внимание на окраску кожи лица, ладоней, стоп, видимых слизистых (бледные кожные покровы и слизистые могут являться симптомом анемии, плетора может свидетельствовать о повышенном уровне гемоглобина, гематокрита), кожи нижних конечностей (гиперемия, пигментация, трофические расстройства, отеки, геморрагии), пальпация печени и селезенки,периферических лимфатических узлов, оценка состояния легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек являются обязательными для проведения. Важным диагностическим критерием КМ является определение симптома Унны-Дарье.*

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

* **Рекомендуется** выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый (с дифференциальным подсчетом клеток крови, исследованием морфологии, определением СОЭ), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом мастоцитоз с целью первичной диагностики основного заболевания, определения прогностических параметров, определения объема дополнительного обследования [59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом мастоцитоз анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, глобулин, аспартатмаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глютамилтрансферза, мочевая кислота, мочевина, креатинин, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор) с целью верификации диагноза, диагностики сопутствующей патологии, оценки функции печени, почек, для необходимости консультации профильных специалистов, назначения сопроводительной терапии [59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** определение концентрации триптазы в сыворотке крови всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом мастоцитоз с целью первичной диагностики основного заболевания, определения прогностических параметров, определения объема дополнительного обследования [59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)**

* **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование аспирата костного мозга / периферической крови на наличие перестроек гена *с-KIT* D816V всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом мастоцитоз с целью первичной диагностики основного заболевания, определения прогностических параметров, определения объема дополнительного обследования [59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)**

* **Рекомендуется** всем пациентам перед проведением инвазивных процедур, перед госпитализацией, о клиническим показаниям в группах риска для выявления гемотрансмиссивных инфекций [59]:
	+ определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в крови) или определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;
	+ антитела к ВИЧ (Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови; Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови;
	+ исследования на вирусные гепатиты В и С – определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (*Hepatitis B virus*) в крови и определение антигена вируса гепатита C (*Hepatitis C virus*) в крови.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** цитологическое исследование аспирата костного мозга всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом мастоцитоз с целью первичной диагностики основного заболевания, определения прогностических параметров, определения объема дополнительного обследования [59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)**

* **Рекомендуется** гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга с оценкой клеточности и фиброза костного мозга всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом мастоцитоз с целью первичной диагностики основного заболевания, определения прогностических параметров, определения объема дополнительного обследования [59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)**

**Комментарии:**

* **Рекомендуется** иммуногистохимическое исследование костного мозга с окраской на триптазу, CD117, CD2, CD25, CD30 всем пациентам с подозрением и предварительным диагнозом мастоцитоз с целью первичной диагностики основного заболевания, определения прогностических параметров, определения объема дополнительного обследования [59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)**

* Рекомендуется патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи для дифференциальной диагностики в случае наличия у пациента клинических признаков общих с другими заболеваниями кожи.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)**

**Комментарии:** *при мастоцитозе в биоптатах пораженной кожи могут быть обнаружены инфильтраты тучных клеток. Морфология тучных клеток характеризуются изменчивостью, в связи с чем гистологический анализ гематоксилин-эозиновых препаратов необходимо дополнять гистохимическим исследованием с окраской толуидиновым синим. Также для идентификации тучных клеток применяются иммуногистохимические реакции с моноклональными антителами, которые распознают триптазу и c-kit (CD117). Гистопатологическая картина при различных вариантах мастоцитоза схожа, определяются количественные различия в степени пролиферации мастоцитов и топографии инфильтрата [19, 59, 60, 61, 62].*

* Рекомендуется патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала органов для определения объема поражения и дифференциальной диагностики в случае наличия у пациента клинических признаков специфического поражения.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)**

* **Рекомендуется** цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга у пациентов с нетипичной клинической, морфологической картиной заболевания, при отсутствии мутаций генов *JAK2*, *CALR*, *MPL*; всем кандидатам на алло - ТГСК с целью оценки цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза [19, 59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** иммунофенотипирование аспирата костного мозга методом проточной цитометрии (включая маркеры CD117, CD2, CD25, CD30) с целью оценки цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза [19, 59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование периферической крови на наличие мутаций *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1, PCM1-JAK2, ASXL1, RUNX1, SRSF2, NRAS, JAK2V617F, MPL, CALR* с целью диагностики, определения прогноза больным с мастоцитозом.

 **Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии**: *В случаях СМ с эозинофилией - PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1, PCM1-JAK2). При подозрении на АГЗ - JAK2V617F, MPL, CALR*. Для *определение прогноза: ASXL1, RUNX1, SRSF2, NRAS.* *Дополнительные молекулярные события не влияют на выбор тактики ведения больных, в настоящее время не разработаны риск-адаптированные рекомендации* [55, 63, 64, 65].

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

* **Рекомендуется** ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек и надпочечников, ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона) всем пациентам для определения сопутствующей патологии, оценки степени гепатомегалии и спленомегалии [19, 59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с предварительным диагнозом мастоцитоз получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) (количество бластов, соотношение миелоидного и эритроидного ростков, количественная и качественная характеристика мегакариоцитов, подсчет тучных клеток в пунктате) для установления нозологической формы, исключения ассоциированного гематологического заболевания нетучноклеточной природы [19, 59].

**Комментарии**: *Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) проводится на момент установления диагноза, затем – по клиническим показаниям*

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* Рекомендуется всем пациентам с предварительным диагнозом мастоцитоз получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия гребня подвздошной кости) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для установления диагноза, выявления ассоциированного гематологического заболевания нетучноклеточной природы [19, 59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

## **2.5 Иные диагностические исследования**

* **Рекомендуются** всем пациентам с предварительным диагнозом мастоцитоз прием (осмотр, консультация) врача-невролога, врача-кардиолога, врача-хирурга, врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога, врача – иммунолога, врача - аллерголога, при наличии жалоб неврологического характера, в случае развития осложнений (тромбоз воротной вены, ветвей воротной вены, селезеночной вены, верхней брыжеечной вены) для диагностики и лечения сопутствующей патологии, анафилаксии [19, 59].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с предварительным диагнозом мастоцитоз проводить дифференциальную диагностику с целью установления точного диагноза.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии**: *Дифференциальная диагностика должна проводиться с большим количеством заболеваний [19, 57, 58, 59].*

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

*Заболевания эндокринной системы: фибромиалгия, опухоли паращитовидных желез, феохромоцитома, карциноид.*

*Заболевания желудочно-кишечного тракта: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная 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 Эддисона, лентиго, хроническая буллезная болезнь детей, линейный IgA дерматоз, стафилококковая инфекция, токсидермия, буллезный пемфигоид, буллезное импетиго младенческого возраста, врожденный невус, ювенильная ксантогранулема, лейкемиды, лимфома с вовлечением кожи, нейробластома*

*Поражение кожи: Диффузные или локализованные красновато-коричневые папулы или пятна (Крапивница, Множественные невусы, Гистиоцитоз из клеток Лангерганса, Ювенильная ксантогранулема, Узловая чесотка, Атопический дерматит, Вторичный сифилис, Токсидермия, Лейкемиды); Пятна «кофе с молоком» (Множественный лентигиноз, Буллезные поражения, Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, Буллезное импетиго, Буллезный эпидермолиз, Реакция на укус членистоногих, Токсический эпидермальный некролиз, Синдром недержания пигмента, Нейрофиброматоз, Синдром Олбрайта); Единичные папулы или узелки (Врожденный невус, Ювенильная ксантогранулема, Псевдолимфома).*

## **2.6 Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.**

### **2.6.1 Прогноз**

* **Рекомендуетс**я применять стратификацию риска у пациентов с мастоцитозом для оценки ожидаемой общей выживаемости (ОВ).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** *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 [55]. Общая выживаемость различается в нозологических формах мтоцитоза. В связи с этим 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. [19].*

*Неблагоприятными прогностическими факторами при СМ являются пожилой возраст, кахексия, анемия, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, бластные клетки в пунктате костного мозга > 5 %, эозинофилия, спленомегалия, повышение активности щелочной фосфазтазы в сыворотке, неблагоприятный кариотип (моносомия 7, комплексный кариотип), выявление мутаций SRSF2, ASXL1, RUNX1, EZH2, CBL [66].*

*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. У больных мастоцитозом определяется тяжесть состояния и ожидаемая продолжительность жизни. Прогностические системы IPSM (International prognostic scoring system for mastocytosis) основываются только на клинических переменных [67].*

*Прогностическая система клиники Мейо (Mayo Alliance Prognostic System — MAPS) включает не только клинические, лабораторные параметры, но и неблагоприятные мутации в качестве независимого фактора риска [68].*

*Прогностическая система для распространенного мастоцитоза MARS (Mutation adjusted risk score for advanced mastocytosis) включает клинические, лабораторные параметры и определение неблагоприятных прогностических мутаций [69].*

### **2.6.2. Вакцинация**

* **Рекомендуетс**я проведение вакцинации от от COVID-19 всем пациентам с мастоцитозом с полным контролем симптомов, опосредоанных мастоцитозом, с целью профилактики заболеваемости или тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** *внедрение одобренных вакцин от COVID-19 (прежде всего с использованием технологии на основе мРНК) привели к нескольким сообщениям о тяжелых аллергических реакциях, включая анафилаксию [70, 71]. Крупных, контролируемых исследований по вопросам безопасности вакцинации пациентов с матоцитозом нет [72, 73].*

*Согласно консенсусу экспертов наличие мастоцитоза не является противопоказанием к вакцинации от COVID-19 у взрослых [74, 75].*

*При анализе нежелательных реакций при вакцинации до пандемии риск анафилаксии составлял от 0,65 до 1,53 случая / миллион доз. Большинство анафилактических эпизодов происходило при введении нескольких вакцин во время одного визита, частота анафилаксии 1,31 на миллион доз вакцины. Анализ случаев анафилаксии за 26-летний период в «Системе сообщений о побочных эффектах вакцин», (VAERS) в США, показал, что из 500 000 сообщений только 828 были классифицированы как анафилаксия [76].*

 *Нежелательные явления после вакцинации от COVID-19 достаточно достоверно представлены для мРНК-вакцин и составляет примерно 5 случаев из 1 000 000 доз, но как минимум в 5 раз выше заявленного для других вакцин. Обычно развиваются реакции в течение 45 минут после введения и преимущественно пострадавшие женщины с аллергическими реакциями в анамнезе. По состоянию на 10 февраля 2021 года 44,77 миллиона человек получили одну или две дозы вакцины в США. После вакцинации от COVID-19 было зарегистрировано 653 смертельных случая и 12 697 нежелательных явлений [77].*

 *Согласно информации системы VAERS по вакцинам от COVID-19: в период с 14 по 23 декабря 2020 года было введено 1893 360 первых доз вакцины Pfizer, зарегистрирован 21 случай анафилаксии (11,1 случая на миллион доз), в 71% случаев анафилаксии развивалось в течение 15 минут после введения вакцины; в период с 21 декабря 2020 г. по 10 января 2021 г. было зарегистрировано 10 случаев анафилаксии после введения 4 041396 первых доз вакцины moderna (2,5 случая на миллион введенных доз), 90% реакций произошло в течение 15 минут после вакцинации [78].*

* **Рекомендуетс**я оценка факторов риска вакцинации всем пациентам с мастоцитозом для снижения вероятности развития нежелательных явлений после вакцинации.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** *Фактором, способствующим анафилаксии при проведении вакцинации, является реакции на инсектные аллергены, лекарства и продукты питания в анамнезе [79]. При подготовке к вакцинации пациентам с мастоцитозом необходим тщательный сбор аллергологического анамнеза, включая предыдущие аллергические реакции на лекарства и средств по уходу за собой, при укусах насекомых.*

* **Рекомендуетс**я при наличии у пациента с мастоцитозом интенсивной гиперемии, эпизодов артериальной гипотензия, других неконтролируемых симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательной, желудочно-кишечного тракта, нервной системы во время запланированной вакцинация необходимо процедуру отложить до надлежащего достижения контроля симптомов [80].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

* **Рекомендуетс**я проводить вакцинацию от новой коронавирусной инфекции всем пациентам с мастоцитозом с контролируемыми симптомами в в условиях специализированных центров с прививочными кабинетами, с обученным персоналом на случай непредвиденных чрезвычайных ситуациях, осведомленности о мастоцитозе и опытом лечения анафилаксии [81].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** *кабинет вакцинации должен находиться при многопрофильном стационаре для доступности реанимационного отделения и возможности мультидисциплинарного подхода и экпертного уровня оказания медицинской помощи.*

*В перечень задач референсных центров по проблеме мастоцитоза должен включать комплекс мероприятий по предвакцинальной подготовке пациентов с мастоцитозом с разработкой индивидуального плана специфического обследования и терапевтической коррекции для достижения контроля симптомов. При отсутствии специализированных референс центров по мастоцитозу допустимо организовывать прививочные кабинеты при стационарах имеющих аллерго-иммунологическое и реанимационное отделение.*

*В кабинете вакцинации оборудование и препараты для экстренного лечение анафилактических событий должны быть легко доступны для специально обученного персонала [82], протокол экстренной помощи и контактные данные для вызова экстренных служб расположены удобно для персонала.*

*Рекомендуемое оборудование для оказания помощи при анафилактических явлениях включает: внешний дефибриллятор или автоматический внешний дефибриллятор; принадлежности для интубации - ларингоскоп, эндотрахеальные трубки; медицинский монитор (электрокардиография, сатурация, артериальное давление (неинвазивно); оборудование для подачи кислорода (поток 6-8 мл/мин 100%), маски для подачи кислорода, небулайзерный набор с кислородной маской, электроотсос, стетоскоп, ротоглоточные воздуховоды (6, 7, 8, 9,10 см), безлатексные перчатки, спиртовые тампоны, шприцы, иглы или катетеры с широким отверстием канюля (калибр 14-16).*

*Список лекарственных средств в прививочном кабинете:*

*1. Эпинефрин раствор для инъекций 0,1 % 1 мл не менее 20 ампул;*

*2. Дифенгидрамина гидрохлорид 10 мг в 1 мл воды для инъекций, не менее 10 ампул*.

* **Не рекомендуетс**я проводить вакцинацию от новой коронавирусной инфекции всем пациентам с мастоцитозом с тяжелыми аллергическими реакциями на предыдущее введение дозы любой вакцины против COVID-19, к любому из ее компонентов, включая полиэтиленгликоль и потенциально перекрестно реагирующий с ним полисорбат [83].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** *вспомогательные компоненты, входящие в состав вакцин могут быть причиной развития анафилаксии при мастоцитозе.*

*В новых мРНК-вакцинах синтетический SARS-CoV-2 мРНК, кодирующая гликопротеин шипа (S), транспортируется через оболочку, содержащую полиэтиленгликоль (ПЭГ), в клетки, где он транслируется в вирусный гликопротеин S, к которым впоследствии вырабатываются нейтрализующие антитела [84, 85].*

*ПЭГ считается признанной причиной анафилаксии [74, 75]. ПЭГ представляет собой полимер оксида этилена, который присутствует в широком спектре лекарств, косметики и пищевых добавок, [86, 87]. ПЭГ может перекрестно реагировать с полисорбатом, неионогенным поверхностно-активным веществом, присутствующем в других разработанных вакцинах против SARS-CoV-2, он широко используется в косметике, лекарствах, препаратах моноклональных антител и продуктах питания [86, 87]. Анафилаксия на ПЭГ может быть связана с активацией комплемента с высвобождением анафилатоксина, и образованием антителами против ПЭГ [86].*

*Сообщалось о случаях, вызванных вспомогательными веществами, у пациентов с предшествующей историей аллергических реакций, вызванных лекарствами, которые могут содержать ПЭГ (например, кортикостероиды), полисорбат (например, гриппозный вакцины) и трометамин (например, гадолиний - контрастное вещество, применяемое при МРТ) [88, 89].*

*Вакцины-мРНК содержат трометамин, который присутствует в контрастных веществах и других медицинских и косметических средствах и недавно был определен как причинный фактор аллергических реакций на контрастные вещества на основе гадолиния [90, 91]. Обезболивающее средство кеторолака трометамин — ненаркотический анальгетик. Это НПВС, который проявляет противовоспалительную и слабую жаропонижающую активность. Кеторолака трометамин ингибирует синтез простагландинов и является анальгетиком периферического действия.*

*Противопоказано прививать пациентов вакцинами, содержащими трометамин, если в анамнезе имеются аллергические реакции на рентгеноконтрастные препараты.*

* **Рекомендуетс**я проводить премедикацию перед вакцинацией всем пациентам с мастоцитозом.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** *для схемы премедикации вакцинации при мастоцитозе использованы клинические протоколы для пациентов с тяжелыми реакциями на контрастные вещества [92, 93]. Рекомендуется парентеральное (внутримышечное) введение антигистаминных первого поколения за 30- 60 минут до вакцинации.*

*Целесообразность назначения антигистаминных препаратов второго поколения за три дня до вакцинации или в день проведения процедуры, а также монтелукаста не доказана. Кортикостероиды не показаны из-за потенциального влияния на эффективность*

*Пациенты с мастоцитозом, планово получающие антимедиаторные препараты в том числе антигистаминные, антилейкотриеновые, кромоны, и\или омализумаб (анти-IgE терапия), могут продолжать лечение на фоне вакцинации, так как нет оснований предполагать, что эти препараты оказывают иммунодепрессивное действие или снижают эффективность вакцины, даже при длительном использовании, в течение нескольких лет.*

* **Рекомендуетс**я всем пациентам с мастоцитозом проводить премедикацию перед вакцинацией всем пациентам с мастоцитозом с предшествующей анафилаксией на вакцинацию следует пройти аллергологическое обследование для выяснения триггеров анафилаксии

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

**Комментарии:** *при наличии анафилаксии и\или других гиперэргических тяжелых реакций на укусы перепончатокрылых у пациентов с установленным диагнозом мастоцитоза или подозрением на индолентный системный мастоцитоз, необходимо предпринять дополнительное обследование у аллерголога (референс центр) [94]. Кожные пробы могут быть полезны при совместном принятие решений относительно будущей вакцинации против COVID-19 [92].*

# 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

## **3.1.Лечение кожного мастоцитоза**

### **3.1.1 Консервативное лечение**

Лечение кожных форм мастоцитоза является симптоматическим. Особое внимание уделяется щадящему режиму для больных. Важным является предотвращение воздействия триггерных факторов, информирование пациентов о симптомах заболевания, необходимости избегать веществ, вызывающих дегрануляцию тучных клеток (алкоголь, антихолинергические препараты, аспирин, НПВС, наркотические вещества), использования анестетиков, механического трения.

**3.1.1.1 Первая линия терапии**

* **Рекомендуются** всем пациентам с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) наружно [59, 95].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *эмоленты могут использоваться в форме лосьонов, кремов, мазей, моющих средств, средств для ванн. Выбор препарата и его формы осуществляется индивидуально с учетом предпочтений пациента, индивидуальных особенностей кожи, климатических условий.*

* Для уменьшения интенсивности зуда **рекомендуется** назначение антигистаминных средств системного действия всем пациентам с мастоцитозом, в зависимости от тяжести симптома зуда доза препаратов может быть увеличена до 4 раз [35, 96, 97, 98, 99]:

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *#цетиризин\*\* капли для приема внутрь 10 мг/мл, таблетки 10 мг – детям в возрасте старше 6 лет и взрослым – 10 мг перорально 1 раз в сутки, Оптимально эффективной при мастоцитозе является доза препарата цетиризин 10-20 мг в сутки.*

или

#фексофенадин таблетки – детям в возрасте старше 12 лет и взрослым – 120-180 мг перорально 1 раз в сутки.

* При выраженном зуде **рекомендуется** назначение препарата #гидроксизин\*\* таблетки начальная доза — 25 мг перорально перед сном, при необходимости доза может быть увеличена до 25 мг 3–4 раза в день [100].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:***при применении у пожилых людей доза подбирается индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний в диапазоне рекомендуемых доз.*

* Пациентам с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ **рекомендуются** глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии в качестве терапии первой линии с противозудной, противовоспалительной целью [7,101,102,103,104]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *глюкокортикостероиды (ГКС) для местного применения выбирают в зависимости от возраста пациента, степени тяжести патологического процесса, морфологии и локализации высыпаний (см. Приложение А3 Таблица 1). ЛП применяют параллельно с оптимальными эмолиентами, при длительном использовании ЛП (в сроки, превышающие указанные в инструкции по медицинскому применению ЛП) могут развиваться атрофия кожи, телеангиоэктазии, стероидные приливы, гипертрихоз и присоединение вторичной микробной/грибковой/вирусной инфекции. При отмене ГКС для местного применения и назначении соответствующей терапии (ТИК, эмолиенты и др.) 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 терапии. При локализации очагов на коже лица, шеи, интертригинозных зон рекомендуется использование ГКС для местного применения 1 класса; не следует применять ГКС для местного применения 4 класса у детей до 14 лет, а также применять фторсодержащие препараты.*

#клобетазол 0,05% крем, 0,05% мазь наносить тонким слоем на пораженные участки кожи 1-2 раза в сутки в течение 7–10 дней [105].

или

#флутиказон мазь 0,005% для наружного применения, крем 0,05% для наружного применения наносить на пораженные участки кожи 2 раза в сутки в течение 3–4 недель [106].

**3.1.1.2 Вторая линия терапии**

* При неэффективности терапии ГКС для местного применения, а также в случае стероидофобии **рекомендуется** применение [препаратов для лечения заболеваний кожи](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/kod-atc-d11ah-sredstva-dlia-lecheniia-zabolevanii-kozhi-za-iscliucheniem-kortikosteroidov.html) - топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) с противозудной, противовоспалительной целью.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

***#****пимекролимус****\*\**** *крем 1%, 2 раза в сутки наружно тонким слоем на пораженные участки на протяжении до 6 недель, поддерживающая терапия – 2 раза в неделю при необходимости [107]*

*или*

*#такролимус 0,03% мазь, 0,1% мазь 2 раза в сутки на протяжении до 6 недель [108].*

Противовоспалительная активность #такролимуса соответствует кортикостероидам слабоактивным (группа I), а #пимекролимуса — топическим кортикостероидам высокоактивным (группа III) [103, 104].

* Пациентам с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ **рекомендуются** препараты цинка с целью уменьшения зуда, явлений экссудации.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** #цинка оксид 12,5% суспензия для наружного применения, наносят на очаги поражения кожи 2 раза в сутки в течение 7 дней [20, 109].

Пациентам с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ при выраженном зуде **рекомендуется** применять блокатор Н1-гистаминовых рецепторов #диметинден гель для наружного применения 0,1% с противозудной целью 2-4 раза в день [110].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

* Пациентам с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ при рефрактерном течении, наличии зуда, стойких высыпаний, в том числе с противозудной целью **рекомендуется** назначение в течение 4-6 недель Н2-блокаторов [111].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии**:*сочетание блокаторов Н1-рецепторов и* Н2-блокаторов (#ранитидин\*\*, #фамотидин\*\*, *#циметидин*) *повышает эффективность подавления эффекта гистамина, что усиливает противозудный эффект и проявления пигментной крапивницы в случае торпидного течения.*

* Пациентам с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ в качестве терапии второй линиипри тяжелом рефрактерном течении заболевания **рекомендуется** назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов c противозудной целью[59, 112, 113].

***Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)***

**Комментарии:** *могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии.*

*#монтелукаст взрослым и детям старше 15 лет по 10 мг 1 р в сутки.*

* Пациентам с кожными проявлениями мастоцитоза/КМ в качестве терапии второй линиипри тяжелом рефрактерном течении заболевания **рекомендуется** назначение #кромоглициевой кислоты100–200 мг 4 раза/сут за 30 минут до еды и отхода ко сну [59, 114, 115, 116, 117].

***Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)***

**Комментарии:** #*кромоглициевая кислота обладает стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток, эффективность ниже, чем у антигистаминных средств системного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и кортикостероидов (местного применения), отличаются высокой безопасностью.*

* **Рекомендуется пациентам с тяжелым персистирующим течением КМ/** с кожными проявлениями мастоцитоза**, при неэффективности предыдущей терапии (антигистаминными средствами системного действия, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, наружной терапии) рассмотреть вопрос о назначении #омализумаба\*\* с целью уменьшения выраженности всех симптомов и уменьшения потребности в препаратах симптоматической терапии [**118, 119, 120**].**

***Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)***

**Комментарии:** #омализумаб\*\* - *анти IgE моноклональное антитело, может использоваться для лечения симптомов активации тучных клеток, недостаточно контролируемых проводимой терапией. Омализумаб продемонстрировал эффективность при рецидивирующей анафилаксии и кожных симптомах.*

*# Омализумаб\*\* детям старше 12 лет и взрослым в виде подкожных инъекций 1 раз в 2 или 4 недели. Доза препарата (от 75 до 600 мг) должна подбираться в соответствии с таблицей дозирования #омализумаба\*\* согласно инструкции по медицинскому применению ЛП*

### **3.1.2 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 пациенты 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 синего, каменноугольного дегтя, ароматических масел и др.).

**Рекомендуется** взрослым пациентам 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, а также с противозудной целью [121, 122, 123, 124]. 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**.**

***Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)***

**Комментарии: *п***еред назначением ПУВА-терапии с целью исключения противопоказаний рекомендуется клинико-лабораторное дообследование пациента, включающее клинический анализ крови, биохимический анализ крови (*определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глютамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубин общий, билирубин прямой, мочевина, креатинин, 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* [125, 126, 127, 128, 129].

### **3.1.3 Хирургическое лечение**

* **Рекомендовано** хирургическое удаление мастоцитомы всем пациентам с мастоцитомой [59].

***Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)***

## **Лечение системного мастоцитоза**

**Цель терапии системных мастоцитозов:** контроль симптомов болезни, предупреждение развития осложнений.Терапия при мастоцитозах должна быть индивидуализирована в зависимости от клинической формы, симптомов и объема органных поражений. Первоочередной профилактикой обострения заболевания является исключения контакта с аллергенами. В настоящее время можно выделить следующие направления лечения системных мастоцитозов [40, 57].

* симптоматическая терапия;
* циторедуктивная терапия;
* направленная (таргетная) терапия;
* аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК);
* спленэктомия.
* **Рекомендуется** проводить выбор метода лечения с учетом формы системного мастоцитоза, симптоматики, коморбидности с использованием алгоритма *(см. Приложение Б Блок схема 3).*

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *терапия при мастоцитозах должна быть индивидуализирована в зависимости от клинической формы, симптомов и объема органных поражений* *[130].*

### **3.2.1. Симптоматическая терапия**

* **Рекомендуется** проводить выбор метода симптоматического лечения с учетом формы системного мастоцитоза, симптоматики, коморбидности с использованием алгоритма (*см. Приложение Б Таблица 2)*

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Иммунотерапия ядом перепончатокрылых— эффективная и хорошо переносимая процедура, которая рекомендуется пожизненно пациенты с мастоцитозом, ассоциированным с анафилаксией на инсектные аллергены [46].**Ранние и более поздние исследования подтверждают, что специфическая иммунотерапия ядом перепочатокрылых насекомых является хорошо переносимым и эффективным лечебным воздействием у больных мастоцитозом [46].*

* **Рекомендуется** проводить иммунотерапию пациентам с мастоцитозом с анафилаксией для профилактики анафилактических реакций.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Иммунотерапия ядом перепончатокрылых— эффективная и хорошо переносимая процедура, которая рекомендуется пожизненно пациенты с мастоцитозом, ассоциированным с анафилаксией на инсектные аллергены [46].**Ранние и более поздние исследования подтверждают, что специфическая иммунотерапия ядом перепочатокрылых насекомых) является хорошо переносимым и эффективным лечебным воздействием у больных мастоцитозом [46].*

* **Рекомендуется** проводить выбор симптоматической терапии на основе ведущих клинических проявлений заболевания, признаков поражения органов и систем, возможных побочных эффектов терапии с учетом коморбидности пациента *(см. Приложение Б Таблица 1).*

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *симмптоматическая терапия направлена на купирование проявлений заболевания и неотложных состояний при мастоцитозах и направлено на снижение 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.*

*Наиболее частые симптомы и препараты, применяющиеся для их лечения перечислены в приложении Б табл. 1 [130].*

### **3.2.2 Циторедуктивная терапия**

* **Рекомендуется** Для циторедуктивной терапии при мастоцитозах могут быть использованы две группы препаратов: интерфероны и цитостатики, наиболее часто аналоги пуриновых нуклеотидов в виде кладрибина, также для циторедукции может использоваться гидроксикарбамид.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:**

*- Интерферон-альфа (ИФ-α). Интерферон может снижать дегрануляцию тучных клеток, уменьшать инфильтрацию костного мозга мастоцитами, уменьшать выраженность симптомов мастоцитозов в виде асцита, гепатоспленомегалии, цитопений и поражения кожи и остеопороза. К сожалению препараты интерферона эффективны не у всех больных. Полный ответ по системным С-признакам наблюдается только у 20-30% больных. Оптимальная доза и продолжительность терапии не установлена. Традиционно терапию препаратами ИФ-α начинают в дозе 1-3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с постепенной коррекцией до лечебной дозы, которая обычно составляет 3-5 млн МЕ подкожно 3-5 раза в неделю. К сожалению побочные эффекты препаратов ИФ-α (гриппоподобный синдром, гепатотоксичность, цитопении, депрессии, гипотиреоз, периферическая нейропатия) нередко, особенно у пожилых больных, вынуждают снижать дозу ниже оптимальной или прекращать терапию. Переносимость терапии интерферонами и частота ответов может быть улучшена при комбинации с глюкокортикоидами. Эффект терапии препаратами ИФ-α нестойкий, после ее прекращения ответ утрачивается у большинства больных [131, 132, 133].*

*- Кладрибин (2-хлородеоксиаденозин) является аналогом аденозина – пуринового нуклеотида и обладает свойством, встраиваясь в ДНК во время митоза, приводить к ее повреждению и стимуляции апоптоза. Активность кладрибина против опухолевых тучных клеток была показана в экспериментах и при клиническом использовании. Препарат применяется при СМ в виде двухчасовой инфузии в дозе 5 мг/м2 или 0,13-0,17 мг/кг в течение 5 дней от 1 до 9 одно-двухмесячных курсов (в среднем 3-4). Общая частота ответов при терапии кладрибином составляет 45%-92% в зависимости от типа СМ, медиана беспрогрессивной выживаемости 3,7 лет, при медиане общей выживаемости 8,2 года. Значимыми факторами сокращения продолжительности сохранения ответа были: проведение более 4 курсов лечения и достижение частичного ответа. Влияющими на общую выживаемость показателями были тип СМ и возраст больных на момент установления диагноза более 50 лет. Основными побочными эффектами являются миелосупрессия и инфекции. Основными показаниями к терапии кладрибином является СМ с агрессивным течением и большой опухолевой массой, а также случаи с неэффективностью и/или непереносимостью интерферонов [134, 135].*

*- Гидроксикарбамид при лечении СМ используется для миелосупрессии и не обладает каким-либо селективным эффектом в отношении тучных клеток. В исследовании, проведенном в клинике Мейо, гидроксикарбамид получали 30 больных СМ (из них 28 с СМ-АГЗ). Препарат применялся в качестве первой линии терапии у 24 пациентов. Дозы варьировали от 500 мг 1 раз в два дня до 2000 мг в сутки. Оценка ответа на терапию могла быть выполнена у 26 пациентов; снижение тяжести тромбоцитоза, лейкоцитоза и (или) гепатоспленомегалии наблюдалось у 5 пациентов с СМ-АГЗ (ЧОО = 19 %). Медиана длительности ответа составляла 31,5 месяца (диапазон: 5–50 месяцев), а основным нежелательным явлением была миелосупрессия [134].*

### **3.2.3 Направленная (таргетная) терапия**

* **Рекомендуется** использование препаратов таргетной терапии, направленных на устранение повышенной активности трансмембранного рецептора KIT, в качестве монотерапии или комплексной терапии для лечения агрессивного системного мастоцитоза, системного мастоцитоза, с клональными заболеваниями других клеточных линий, тучноклеточного лейкоза.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *ключевым моментом патогенеза при мастоцитозах является повышение активности трансмембранного рецептора KIT, в том числе в результате его мутаций. Препараты, блокирующие* *повышенную активность KIT и устраняющие повышенную пролиферацию тучных клеток, имеют большой потенциал в повышении эффективности лечения мастоцитозов. В настоящее время для лечения мастоцитозов официально зарегистрированы два таргетных препарата – мидостаурин и иматиниб. При этом иматиниб менее эффективен при наличии специфичной для мастоцитозов мутации KITD816V.*

*- Мидостаурин – препарат, целенаправленно разработанный для блокирования KIT киназы с мутациями D816V и D816Y, при мастоцитозе. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг (4 капсулы) два раза в день. Терапию препаратом следует продолжать до тех пор, пока наблюдается клиническая эффективность или до момента возникновения недопустимого токсического эффекта. При развитии побочных эффектов 3-4 степени токсичности необходимо проводить коррекцию дозы. В клиническом исследовании II фазы (CPKC412D2201) общий ответ на лечение (нормализация альбумина, увеличение гемоглобина и тромбоцитов, нормализация функции печени, веса), был получен у 60% пациентов, в том числе у 45% большой ответ полным купированием одного типа органного повреждения. Медиана общей выживаемости составила 28,7 месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости 14,1 месяца. Основными побочными эффектами, ограничивающими дозировку и продолжение применение препарата являлись: тошнота, рвота, диарея, слабость, цитопении [136]. В анализе обобщенных результатов клинических исследований мидостаурина в сравнении с историческим контролем немецкого регистра было показано, что при схожей длительности наблюдения лечение мидостаурином снижало риск смерти на 50%, по сравнению с историческими контрольными данными [137].*

*- Иматиниб - ингибитор тирозинкиназ с селективностью в отношении BCR-ABL тирозинкиназы, также способен ингибировать C-KIT, PDGFR - киназную активность. Иматиниб в экспериментальных условиях подавляет как активность KIT «дикого» типа, так и некоторых других мутаций (F522C, V560G). Однако тучные клетки с мутацией KITD816V оказались нечувствительны к воздействию иматиниба. В клинических исследованиях у больных СМ иматиниб использовался в дозе 400 мг/сут, общий ответ при его применении составил 18-36% больных с медианой продолжительности ответа 19 месяцев. При этом у KITD816V-позитивных больных ответ наблюдался гораздо реже, чем у пациентов без мутации KITD816V. В настоящее время иматиниб при мастоцитозах рекомендуется для лечения больных агрессивным мастоцитозом без мутации KITD816V или с неизвестным мутационным статусом гена KIT [134, 138].*

*- 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 [139]. Назначение препарата возможно при резистентности к другим методам терапии.

### **3.2.4 Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)**

**Рекомендуется** рассмотрение вопроса о проведении алло-ТГСК у больных с рецидивирующим / рефрактерным АСМ, ТКЛ, а также в случаях СМ-АГЗ, когда лечение АГЗ требует проведения алло-ТГСК моложе 60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний при оптимальном ответе на проводимую терапию.

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 3).**

***Комментарии:*** *Алло-ТГСК является методом лечения, который позволяет увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с системным масцитозом с агрессивным течением заболевания [140]. Рассмотрение вопроса о проведении алло-ТГСК целесообразно у больных с рецидивирующим / рефрактерным АСМ, ТКЛ, а также в случаях СМ-АГЗ [141]. В настоящее время четких рекомендаций в отношении показаний к алло-ТГСК при СМ нет. Алло-ТГСК рассматривается у пациентов с агрессивной формой СМ и тучноклеточным лейкозом моложе 60 лет при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии [59].*

*В ретроспективном исследовании проанализированы данные 57 больных СМ: СМ-АГЗ n=7 (из них 20 случаев СМ с ОМЛ ТКЛ и 7 АСМ), 12 случаев =7) [141]. Первичная оценка ответа на терапию была выполнена через 100 дней после алло-ТГСК. Ответ отмечался у 40 пациентов (70 %); у 16 (28 %) из них развилась ПР, при этом у 2 пациентов наблюдался негативный статус по мутации KITD816V. У 24 (42 %), 12 (21 %) и 5 (9 %) пациентов отмечались ЧО, стабилизация заболевания и первично рефрактерное заболевание соответственно. Первичная рефрактерность к проводимому лечению наблюдалась преимущественно у пациентов с ТКЛ. АГЗ характеризовалось более высокой чувствительностью к терапии - ПР была выявлена у всех 38 пациентов с СМ-АГЗ. ОВ 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. Исследования по выбору оптимального режима кондиционирования в настоящее время ограничены. Однако прогностические факторы низкой ОВ включали наличие ТКЛ (по сравнению с АСМ и СМ-АГЗ), немиелоаблативные протоколы кондиционирования (по сравнению с миелоаблативными режимами подготовки) и прогрессирование заболевания (по сравнению с ответом на терапию или стабилизацией заболевания). Алло-ТГСК при СМ позволяет добиться ПР и в ряде случаев продлить ОВ и беспрогрессивную выживаемость при рецидивирующем /рефрактерном течении заболевания [142].*

*Прогноз при АСМ и ТКЛ является наиболее неблагоприятным по сравнению с другими формами СМ поскольку медиана ОВ у этих пациентов составляет менее 5 лет. Lim K.H. и соавторы установили , что медиана ОВ в этой неблагоприятной группе составила 41 и 2 месяца соответственно, 3-х летняя ОВ 55% [36].*

*В настоящее время опыт применения алло-ТГСК при СМ ограничен. По результатам наиболее крупного ретроспективного исследования среди 57 пациентов с 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-х летняя ОВ составила 57% [141].*

*С учетом активной фазы заболевания и большой опухолевой массы у большинства пациентов, которые являются кандидатами для проведения алло-ТГСК, применение таргетных препаратов может рассматриваться в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК [143]. Одним из таких препаратов может являться мидостаурин, частота ответа на фоне терапии составила 69% (хороший клинический ответ у 50% и ЧО у 19%). Медиана общей выживаемости для всей когорты составила 40 месяцев, а для пациентов с ТКЛ 18,5 месяцев [143].*

*Согласно данным регистра по терапии мидостаурином, средняя длительность ответа составила 6,8 месяцев, отмечены случаи прогрессирования заболевания после отмены препарата, было рекомендовано выполнение алло-ТГСК у пациентов в период максимального ответа на терапию.*

 *Продолжаются исследования о необходимости терапии мидостаурином или других ИТК в посттрансплантационном периоде в качестве поддерживающей терапии, но потенциально препараты могут быть назначены при достижении приживления трансплантата и отсутствии признаков острой реакции трансплантат против хозяина, как было показано на примере FLT3 (+) пациентов с ОМЛ. Это направление также требует проспективных исследований.*

 *При выборе решения о показаниях к алло-ТГСК при СМ требуются не только данные о стандартных клинико-диагностических характеристиках, но и исследование мутаций высокого риска (*ASXL1*,*CBL*,*IDH1/2*,*JAK2, KRAS, MLL-PTD, NPM1, NRAS, TP53, SRSF2, SF3B1, SETBP1, U2AF1*), имеющих негативное влияние как на прогноз по заболеванию, а также с целью их мониторирования в посттрансплантационном периоде [144].*

### **3.2.5 Спленэктомия.**

* **Рекомендуется** спленэктомия с целью диагностики мастоцитозов в сложных случаях или с паллиативной целью.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *при невозможности провести дифференциальную диагностику мастоцитозов с другими заболевания с диагностической целью может быть выполнена спленэктомия [145]. Также спленэктомия у больных мастоцитозами может быть выполнена с паллиативной целью при резистентной массивной спленомегалии и синдроме гиперспленизма (анемия, тромбоцитопения), но сопряжено с высоким риском осложнений. Спленэктомия может улучшать общую выживаемость больных: медиана выживаемости больных СМ после спленэктомии составила 34 мес, без спленэктомии 26 месяцев, хотя следует отметить, что эти данные были получены до внедрения таргетной терапии [147]*.

## **3.3 Мониторинг лечения и оценка ответа на лечение**

* **Рекомендуется** проведение периодического обследования для оценки эффективности лечения и статуса заболевания.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *объем и периодичность обследования для оценки переносимости (токсичности) и ответа на терапию при мастоцитозах устанавливается индивидуально для каждого больного в зависимости от клинической формы мастоцитоза, объема поражения и проводимого лечения. При проведении циторедуктивной терапии контроль показателей крови и биохимических параметров (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, альбумин, общая триптаза и др.) следует проводить не реже 1 раза в месяц. После подбора необходимой поддерживающей дозы проведение контрольного обследования возможно 1 раз в три месяца или чаще (Приложение Г 6).*

* **Рекомендуется** проведение оценки ответа и статуса заболевания по критериям, разработанным международной группой по исследованию миелопролиферативных новообразований (IWG-MRT) (Приложение Г7).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *использование стандартизованных критериев оценки ответа на терапию позволяет стандартизовать лечение и объективизировать сравнительную оценку новых методов лечения [148, 149].*

# 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

*Основные направления реабилитации: медикаментозная терапия; оптимизация физической активности; соблюдение диеты; предупреждение стрессовых ситуаций и переутомления; борьба с вредными привычками; работа с психологом.*

* **Рекомендуется** проведение реабилитационных мероприятий для всех пациентов с мастоцитозом для уменьшения выраженности симптомов, опосредованных заболеванием [150].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *Основой реабилитации является формирование правильного образа жизни пациентов, а также диетотерапия, фармакотерапия, физиотерапия и адекватная физическая активность.* *Данные мероприятия применяются в комплексе, а их характер подбирается индивидуально для каждого пациента во всех случаях.*

*Возможные триггеры, приводящие к развитию симптомов заболевания, обширны, варьируются от пациента к пациенту и не ограничиваются иммуноглобулин Е-зависимым аллергическим реакциям. В некоторых случаях пациенты не идентифициуют триггеры. Воздействие тепла, холода или изменений температуры может вызвать внезапное появление симптомов. Яды (например, укусы перепончатокрылых, медуз, паукообразных, змей, укусы насекомых) являются хорошо известными потенциальными триггерами фатальной анафилаксии у пациентов мастоцитозом. Лекарства (например, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, некоторые анестетики), контрастные вещества и вакцины также могут вызывать симптомы. Алкоголь часто является триггером при местном, пероральном использовании, а также в потребительских товарах, таких как дезинфицирующие средства для рук и чистящие средства. Стресс — эмоциональный, экологический, психосоциальный и физический (трение, например, от одежды; вибрация, например, от автомобильных поездок) — может быть особенно тяжелым для пациентов. Крупные и малые хирургические вмешательства, а также инвазивные или радиологические процедуры (например, эндоскопия/колоноскопия, сканирование с контрастом, стоматологические вмешательства) являются примерами триггеров, требующих премедикации. Триггеры, связанные с едой, напитками и алкоголем, могут создавать дополнительные барьеры для общения. Пациенты сообщают, что даже кратковременное воздействие запахов (например, духов, химикатов, эфирных масел, пищевых ароматов) может вызвать симптомы, которые могут привести к анафилаксии. В дополнение к эффективной терапии, распознавание и предотвращение триггеров являются важными аспектами управления симптомами.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с мастоцитозом наряду с медикаментозной терапией и физической активизацией проводить немедикаментозную клинико-психологическую коррекцию, в связи с различными психологическими нарушениями: тревожностью, внутренней напряженностью, раздражительностью, склонностью к уходу в болезнь, обилием жалоб на общее состояние [150, 151].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Чтобы избежать триггеров, пациенты могут испытывать психологический стресс и социальную изоляцию, что еще больше снижает качество их жизни. Психологическая реабилитация включает разъяснительные беседы с целью формирования у пациента и его родственников адекватных представлений о болезни и путях избавления от нее и ее последствий, о необходимости соответствующего образа жизни, т. е. режима труда, отдыха и питания, некоторых привычек как факторов риска осложнений мастоцитозов. Психологическая реабилитация не менее важна, чем медикаментозная, так как у пациентов часто отмечаются страх смерти, снижение настроения, тревога, нарушение сна.*

# 5. Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с мастоцитозом

* **Рекомендуется** проводить регулярный контроль клинического статуса пациентов с оценкой симптомов опухолевой интоксикации по опроснику оценки качества жизни больных мастоцитозом, лабораторный контроль, инструментальное обследование всех пациентов с мастоцитозом для определения дальнейшей тактики ведения пациентов (Приложение Г6) [10, 14, 63].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с мастоцитозом соблюдать универсальные рекомендации по образу жизни [19, 59, 151].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *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 оптимальный вес;*
* *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.*

# 6. Организация оказания медицинской помощи

*Большинство пациентов с 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 пациентов с высоким риском осложнений (анафилаксия и др.) при проведении инвазивных манипуляций;
* Подбор индивидуальной дозировки таргетной лекарственной терапии;
* Анемический синдром при тяжелой анемии с целью гемозаместительной терапии;
* Хирургическое лечение (спленэктомия и др.);
* Осложнения от проводимой терапии;
* Коррекция терапии при развитии осложнений заболевания (асцит, кровотечение, тромбоз и др.);
* Наличие отягощающих состояние пациента сопутствующих заболеваний;
* Коррекция проводимой терапии (подбор дозировки как стандартных препаратов, так и таргетных препаратов), смена проводимого медикаментозного лечения;
* Подготовка и проведение алло - ТГСК.

**Показания для экстренной госпитализации:**

* Анафилаксия;
* Инфаркт селезенки;
* Анемический синдром, неуточненный;
* Гемолитическая анемия (гемолитический криз);
* Геморрагический синдром III-IV степени;
* Глубокая тромбоцитопения не более 20х109/л при наличии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе;
* Острый тромбоз.

**Показания к выписке пациента из стационара:**

* Установление диагноза при отсутствии показаний к терапии;
* Определена схема лечения;
* Купирование осложнений заболевания и /или терапии.

# 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

## **7.1 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 %) [152].

***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) [152]. Эта частота значительно выше, чем в общей популяции, в которой анафилаксии регистрируется с частотой 1:1,250 - 1: 18600 процедур [153].

***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 [154]. Не проводилось специальных исследований, в которых бы изучался риск развития анафилаксии при введении рентгенконтрастных веществ больным мастоцитозом. В общей популяции частота умеренных реакций при всех случаях введения рентгенконтрастных веществ составляет 0,5 - 3 %, а тяжелых реакций – 0,01 - 00,04 % [155, 156]. В 4 когортных исследования, в которые были включены в общей сложности 457 взрослых больных мастоцитозом, о реакциях на рентгенконтрастные вещества было сообщено у 3 больных (0,6 %), у 1 из них развилась анафилаксия [156, 157, 168, 159, 160]. Рентгенконтрастные вещества, содержащие йод, чаще вызывают анафилаксию, чем вещества на основе гадолиния ([гадоксетовая кислота](https://www.rlsnet.ru/atc_index_id_3705.htm), [гадобутрол](https://www.rlsnet.ru/atc_index_id_3191.htm)). Премедикация перед введением рентгенконтрастных 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 йоксаглат, 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 рентгенконтрастного вещества может спровоцировать анафилаксию.

## **7.2 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 [161]. Для сравнения риск анафилаксии в общей популяции при родах составляет 2,7 : 100,000 родов, причем все эти анафилаксии вызываются лекарственными препаратами опосредованно через иммуноглобулин Е [162].

Можно применять эпидуральную, спинальную или общую анестезию. Важное значение имеет премедикация, так как сама родовая 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 ангтигистаминных препаратов. Дозы антигистаминных препаратов и адреналина должны соответствовать массе тела и возрасту ребенка.

***Другие факторы***

Стимуляцию высвобождение 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 [152].

Таблица 9. Безопасность препаратов, применяемых в анестезиологии [163, 164, 165, 166] (см. приложение А3. Таблица 2).

## **7.3 Факторы риска развития анафилаксии при анестезиологическом пособии**

## 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 терратогенное действие для Н1-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*

Дать бензодиазепины, чтобы уменьшить беспокойство за 1-2 ч до операции.

ГКС за 12 и за 2 ч 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 ч 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 9.

- держать наготове адреналин в дозе, соответствующей массе тела больного

**После операции**

- избегать препаратов из списка в таблице 9.

- избегать физических провоцирующих стимулов

# Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
| 1. | Выполнен сбор анамнеза (в том числе семейного, профессионального, аллергологического), жалоб пациента, оценка объективного статуса пациента (геморрагический синдром, оценка состояния кожи, феномен Унны-Дарье), оценка размера селезенки и печени, наличие периферических и/или внутрибрюшных и внутригрудных лимфоузлов.  | 5 | С |
| . | Заполнен опросник оценки качества жизни больных мастоцитозом | 3 | B |
| 2. | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (с дифференциальным подсчетом клеток крови, исследованием морфологии, определением СОЭ) | 5 | С |
| 3. | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, мочевина, креатинин, мочевая кислота, ЛДГ, СРБ) | 5 | С |
| 4. | Выполнено исследование уровня триптазы крови  | 5 | С |
| 5. | Выполнено ультразвуковое исследования органов брюшной полости (определение размеров печени и селезенки, лимфатических узлов) | 5 | С |
| 6. | Получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия гребня подвздошной кости) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов  | 5 | С |
| 6. | Получение гистологического препарата вовлеченного органа (кожа) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов  | 5 | С |
|  | Молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутации *с-KIT* | 5 | C |
|  | Молекулярно-генетическое исследование крови у больных с эозинофилией на наличие мутаций *PDGFRA, PDGFRB, FIP1L1* | 5 | C |
|  | Назначена симптоматическая терапия в зависимости от ведущего клинического появления | 5 | С |
| 7. | При наличии показаний проведена циторедуктивная терапия | 5 | С |

# Список литературы

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](https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2234)

2. 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. *Leukemia Research.* 2001; 25(7): 529-536. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00041-8.

3. Valent P., Sillaber C., Bettelheim P. The growth and differentiation of mast cells. *Prog Growth Factor Res.* 1991; 3(1): 27-41.

4. 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. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2002; 128(2): 136-141. DOI:[10.1159/000059404](https://doi.org/10.1159/000059404)

5. M. Miettinen, J. Lasota. *c-KIT* (CD117): A Review on Expression in Normal and Neoplastic Tissues, and Mutations and Their Clinicopathologic Correlation. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology.* 2005; 13(3): 205-220. DOI: 10.1097/01.pai.0000173054.83414.22.

6. Kristensen T., Vestergaard H., Moller M. B. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011; 13(2): 180-8. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2010.10.004.

7. Cardet J. C., Akin C., Lee M. J. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013.; 14(15): 2033-45. DOI: 10.1517/14656566.2013.824424.

8. Metcalfe D. D. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008; 112 (4): 946-56. [DOI:org/10.1182/blood-2007-11-078097](https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-078097)

9. 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): 737-46.

10. 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): 136-43. DOI: 10.1038/leu.2015.284.

11. Puri N., Roche P. A. Mast cells possess distinct secretory granule subsets whose exocytosis is regulated by different SNARE isoforms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(7): 2580-5. [DOI.org/10.1073/pnas.0707854105](https://doi.org/10.1073/pnas.0707854105)

12. Cohen S. S., Skovbo S., Vestergaard H., et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014; 166(4): 521-8. DOI: [10.1111/bjh.12916](https://www.researchgate.net/deref/http%3A//dx.doi.org/10.1111/bjh.12916?_sg%5B0%5D=eQFJeTZ4uG0JriHAy4Cw6mj4Je4hwAW8h7oheo2TgHkcwI-q6bMI5k2oludkwtF-2dbJdXC8b1rvZVgEv8PLRWeIlg.rHrsfF0T_XzILA-UYpWdk-u2fq-0Cp1BYYM2f-gcbko7zSMmeN_igYWWhxP-UG63C6uP5jLJnur7B94TMWrDTA)

13. 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](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04575.x%22%20%5Ct%20%22_blank)

14. Briley LD, Phillips CM. Cutaneous mastocytosis: a review focusing on the pediatric population. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47(8): 757–61.

15. Лебедева Т. Ю., Федерякина О. Б., Дубенский В. В., Катунина О. Р. Мастоцитоз у детей. Тверской медицинский журнал. 2014; 1: 48-61.

16. Lange M, Niedoszytko M, Renke J et al. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 97–102. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x.

17. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34: 283–95. DOI: [10.1016/j.iac.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.003)

18. [Koga](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Koga+H&cauthor_id=20678092) H., Kokubo T, Akaishi M et al. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 542–6. DOI: [10.1111/j.1525-1470.2010.01212.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01212.x)

19. Horny HP, Metcalfe DD, Akin C, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH et al., eds. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research and Cancer (IARC); 2017:62-69.

20. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 259–70. DOI: 10.2165/11588890-000000000-00000.

21. Meni C, Bruneau J, Gorgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. Br J Dermatol. 2015;172:642;

22. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Arch Dermatol. 1963;87:146;

23. Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. Pediatr Dermatol. 2002;19:375;

24. Marrouche N, Grattan C. TMEP or not TMEP: that is the question. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 581–2. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.006.

25. Vannorsdall EJ, Collins JA, Chen QC, et al. Symptomatic response to imatinib mesylate in cutaneous mastocytosis associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Oncol.* 2013;20:349–53. DOI: 10.3747/co.20.1301.

26. Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff 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.

27. Захарцева Л. М, Шатрова 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.

28. Alvarez-Twose I., Morgado J.M., Sánchez-Muñoz L., er al. Current state of biology and diagnosis of clonal mast cell diseases in adults. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2012; 34(5): 445-460 DOI: 10.1111/j.1751-553X.2012.01427.x.

29. 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.

30. Спирина В. Г., Мащенко Ю.В. Особенности течения пигментной крапивницы у детей. *Бюллетень медицинских интернет- конференций.* 2014; 4(4): 276.

31. Nabavi NS, Nejad MH, Feli S, et al. Adult onset xanthelasmoid mastocytosis: report of a rare entity. Indian J Dermatol. 2016;61:468

32. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91:1146–59. DOI: 10.1002/ajh.24553.

33. Williams KW, Metcalfe DD, Prussin C, Carter MC, Komarow HD. Telangiectasia macularis eruptiva perstans or highly vascularized urticaria pigmentosa? J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:813-5;

34. 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.

35. Arock M., Akin C., Hermine O., Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *European Journal of Haematology.* 2015; 94( 6): 474-490.  DOI: 10.1111/ejh.12544.

36. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009; 113:5727-5736. DOI: 10.1182/blood-2009-02-205237.

37. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood.* 2013;20: 2013-3094. [DOI.org/10.1182/blood-2013-01-453183](http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-01-453183)

38. 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](https://doi.org/10.1007/s11882-014-0450-8)

39. 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): 431-8. DOI: [10.1530/endoabs.37.EP303](https://www.researchgate.net/deref/http%3A//dx.doi.org/10.1530/endoabs.37.EP303)

40. Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Горячева С. Р., и др. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев). *Терапевтический архив.* 2014; 12: 127-134. DOI: [10.17116/terarkh20148612127-134](http://dx.doi.org/10.17116/terarkh20148612127-134)

41. 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): 2266. [DOI.org/10.1371/journal.pone.0002266](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002266)

42. Пятилова П.М. Разработка диагностического алгоритма у пациентов с мастоцитозом. Диссертация на соискание звания доктор медицинских наук. 2018;

43. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. Arch Intern Med 2001; 161:15–21.

44. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy 2013; 68:1353–1361.

45. Alvarez-Twose I, Zanotti R, Gonza´lez-de-Olano D, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insectinduced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. JAllergy Clin Immunol 2014; 133:520–528.

46. Bonadonna P, Zanotti R, Muller U. Mastocytosis and insect venom allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10:347–353.

47. Gulen T., Hagglund H., Dahlen B., Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(1): 121-9. DOI: 10.1111/cea.12225.

48. Alvarez-Twose I, Matito A. Mastocytosis presenting as insect anaphylaxis: gender differences and natural history. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019 Oct;19(5):468-474. doi: 10.1097/ACI.0000000000000567. PMID: 31259747.

49. [Koenig](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koenig%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18706126) M., [More J.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Morel%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18706126), [Reynaud](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reynaud%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18706126) J., et al. An unusual cause of spontaneous bleeding in the intensive care unit – mastocytosis: a case report. [*Cases J*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2527499/)*.* 2008; 1 (100): 1-3. DOI: [10.1186/1757-1626-1-100](https://dx.doi.org/10.1186/1757-1626-1-100)

50. Carvalhosa A.B., Aouba A., Damaj G., et al. [A French National Survey on Clotting Disorders in Mastocytosis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447996) *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1414. DOI: 10.1097/MD.0000000000001414.

51. Pardanani A., Baek J. Y., Li C. Y., at al. Systemic mast cell disease without associated hematologic disorder: a combined retrospective and prospective study. *Mayo Clin Proc.* 2002. 77(11): 1169-75. [DOI:ORG/10.4065/77.11.1169](http://dx.doi.org/10.4065/77.11.1169)

52. Kovalszki A., Weller P. F. Eosinophilia in mast cell disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 357-64. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.013.

53. Travis W. D., Li C. Y., Bergstralh E. J., et al. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore).* 1988; 67(6.): 345-68.

54. Pardanani A., Brockman S. R., Paternoster S. F., et al. FIP1L1-PDGFRA fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood.* 2004; 104(10): 3038-45. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0787.

55. Pardanani A., Ketterling R. P., Brockman S. R., et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRA fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood.* 2003; 102(9): 3093-6. DOI: [10.17116/terarkh2015871289-95](https://www.researchgate.net/deref/http%3A//dx.doi.org/10.17116/terarkh2015871289-95)

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): 869-77.

57. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., и др. [Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46492800). [Гематология и трансфузиология](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=46492791). 2021. 66 (2): 280-311.

58. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. Литтерра. Санкт-Петербург. 2016. 298 с.

59. Gotlib J., Gerds A.T., Bose P., et al. Systemic Mastocytosis [NCCN Guidelines](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf) Version 3.2021 NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16(12): 1500–1537. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0088;

60. Akin C, Krishenbaum AS, Semere T, et al. Analysis of the surface expression of c-kit and occurrence of the c-kit Asp816Val activating mutation in T cells, B cells, and myelomonocytic cells in patients with mastocytosis. Exp Hematol. 2000;28:140;

61. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. Leuk Res 2001;25:519-28;

62. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest 2007;37:435-53

63. 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;57:604-608. DOI: 10.1136/jcp.2003.014860.

64. Horny HP, Valent P. Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127: 115-117. DOI: 10.1016/s0145-2126(01)00021-2.

65. Akin C. Molecular diagnosis of mast cell disorders: a paper from the 2005 William Beaumont Hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2006;8:412-419. DOI: 10.2353/jmoldx.2006.060022.

66. [Jawhar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jawhar+M&cauthor_id=27416984) M[,](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416984/#affiliation-1) [Schwaab](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Schwaab+J&cauthor_id=27416984) J, [Hausmann](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hausmann+D&cauthor_id=27416984) 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.

67.  [Sperr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sperr%20WR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31676322) W. R., [Kundi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kundi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31676322) M., [Alvarez-Twose](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alvarez-Twose%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31676322) I., et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. [*Lancet Haematol.* 2019; 6(12): 638–649.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=31676322) DOI: [10.1016/S2352-3026(19)30166-8](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026%2819%2930166-8)

68. Pardanani A., Shah S., Mannelli F., et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv.* 2018;2:2964-2972. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018026245](https://www.researchgate.net/deref/http%3A//dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026245)

69. [Jawhar](https://ascopubs.org/author/Jawhar%2C%2BMohamad)M., [Schwaab](https://ascopubs.org/author/Schwaab%2C%2BJuliana) J., [Álvarez-Twose](https://ascopubs.org/author/%C3%81lvarez-Twose%2C%2BIv%C3%A1n) I., et al. Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37( 31): 2846-2856. DOI: 10.1200/JCO.19.00640

70. U.S. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine [FDA briefing document]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; 2020.

71. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA 2021;325:1101.

72. Rama T, Moreira A, Castells M. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2021;147:877-8.

73. Azenha Rama T, Álvarez-Twose I. Delving into COVID-19 vaccination-induced anaphylaxis: are mRNA vaccines safe in mast cell disorders? J Investig Allergol Clin Immunol 2021;31:193-5.

74. Kaakati R, Khokhar D, Akin C. Safety of COVID-19 vaccination in patients with mastocytosis and monoclonal mast cell activation syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Aug;9(8):3198-3199. doi: 10.1016/j.jaip.2021.05.010. Epub 2021 May 24. PMID: 34033981; PMCID: PMC8141687.

75. Bonadonna P, Brockow K, Niedoszytko M, Elberink HO, Akin C, Nedoszytko B, Butterfield JH, Alvarez-Twose I, Sotlar K, Schwaab J, Jawhar M, Castells M, Sperr WR, Hermine O, Gotlib J, Zanotti R, Reiter A, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Schwartz LB, Horny HP, Radia D, Triggiani M, Sabato V, Carter MC, Siebenhaar F, Orfao A, Grattan C, Metcalfe DD, Arock M, Gulen T, Hartmann K, Valent P. COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2139-2144. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.041. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33831618; PMCID: PMC8019658.

76. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M, Rabin R, Vieths S, Agache I, Akdis M, Barber D, Breiteneder H, Chinthrajah S, Chivato T, Collins W, Eiwegger T, Fast K, Fokkens W, O'Hehir RE, Ollert M, O'Mahony L, Palomares O, Pfaar O, Riggioni C, Shamji MH, Sokolowska M, Jose Torres M, Traidl-Hoffmann C, van Zelm M, Wang Y, Zhang L, Akdis CA, Nadeau KC. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. Allergy. 2021 Jun;76(6):1640-1660. doi: 10.1111/all.14840. Epub 2021 Jun 4. PMID: 33811364; PMCID: PMC8251022.

77. Views TD-CsHDNa. 653 Deaths +12,044 Other Injuries Reported Following COVID Vaccine, Latest CDC Data Show; 2021. https:// childrenshealthdefense.org/defender/vaers-injuries-covid-vacci ne-cdc-data/. Accessed March 8, 2021.

78. Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9:1423–1437.

79. Nath P, Adams K, Schapira R, Edwards K. Imported fire ant hypersensitivity and mastocytosis: a case series of successful venom immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122:541–542.

80. Parente R, Pucino V, Magliacane D, Petraroli A, Loffredo S, Marone G, et al. Evaluation of vaccination safety in children with mastocytosis. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:93-5.

81. Zanoni G, Zanotti R, Schena D, Sabbadini C, Opri R, Bonadonna P. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. Clin Exp Allergy 2017;47:593-6.

82. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115:341-84.

83. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet J-C, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:628-40.

84. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-15.

85. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021;384(5):403-16.

86. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARSCoV-2 Vaccines. N Engl J Med. [published online ahead of print December 30, 2020]. <https://doi.org/10.1056/> NEJMra2035343

87. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Jr., Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;S2213- 2198(20)31411-2.

88. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA 2021;325(8):780-81.

89. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine—United States, December 21, 2020–January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70

90. Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, Foggitt A, Bidder T, Harvey J, et al. Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(3):1086-7.

91. Caballero ML, Quirce S. Immediate Hypersensitivity Reactions Caused by Drug Excipients: A Literature Review. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;30(2):86-100.

92. Torres M, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity [published online ahead of print November 10, 2020]. Allergy. https://doi.org/10.1111/all.14656.

93. Lee S-Y, Yang MS, Choi Y-H, Park CM, Park H-W, Cho SH, et al. Stratified premedication strategy for the prevention of contrast media hypersensitivity in high-risk patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118:339-344.e1.

94. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9: 1423-37.

95. Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. Ann Hematol. 2002;81:677-690

96. Siebenhaar, F, Förtsch, A, Krause, K, Weller, K, Metz, M, Magerl, M, Martus, P, Church, MK, Maurer, M. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy 2013; 68: 949– 952;

97. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C, et al. Treatment strategies in mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:433–47;

98. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. J Allergy Clin Immunol 2009;123(3):672–9;

99. Weller K, Ziege C, Staubach P, et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients’ perspective of effectiveness and side effects– a retrospective survey study. PloS One 2011;6(9):e23931

100. Kettelhut, B., Berkebile, C., Bradley, D., Metcalfe, D. (1989). A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of ketotifen versus hydroxyzine in the treatment of pediatric mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology, 83(5), 866–870.*doi:10.1016/0091-6749(89)90097-3

101. Patrizi A, Tabanelli M, Neri I, et al. Topical corticosteroids versus “wait and see” in the management of solitary mastocytoma in pediatric patients: a long-term follow-up. Dermatol Ther. 2015;28(2):57–61. DOI: 10.1111/dth.12186

102. Tuxen AJ, Orchard D. Solitary mastocytoma occurring at a site of trauma. Australas J Dermatol. 2009;50(2):133–135.doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00526.x

103. 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: 35–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.

104. D’Arena G, Vita G, Musto P. Darier sign and cutaneous involvement in mastocytosis. Br J Haematol 2014; 167: 440.;

105. Hartmann, K., Siebenhaar, F., Belloni, B., Brockow, K., Eben, R., Hartmann, B., Ruëff, F., Schoepke, N., Staubach, P., Weber, A. and Maurer, M. Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. British Journal of Dermatology. 2010 162: 185-190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09434.x>

106. Heide R, de Waard-van der Spek F, B, den Hollander J, C, Tank B, Oranje A, P: Efficacy of 25% Diluted Fluticasone Propionate 0.05% Cream as Wet-Wrap Treatment in Cutaneous Mastocytosis. Dermatology 2007;214:333-335. doi: 10.1159/000100885

107. Mashiah J, et al. Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. Clin Exp Dermatol 2018; 43: 559-65

108. Sukesh MS, Dandale A, Dhurat R, Sarkate A, Ghate S. Case report: Solitary mastocytoma treated successfully with topical tacrolimus. F1000Res 2014;3:181

109. Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 2012;26(6):1143-68;

110. Siebenhaar, F., Akin, C., Bindslev-Jensen, C., Maurer, M., Broesby-Olsen, S. Treatment Strategies in Mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America. 2014. 34(2), 433–447.*doi:10.1016/j.iac.2014.01.012

111. Gasior-Chrzan B, Falk ES. Systemic mastocytosis treated with histamine H1 and H2 receptor antagonists. Dermatology 1992;184(2):149-52

112. Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. N Engl J Med 2004;350(7):735-6;

113. Turner PJ, Kemp AS, Rogers M, et al. Refractory symptoms successfully treated with leukotriene inhibition in a child with systemic mastocytosis. Pediatr Dermatol 2012;29(2):222-3;

114. Edwards AM, Capkova S. Oral and topical sodium cromoglicate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis in an infant. BMJ Case Rep 2011. http://dx. doi.org/10.1136/bcr.02.2011.3910. Accessed June 29, 2011;

115. Czarnetzki BM, Behrendt H. Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral disodium cromoglycate. Br J Dermatol 1981;105(5):563-7;

116. Lindskov R, Lange Wantzin G, Knudsen L, et al. Urticaria pigmentosa treated with oral disodium cromoglycate. Dermatologica 1984;169(1):49-52;

117. Welch EA, Alper JC, Bogaars H, et al. Treatment of bullous mastocytosis with disodium cromoglycate. J Am Acad Dermatol 1983;9(3):349-53

118. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, et al. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: efficacy and safety observations. Allergy 2018;73:230–238;

119. Siebenhaar F, Kuhn W, Zuberbier T, et al. Successful treatment of cutaneous mastocytosis and Meniere disease with anti-IgE therapy. J Allergy Clin Immunol 2007;120(1):213-15;

120. Jendoubi, F., Gaudenzio, N., Gallini, A., Negretto, M., Paul, C., Bulai Livideanu, C. (2020). *Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: a systematic review. Clinical & Experimental Allergy.*doi:10.1111/cea.13592

121. 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: 238–246. DOI: 10.1002/14651858.CD009481.pub2.

122. Sotiriou E, Apalla Z, Ioannides D. Telangiectasia macularis eruptive perstans successfully treated with PUVA therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 46–47.  DOI: [10.1111/j.1600-0781.2009.00480.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2009.00480.x)

123. 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*. 57: e59-e64. DOI:10.1111/ijd.14103

124. Short-and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. Dermatology 195:35–39 125

125. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, et al. Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. Anesthesiology. 2014;120:753–9.;

126. Christophers E, Honigsmann H, Wolff K, Langner A (1978) PUVA-treatment of urticaria pigmentosa. Br J Dermatol 98:701–702 126;

127. Czarnetzki BM, Rosenbach T, Kolde G, Frosch PJ (1985) Phototherapy of urticaria pigmentosa: clinical response and changes of cutaneous reactivity, histamine and chemotactic leukotrienes. Arch Dermatol Res 277:105–113;

128. Kolde G, Frosch PJ, Czarnetzki BM (1984) Response of cutaneous mast cells to PUVA in patients with urticaria pigmentosa: histomorphometric, ultrastructural, and biochemical investigations. J Invest Dermatol 83:175–178 128;

129. Smith ML, Orton PW, Chu H, Weston WL (1990) Photochemotherapy of dominant, diffuse, cutaneous mastocytosis. Pediatr Dermatol 7:251–255 129

130. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. American Journal of Hematology. – 2015. – Vol. 90, №3. – P. 250-262

131. Hennessy B., Giles F., Cortes J. et al.Management of patients with systemic mastocytosis: Review of M. D. Anderson cancer center experience. Am J Hematol. – 2004. – Vol. 77, №. – P. 209-214.

132. 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;28:249-257. DOI: 10.1016/s0145-2126(03)00259-5.

133. 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 (Paris). – 2004. – Vol. 52, №. – P. 294-299

134. Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H., et al. 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;84:790-794. doi: 10.1002/ajh.21561.

135. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis / S. Barete, O. Lortholary, G. Damaj et al. // Blood. – 2015. – Vol. 126, №8. – P. 1009-1116

136. 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; 374:2530-2541. DOI: 10.1056/NEJMoa1513098

137. A. Reiter et al. Pooled survival analysis of midostaurin clinical study data (D2201 + A2213) in patients with advanced systemic mastocytosis (ADVSM) compared with historical controls. EHA Library. – 2017. –. – P. S788

138. Pagano L., Valentini C.G., Caira M. et al. Advanced mast cell disease: An Italian hematological multicenter experience /. // Int J Hematol. – 2008. – Vol. 88, №. – P. 483–488.

139. [Gotlib](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gotlib+J&cauthor_id=31350306) J., [Baird](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Baird+JH&cauthor_id=31350306) J. H., [George](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=George+TI&cauthor_id=31350306) 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.

140. Ustun C., Gotlib J., Popat U., et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1348-1356. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.04.018.

141. Ustun C., Reiter A., Scott B.L., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clinical Oncol.* 2014;32: 3264-3274. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.2018.

142. Pardanani. A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *American journal of Hematology.* 2019; 94(3): 363-377 DOI: 10.1002/ajh.25371.

143. [DeAngelo D.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=DeAngelo%20DJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28744009)., [George T.I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=George%20TI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28744009)., [Linder A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Linder%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28744009)., et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. [*Leukemia*.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28744009?dopt=Abstract) 2018;32(2):470-478. DOI: 10.1038/leu.2017.234.

144. Hagglund H., Yavuz A.S., Dreimane A. et al Graft –versus-mastocytosis effect after donor lymphocyte infusion: Proof of principle, Hematology 2020

145. [Wimazal F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wimazal%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15160946)., [Schwarzmeier J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schwarzmeier%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15160946)., [Sotlar K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sotlar%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15160946)., et al. Splenic mastocytosis: report of two cases and detection of the transforming somatic C-KIT mutation D816V. [*Leuk Lymphoma.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160946) 2004;45(4):723-9. DOI: 10.1080/1042819032000140979.

146. [Wimazal F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wimazal%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15160946)., [Schwarzmeier J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schwarzmeier%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15160946)., [Sotlar K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sotlar%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15160946)., et al. Splenic mastocytosis: report of two cases and detection of the transforming somatic C-KIT mutation D816V. [*Leuk Lymphoma.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160946) 2004;45(4):723-9. DOI: 10.1080/1042819032000140979.

147. [Friedman B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Friedman%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2404352)., [Darling G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Darling%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2404352)., [Norton J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Norton%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2404352)., et al. Splenectomy in the management of systemic mast cell disease. [*Surgery*.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2404352) 1990; 107(1):94-100.

148. 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; 121:2393-2401. DOI: [10.1182/blood-2013-03-488098](https://www.researchgate.net/deref/http%3A//dx.doi.org/10.1182/blood-2013-03-488098)

149. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\_applications/docs/ctcae\_v5\_quick\_reference\_5x7.pdf. Accessed 31 Dec 2021](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.%20Accessed%2031%20Dec%202021)

150. Jennings SV, Slee VM, Finnerty CC, Hempstead JB, Bowman AS. [Symptoms of mast cell activation: The patient perspective.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271184/) *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(4):407-409. doi: 10.1016/j.anai.2021.07.004.

151. Методичка для пациентов

152. Matito A., Morgado J.M., Sanchez-Lopez 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;167:47–56. DOI: 10.1159/000436969.

153. Mertes P.M., Volcheck G.W., Garvey L.H., et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med*. 2016;45:758 –767. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.024

154. Palmiere C., Reggiani Bonetti L. Risk factors in fatal cases of anaphylaxis due to contrast media: a forensic evaluation. Int Arch Allergy Immunol. 2014;164:280–8. DOI: 10.1159/000366204

155. Thong B., Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011;71:684–700. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x.

156. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. Biomed Res Int. 2014;2014:741018. DOI: 10.1155/2014/741018.

157. Brockow K., Jofer C., Behrendt H., et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. Allergy. 2008;63:226–32. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x)

158. Gonzalez de Olano D., de la Hoz Caballer B., Nunez Lopez 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;37:1547–55. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x.

159. Gülen T., Hagglund H., Dahlen B., et al. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosisda single-centre experience. Clin Exp Allergy. 2014;44:121–9. DOI: 10.1111/cea.12225.

160. 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.org/10.1016/j.ejim.2016.01.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.01.005)

161. 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):104–11. DOI:10.1159/000321954.

162. Simons F., Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:597–606.

163. Ulbrich F., Engelstädter H., Wittau N., et al. Anaesthetic management of emergency caesarean section in a parturient with systemic mastocytosis. Int J Obstet Anesth. 2013;22(3):243–6. DOI:10.1016/j.ijoa.2013.03.011.

164. Konrad F.M., Schroeder T.H. Anaesthesia in patients with mastocytosis. Acta Anaesth Scand. 2009;53(2):270–1. DOI:10.1111/j.1399-6576.2008.01780.x.

165. Hermans M.A.W., Arends N.J.T., Wijk R.G. Van, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis An update. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(4):304–9. DOI:10.1016/j.anai.2017.07.022.

166. Unterbuchner C., Hierl M., Seyfried T. Anaesthesia and orphan disease. Eur J Anaesthesiol. 2017;34:176–8. DOI: [10.1097/EJA.0000000000000258](https://www.researchgate.net/deref/http%3A//dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000258)

# Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, член Национального гематологического общества.
2. Суборцева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ
3. Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии ИПК ФМБА РФ, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
4. Шуваев Василий Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий клинико – диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург)
5. Морозова Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для взрослых НИИ ДОГ и Т им.Р.М.Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения России
6. 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 России
7. Артемьева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов.
8. Львов Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов.
9. 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 России
10. Виноградова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая Московским гематологическим центром **ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы,** профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова
11. Галстян Геннадий Мартинович,доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России
12. Гилязитдинова Елена Александровна, врач - гематолог отделения стандартизации методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России
13. Двирнык Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России
14. 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 Москвы», исполнительный директор Национального альянса дерматовенерологов и косметологов.
15. Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, начальник клинико – диагностического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России
16. Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России
17. Ломаиа Елза Галактионовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО клинической онкологии Института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения России
18. Лукина Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России
19. Мартынкевич Ирина Степановна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Санкт-Петербург
20. 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
21. Потекаев Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России и Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», президент Национального альянса дерматовенерологов и косметологов.
22. Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России
23. Фомина Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии, Главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог ДЗМ.
24. Фриго Наталия Владиславовна, доктор медицинских наук, заместитель директора по науке ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов.
25. Шатохина Евгения Афанасьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; врач дерматовенеролог клинического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи – гематологи
2. Врачи – онкологи
3. Врачи – терапевты
4. Врачи – неврологи
5. Врачи – кардиологи
6. Врач-акушер-гинеколог
7. Врач – иммунолог
8. Врач - дерматолог

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** |  **Расшифровка**  |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

|  |  |
| --- | --- |
| **УУР** | **Расшифровка** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)  |
| B | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)  |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

# **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Таблица 1. Классификация глюкокортикостероидных местного применения.

|  |  |
| --- | --- |
| **Международное название ГКС для местного применения** | **Концентрация** |
| *Класс 1 (слабой активности)* |
| Гидрокортизон\*\* | 0,5%, 1% |
| Гидрокортизона ацетат | 0,5%, 1% |
| *Класс 2 (умеренной активности)* |
| Алклометазон | 0,05% |
| Преднизолон\*\* | 0,5% |
| Флуоцинолон  | 0,025% |
| Триамцинолон | 0,025% |
| *Класс 3 (сильной активности)* |
| Гидрокортизона бутират | 0,1% |
| Бетаметазон\*\* | 0,05%, 0,1% |
| Метилпреднизолон | 0,1% |
| Мометазон\*\* | 0,1% |
| Триамцинолон | 0,1% |
| Флутиказон | 0,005%, 0,05% |
| *Класс 4 (очень активные)* |
| Клобетазол | 0,05% |

Таблица 2. Безопасность препаратов, применяемых в анестезиологии.

|  |  |
| --- | --- |
| Группы препаратов | Безопасность препаратов  |
| Безопасные | Опасные | Неясно |
| Агонисты альфа адренорецептров | Клонидин | - | - |
| Анальгетики | Фентанил | Морфин |  |
| Алфентанил | Метамизол (анальгин) |  |
| Суфентанил | Кодеин |  |
| Ремифентанил | Трамадол |  |
| Парацетамол | НПВС |  |
| Антибиотики | Эритромицин | Пенициллин |  |
|  |  | Ванкомицин |  |
|  | ПОлимиксин В |  |
| Антихолинэргетики | - | Атропин |  |
| Гипотензивные | Урапидил | Бета-блокаторы |  |
| Дегидралазин |  |  |
| Нитроглицерин |  |  |
| Бензодиазепины | Мидазолам |  |  |
| Флунитразепам (рогипнол) |  |  |
| Катехоламины | Адреналин |  |  |
| Норадреналин |  |  |
| Гипнотики | Пропофол | Тиопентал |  |
| Кетамин |  |  |
| Локальные анестетики | Амидные локальные анестетики ([лидокаин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B8%D0%BD), тримекаин, мепивакаин,[ультракаин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%BB%D1%8C%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B8%D0%BD), ропивакаин | Эфирные локальные анестетики ([прокаин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B8%D0%BD), новокаин, дикаин, анестезин), бупивакаин |  |
| Соли металлов | натрия хлорид, магния сульфат |  |  |
| Мышечные релаксанты и их антагонисты | Векурония бромид (норкурон), панкурония бромид (павулон), цисатракуриум (нимбекс) | Сукцинилхолин (листенон, дитилин), мивакурия хорид (мивакрон), атракуриум (тракриум) | Рокурония бромид (рокуроний), сугаммедекс |
| Токолитики | Фенотерол (беротек) |  |  |
| Утеротоники |  |  | Окситоцин, простагландины, метилэргометрин |
| Ингаляционные анестетики | Изофлуран, севофлуран, дисфлуран |  |  |
| Растворы | Компоненты плазмы, альбумин, желатин |  | Гидроксиэтилкрахмал |
| Антисептики | Хлоргексидин, повидон-йод |  |  |

# Приложение Б. Алгоритмы действий врача

**Блок-схема 1.** Алгоритм диагностики мастоцитозов.



**Блок-схема 2.** Алгоритм **лечения кожного мастоцитоза**

Диагностика

**Основной критерий**

Типичные высыпания, симптом Дарье

**Малый критерий**

Повышенное количество тучных клеток в биоптатах пораженной кожи

мутация KIT в тканях пораженной кожи

Исключен ли Системный Мастоцитоз?

 Да Нет

Наружная терапия

Лечение СМ

Эффективна ли терапия?

 Да Нет

Диспансерное наблюдение

Н1-блокаторы

(увеличение дозы до 4 раз при неэффективности)

Эффективна ли терапия?

 Да Нет

Продолжение терапии

Добавить Н2-блокаторы,

антагонисты лейкотриенов, натрия кромогликат

Эффективна ли терапия?

 Да Нет

ПУВА-терапия

 Да Нет

Эффективна ли терапия?

Омализумаб

**Блок-схема 3.** Алгоритм терапии СМ



Таблица 1. Выбор тактики лечения СМ.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ИСМ / ТСМ** | **АСМ** | **СМ-АГЗ** |
| Избегать факторов, провоцирующих дегрануляцию ТК *(например, наркотических лекарственных средств, контрастных веществ, анестетиков)* |
| 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)*Остеопороз / остеопения *(оценка минеральной плотности кости; применение препаратов кальция и витамина D, бисфосфонатов, деносумаба, ИНФ-α, вертебропластики / кифопластики)* | Мидостаурин или кладрибин *(кладрибин предпочтительнее в случаях, когда показано быстрое снижение нагрузки ТК; мидостаурин как поддерживающая терапия после алло-ТГСК)*Иматиниб*(эозинофилия с PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1 или при отсутствии KITD816V или с неизвестным мутационным статусом)*Интерферон-α*(переносимость пегилированных форм лучше, в сочетании с преднизоном или без него)*Алло- ТГСК*(рефрактерное / рецидивирующее заболевание)* | Оценка клинических, гистологических и молекулярных данных для определения заболевания (СМ или АГЗ), которое требует немедленного леченияПри 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 аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток при ОМЛ с симптоматическим лечением СМ по показаниям)*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)*Прогрессирование заболевания *(провести рестадирование с целью определения преобладающего компонента прогрессирования (СМ или АГЗ); применять резервную терапию, включая алло-ТГСК по показаниям.* |

Таблица 2. Симптоматическая терапия при мастоцитозах.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптомы | Линия терапии | Группа лекарственных препаратов | Лекарственный препарат, дозы | Наиболее частые побочные эффекты  |
| Кожный зуд, эритема | Первая линия | H1-антагонисты | Цетиризин 5-10 мг/сутФексофенадин 120-180 мг/сутГидроксизин 100 мг/сут | Головная боль, сомноленция, головокружение, астения, ксеростомия, антихолинергическое действие;с предосторожностью: пожилой возраст, глаукома, гипертензия, астма |
| Вторая линия | Антагонисты лейкотриенов | Монтелукаст 10 мг/сутЗафирлукаст 40 мг/сут | Головная больс предосторожностью: нарушение функции печени, психоневрологическая патология  |
| Третья линия | Нестероидные противовоспалительные препараты | Ацетилсалициловая кислота 160-1000 мг/сут | Желудочно-кишечное кровотечение, язвенная болезнь, анафилактические реакции; с предосторожностью: гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, острые респираторные вирусные инфекции, нарушение функции печени или почек, геморратические диатезы |
| Псорален с ультрафиолетовым облучением (PUVA-терапия) |  | Тошнота, кожный зуд, эритема, повышение риска непигментных новообразований кожи;противопоказания: беременность, пигментная ксеростомия, красная волчанка |
| Абдоминальные боли, спазмы, диарея, изжога, тошнота, рвота | Первая линия | H2-антагонисты | Фамотидин 40 мг/сутРанитидин 300 мг/сут Циметидин 800 мг/сут | Головная боль, боли в животе, головокружение, запоры, диарея, гинекомастия |
| Вторая линия | Ингибиторы протонной помпы | Омепразол 20 мг/сутПантопразол 40 мг/сутРабепразол 20 мг/сут | Головная боль, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, вздутие |
| Третья линия | Натрия кромогликат | Натрия кромогликат 400-800 мг/сут | Дисгезия, кашель, осмотическая диарея |
| Четвертая линия | Глюкокортикоиды | Преднизолон в стартовой дозе 0,5-1 мг/кг/сут с коррекцией в зависимости от ответа и переносимости | Синдром Иценко-Кушинга, гипергликемия, гипертензия, инфекционные осложнения, остеопения, психотические расстройства |
| Головная боль, когнитивные расстройства, депрессия | Первая линия | H1-антагонисты | Цетиризин 5-10 мг/сутФексофенадин 120-180 мг/сутГидроксизин 100 мг/сут | Головная боль, сомноленция, головокружение, астения, ксеростомия, антихолинергическое действие;с предосторожностью: пожилой возраст, глаукома, гипертензия, астма |
| H2-антагонисты | Фамотидин 40 мг/сутРанитидин 300 мг/сут Циметидин 800 мг/сут | Головная боль, боли в животе, головокружение, запоры, диарея, гинекомастия |
| Вторая линия | Натрия кромогликат | Натрия кромогликат 400-800 мг/сут | Дисгезия, кашель, осмотическая диарея |
| Периодическая гипотензия | Первая линия | Адреномиметики | Эпинефрин 0,25-0,75 мг подкожно, при необходимости до 5 мг/сут | Гипертензия, тахикардия, аритмии, боли в области сердца;противопоказания: Гипертония, выраженный атеросклероз, аневризма, тиреотоксикоз, сахарный диабет, закрытоугольная глаукома, беременность |
| Вторая линия | H1-антагонисты | Цетиризин 5-10 мг/сутФексофенадин 120-180 мг/сутГидроксизин 100 мг/сут | Головная боль, сомноленция, головокружение, астения, ксеростомия, антихолинергическое действие;с предосторожностью: пожилой возраст, глаукома, гипертензия, астма |
| H2-антагонисты | Фамотидин 40 мг/сутРанитидин 300 мг/сут Циметидин 800 мг/сут | Головная боль, боли в животе, головокружение, запоры, диарея, гинекомастия |
| Третья линия | Глюкокортикоиды | Преднизолон в стартовой дозе 0,5-1 мг/кг/сут с коррекцией в зависимости от ответа и переносимости | Синдром Иценко-Кушинга, гипергликемия, гипертензия, инфекционные осложнения, остеопения, психотические расстройства |
| Четвертая линия | Циторедуктивная терапия (интерферон-α или кладрибин) | Описание в тексте | Описание в тексте |
| Остеопороз | Первая линия | Бисфосфонаты | Памидроновая кислота 90 мг каждые 4 неделиРизендронат 35 мг еженедельноАлендронат 70 мг еженедельноЗоледроновая кислота 4 мг каждые 4 недели | Гриппоподобный синдром, абдоминальные боли, тошнота, рвота, диарея, астения, гипокальциемия, сыпь, боль в мышцах и костях, головная боль, остеонекроз челюсти, нефротоксичность;с предосторожностью: болезни пищевода или желудка (пероральные бисфосфонаты), болезни почек, пародонтоз, лечение у стоматолога |
| Вторая линия | Интерфероны | Интерферон-α начальная доза 1-3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю; лечебная доза: 3-5 млн МЕ подкожно 3-5 раза в неделю | Гриппоподобный синдром, нарушение функции печени, гипотиреоз, депрессия; пегилирированные интерфероны отличаются более хорошей переносимостью |
| Третья линия | Аналоги пуриновых нуклеотидов | Кладрибин 5 мг/м2 5 дней каждые 4-8 недель | Миелосупрессия, иммуносупрессия |

# Приложение В. Информация для пациента

Диагноз мастоцитоз устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (соответствующие изменения периферической крови, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга, молекулярно–генетические маркеры, или другие признаки клональных изменений гемопоэза), также важным является исключение других заболеваний как причины изменений системы крови.

Целью терапии мастоцитоза в настоящее время является сдерживание прогрессирования заболевания, купирование его симптомов и улучшение качества жизни пациентов.

Пациенты с мастоцитозом нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у врача-гематолога в течение всей жизни. Частота наблюдения варьируется от 1 – до 3-4 раз в год.

Терапия основана на применении симптоматического лечения и циторедуктивной терапии (при наличии показаний).

Соблюдение рекомендаций врача, высокая комплаентность терапии позволяет контролировать заболевание, предупреждать развитие осложнений. Лечение пациентов с мастоцитозом может осуществляться только под наблюдением врача-гематолога с мониторингом его результатов в соответствии со стандартными критериями оценки ответов.

# Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

## **Приложение Г1****. Прогностическая система IPSM (International prognostic scoring system for mastocytosis) для индолентного системного мастоцитоза.**

|  |  |
| --- | --- |
| Критерий | Баллы |
| Возраст ≥ 60 лет | 1 |
| ЩФ ≥ 100 Ед/л | 1 |
| Группы риска:* Низкий риск – 0 баллов
* Промежуточный-1 риск – 1 балл
* Промежуточный-2 риск – 2 балла
 |

## **Приложение Г2. Прогностическая система IPSM (International prognostic scoring system for mastocytosis) для распространенного системного мастоцитоза.**

|  |  |
| --- | --- |
| Критерий | Баллы |
| Возраст ≥ 60 лет | 1 |
| Триптаза ≥ 125 нг/мл | 1 |
| Лейкоциты ≥ 16 х109/л | 1 |
| Гемоглобин ≤ 110 г/л | 1 |
| Тромбоциты ≤ 100 х109/л | 1 |
| Вовлечение кожи | -1 |
| Группы риска:* Продвинутый СМ 1 (0 баллов)
* Продвинутый СМ 2 (1 балл)
* Продвинутый СМ 3 (2-3 балла)
* Продвинутый СМ 4 (4 – 5 баллов)
 |

## **Приложение Г3. Прогностическая система клиники Мейо.**

|  |  |
| --- | --- |
| Критерий | Баллы |
| Возраст > 60 лет | 1 |
| Распространенный СМ по сравнению с ИСМ / ТСМ | 2 |
| Тромбоциты < 150 х109/л | 1 |
| ЩФ выше нормального диапазона | 1 |
| Мутации *ASXL1*, *RUNX*, *NRAS* | 1 |
| Группы риска:* Низкий - ≤ 2 балла, медиана ОВ равна 198 месяцев
* Промежуточный-1 – 3 балла, медиана ОВ равна 85 месяцев
* Промежуточны-2 – 4 балла, медиана ОВ равна 36 месяцев
* Высокий - ≥5 баллов, медиана ОВ равна 12 месяцев
 |

## **Приложение Г4. Клинико-молекулярная прогностическая система для распространенного мастоцитоза.**

|  |  |
| --- | --- |
| Критерий  | Баллы |
| Возраст > 60 лет | 1 |
| Гемоглобин < 100 г/л | 1 |
| Тромбоциты < 100 х109/л | 1 |
| Одна из мутаций *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1* | 1 |
| ≥ 2 мутаций *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1* | 2 |
| Группы риска:* Низкий – 0-1 балл
* Промежуточный – 2 балла
* Высокий – 3-5 баллов
 |

## **Приложение Г5 Опросник для оценки качества жизни больного мастоцитозом**

Название на русском языке: Опросник для оценки качества жизни больного мастоцитозом

Оригинальное название (если есть): Questionnaire for assessing the quality of life of a patient with mastocytosis (MC-QoL)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): 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): 869-77.

Тип (подчеркнуть):

* шкала оценки
* индекс
* вопросник
* другое (уточнить): опросник по оценке качества жизни больных мастоцитозом, контролю за эффективностью проводимой терапии.

Назначение: Оценочный инструмент.

Содержание:

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Совершенно нет**  | **Незначительно**  | **В средней мере**  | **Сильно**  | **Очень сильно**  |
| Насколько сильно вы страдали от указанных ниже симптомов **в течение последних двух недель?**  |  |  |  |  |  |
| 1. Зуд | ☐  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Покраснение или отек кожи  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Внезапный нарастающий жар и покраснение лица (т. н. приливы)  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Диарея  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Утомляемость или вялость  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Головные боли  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Боли в мышцах или суставах  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Нарушение концентрации внимания  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
|  | **Совершенно нет**  | **Незначительно**  | **В средней мере**  | **Сильно**  | **Очень сильно**  |
| Укажите, насколько часто мастоцитоз создавал для вас ограничения в перечисленных ниже областях повседневной жизни на протяжении **последних двух недель**.  |  |  |  |  |  |
| 9. Школа, учеба или работа  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 10. Спорт или физическая активность  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. Сон  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 12. Половая жизнь  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 13. Организация досуга  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 14. Межличностные отношения (с друзьями, членами семьи, партнером)  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
|  | **Совершенно нет**  | **Незначительно**  | **В средней мере**  | **Сильно**  | **Очень сильно**  |
| Приведенные ниже вопросы нацелены на уточнение трудностей и проблем, которые могут быть связаны с мастоцитозом. В ответах оценивайте состояния, которые вы переживали на протяжении **последних двух недель.**  |  |  |  |  |  |
| 15. Ощущали ли вы на протяжении последних двух недель усталость в течение дня из-за невозможности надлежащим образом выспаться ночью?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 16. Приходилось ли вам на протяжении последних двух недель ограничивать себя в выборе еды и напитков вследствие мастоцитоза?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 17. Понижалась ли ваша работоспособность на протяжении последних двух недель вследствие мастоцитоза?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 18. Обременяли ли вас на протяжении последних двух недель симптомы мастоцитоза?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 19. Приходилось ли вам на протяжении последних двух недель ограничивать себя в выборе одежды вследствие мастоцитоза?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 20. Испытывали ли вы на протяжении последних двух недель страх пережить анафилактический шок вследствие мастоцитоза?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 21. Испытывали ли вы вследствие мастоцитоза на протяжении последних двух недель страх подвергнуться неправильному лечению в случае потери сознания или при несчастном случае?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 22. Чувствовали ли вы себя на протяжении последних двух недель некомфортно в общественных местах вследствие мастоцитоза?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 23. Испытывали ли вы на протяжении последних двух недель страх перед дальнейшим течением мастоцитоза?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
|  | **Совершенно нет**  | **Незначительно**  | **В средней мере**  | **Сильно**  | **Очень сильно**  |
| Наблюдали ли вы за собой на протяжении **последних двух недель** приведенные ниже состояния:  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 24. Апатичность  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 25. Чувство покинутости наедине со своим заболеванием  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 26. Беспокойство?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 27. Грусть?  | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

## **Приложение Г6. Частота динамического обследования больных мастоцитозом\***

|  |  |
| --- | --- |
| Исследование | Периодичность мониторинга |
| Общий (клинический) анализ крови | На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца. При проведении циторедуктивной терапии – первый месяц – еженедельно, затем 1 раз в месяц. |
| Биохимический анализ крови | На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в три месяца. |
| Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, Д-димер) | На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год, при наличии тромбозов и терапии антикоагулянтами не реже 1 раза в месяц. |
| УЗИ брюшной полости с определением размеров печени, селезенки, оценкой портального кровотока | На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год |
| КТ костей  | На момент установления диагноза, затем по показаниям |
| Сцинтиграфия костей скелета | На момент установления диагноза, затем по показаниям |
| Триптаза сыворотки крови | На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в шесть месяцев. |
| Миелограмма | На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год. |
| Гистологическое исследование трепанобиоптата | На момент установления диагноза, затем не реже 1 раза в год (в случае КМ), не реже 1 раза в 5 лет (СМ). |

\*Кратность обследования может изменяться в зависимости от варианта мастоцитоза, выбранной схемы терапии, развития НЯ.

## **Приложение Г7. Критерии оценки ответа на терапию при системных мастоцитозах.**

|  |
| --- |
| Полный ответ |
|  необходимо наличие всех 4 критериев, на протяжении 12 недель или более |
| * Отсутствие агрегатов опухолевых тучных клеток в костном мозге или биоптате другого органа, за исключением кожи
 |
| * Уровень триптазы сыворотки <20 нг/мл (при уровне триптазы до лечения >40 нг/мл
 |
| * Показатели периферической крови: нейтрофилы >1,0 х 109/л без отклонений в лейкоцитарной формуле, уровень гемоглобина >110 г/л, тромбоциты > 100 х 109/л
 |
| * Полное купирование пальпируемой гепатоспленомегалии и всех очагов поражений системным мастоцитозом органов и тканей
 |
| Частичный ответ |
|  требуется наличие всех 3 критериев, на протяжении 12 недель или более при отсутствии данных за полный ответ или прогрессирование заболевания |
| * Снижение на 50% и более тучных клеток в костном мозге и/или в биоптате другого ранее пораженного системным мастоцитозом органа, за исключением кожи
 |
| * Снижение уровня общей триптазы на 50% и более
 |
| * Полное купирование поражения мастоцитозом в биоптате 1 или более, ранее пораженного органа
 |
| Клиническое улучшение |
|  длительность ответа 12 недель или более, требует улучшения по 1 или более критериям негематологическому (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 ответов, клинического улучшения или прогрессирования |
| Прогрессирование заболевания |
|  наличие одного из следующих элементов, продолжительностью 8 недель и более |
| * Для пациентов с негематологическим повреждением органов степени 2\*: ухудшение на 1 степень и минимум на 100% по лабораторным отклонениям
 |
| * Для пациентов с гипоальбуминемией степени 2\* (20-30 г/л): ухудшение на 1 степень со снижением на 5 г/л и более
 |
| * Для пациентов с негематологическим повреждением органов степени 3\*: ухудшение минимум на 100% по лабораторным отклонениям
 |
| * Для пациентов со степенью 2\* трансфузионно зависимых анемии (80-100 г/л) или тромбоцитопении (50-75 х 109/л): новая трансфузионная зависимость 4 дозы или более эритроцитов или тромбоцитного концентрата в течение 8 недель
 |
| * Для пациентов с трансфузионно зависимой анемией или тромбоцитопенией: увеличение средней трансфузионной зависимости на 100% в течение 8 недель по сравнению с 12-недельним периодом до лечения
 |
| * Для пациентов с нейтропенией степени 3\* и более (<1,0 х 109/л): снижение нейтрофилов более чем на 50% и абсолютное снижение нейтрофилов на 0,25 х 109/л и более и до степени 4\*
 |
| * Увеличение спленомегалии до 10 см и более по данным пальпации (при непальпируемой или спленомегалии 5 см и менее до лечения) или если пальпируемая спленомегалия 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; уменьшение полного ответа до частичного или частичного ответа до клинического улучшения таковым не является если клиническое улучшение не потеряно в течение 8 недель; для потери ответа учитываются значения показателей до лечения, а не минимальные в ходе терапии |
| \*оценка степеней проводится по шкале токсичности CTC AE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\_applications/docs/ctcae\_v5\_quick\_reference\_5x7.pdf. Accessed 31 Dec 2021*] |