

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ МАСТОЦИТОЗА

**М.Б. Усубалиев, А.А. Койбагарова, А.Т. Шакирова,
А.А. Кожомбердиева, М.К. Осмоналиев**

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Кафедра семейной медицины до дипломного образования и кафедра
дерматовенерологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. В статье представлены современные данные по кожным и системным формам мастоцитоза. Мастоцитоз является редким заболеванием. Наиболее частыми вариантами являются кожный и индолентный системный мастоцитоз, реже всего – тучный лейкоз. Клиническая картина мастоцитоза разнородна – от поражений кожи, которые могут спонтанно переходить до агрессивных форм заболевания, ассоциированных с органной недостаточностью и короткой продолжительностью жизни. По классификации ВОЗ (2016 г.) выделено 7 подтипов мастоцитоза. Диагностируется на основании клинических проявлений и выявления инфильтратов опухолевых тучных клеток с использованием морфологического, иммуногистохимического, иммунофенотипического, генетического и молекулярного методов. Лечение мастоцитоза, требует глубокого понимания их молекулярного и клеточного патогенеза и точной диагностической оценки.

Ключевые слова: мастоцитоз, симптом Дарье-Унны, Цетиризин, Мидостаурин.

МАСТОЦИТОЗ БОЮНЧА УЧУРДАГЫ ТҮШҮНҮК

**М.Б. Усубалиев, А.А. Койбагарова, А.Т. Шакирова,
А.А. Кожомбердиева, М.К. Осмоналиев**

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,
Дипломго чейинки үй-бүлөөлүк медицинаны окутуу кафедрасы жана
дерматовенерология кафедрасы, Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Макалада мастоцитоздун тери жана системдик формалары жөнүндө заманбап маалыматтар келтирилген. Мастоцитоз – сейрек кездешүүчү оору. Мастоцитоздун көбүнчө кездешчү түрлөрү тери жана индоленттик таралган мастоцитоз, кээ бир учурларда – майлуу клеткалык лейкоз. Мастоцитоздун клиникалык көрүнүшү гетерогендүү – теринин жабыркашынан баштап, өзүнөн-өзү илгерилеп, органдардын иштен чыгышы жана кыска өмүр менен байланышкан оорунун агрессивдүү түрлөрүнө чейин жетиши ыктымал. ДСУнун классификациясына ылайык (2016), мастоцитоздун 7 түрү аныкталган.

Морфологиялык, иммуногистохимиялык, иммунофенотиптик, генетикалык жана молекулярдык ыкмаларды колдонулуп, клиникалык көрүнүштөрдүн жана шишик майлуу клеткаларынын инфильтраттарын аныктоонун негизинде диагноз коюлат. Мастоцитозду дарылоо үчүн алардын молекулярдык жана клеткалык патогенезин терең түшүнүү жана так диагностикалык баа берүү талап кылынат.

Негизги сөздөр: мастоцитоз, Дарье-Унна симптому, дарылоо, Цетиризин, Мидостаурин.

CURRENT CONCEPT OF MASTOCYTOSIS

**M.B. Usubaliev, A.A. Koibagarova, A.T. Shakirova,
A.A. Kozhombardieva, M.K. Osmonaliev**

Kyrgyz state medical academy named after I.K. Akhunbaev,
Department of Family Medicine before undergraduate education and Department of
Dermatovenerology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. The article presents modern data on cutaneous and systemic forms of mastocytosis. Mastocytosis is a rare disease. The most common variants are cutaneous and indolent systemic mastocytosis, less often obesity leukemia. The clinical picture of mastocytosis is heterogeneous – from skin lesions that can spontaneously progress to aggressive forms of the disease associated with organ failure and a short life span. According to the WHO classification (2016), 7 subtypes of mastocytosis have been identified. It is diagnosed on the basis of clinical manifestations and the detection of infiltrates of tumor mast cells using morphological, immunohistochemical, immunophenotypic, genetic and molecular methods. Treatment of mastocytosis requires a deep understanding of their molecular and cellular pathogenesis and accurate diagnostic assessment.

Key words: mastocytosis, a symptom of Darier-Unna, treatment, Cetirizine, Midostaurin.

Мастоцитоз – это гетерогенная группа неопластических состояний, характеризующаяся опухолевой пролиферацией клональных (неопластических) тучных клеток в коже и различных внутренних органах, таких как костный мозг, селезенка, лимфатические узлы и желудочно-кишечный тракт [1, 2].

Кожное поражение встречается у большинства пациентов. Первое описание типичных (пигментированных) поражений кожи принадлежит Е.

Nettleship и W. Tay (1869 г). Термин «пигментная крапивница» предложен в 1878г. A. Sangster. В течение многих лет считалось, что мастоцитоз - это заболевание кожи. Однако в 1949 году Эллис описал первый случай системного мастоцитоза (СМ). Термин «мастоцитоз» введен в 1953 г. R. Degos.

Со временем СМ стал хорошо признанной диагностической единицей, хотя у ряда других пациентов обнаруживалась пигментная крапивница без системного вовлечения. Также была

описана локализованная форма, называемая мастоцитомой кожи [3]. В целом, остается в силе базовая классификация мастоцитоза на кожный и системный. Однако в течение последних 30 лет был описан ряд клинически и прогностически различных субвариантов кожного мастоцитоза и СМ [4, 5].

Мастоцитоз является редким заболеванием. В различных исследованиях была рассчитана заболеваемость 5-10 новых случаев на 1 млн. населения в год. Распространенность (оцененная эпидемиологическим исследованием, проведенным в Европе и в США) составляет 1/60.000.

Наиболее частыми вариантами являются кожный и индолентный системный мастоцитоз, реже всего - тучный лейкоз. Дети почти всегда болеют кожными формами мастоцитоза, у взрослых же чаще встречается пигментная крапивница и индолентный системный мастоцитоз. У взрослых мастоцитоз часто проявляется в возрасте от 20 до 40 лет, иногда даже позже.

Тучные клетки, или мастоциты – мультифункциональные гранулярные клетки, обнаруженные во всех тканях и органах. Зрелые тучные клетки, как правило, находятся в тканях в непосредственной близости от кровеносных сосудов, нервов и железистых структур. Они особенно многочисленны в коже, желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и лимфоидной ткани. Тучные клетки имеют цитоплазматические гранулы, которые содержат гистамин и множество других медиаторов воспаления.

Зрелые тучные клетки живут долго и, как правило, имеют ограниченную способность к дифференцировке [6]. Выживаемость тучных клеток особенно зависит от наличия фактора стволовых клеток (SCF) в окружающей среде. Тучные клетки, так же, как и меланоциты, экспрессируют CD117, трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который, связываясь с фактором роста стволовых клеток, в норме обеспечивает передачу внутриклеточных сигналов, необходимых для пролиферации и дифференцировки клеток [7]. Взаимодействие kit-протеина и kit-лиганда контролируется протоонкогеном c-KIT [8, 9].

Взаимодействие между KIT и SCF, по-видимому, играет существенную роль в развитии мастоцитоза [10]. Наиболее распространена соматическая мутация KIT D816V, которая приводит к усиленной пролиферации тучных клеток [2, 11]. Мутация D816V реже встречается у детей, особенно у пациентов с кожным мастоцитозом. Другие мутации c-kit, включая V560G, D816Y, D816F, D816H и E839K, были идентифицированы в тучноклеточном лейкозе и детском мастоцитозе [12].

После активации и дегрануляции тучные клетки выделяют и генерируют множество медиаторов, которые способствуют аллергическому воспалению. Признаки заболевания, проявляющиеся при мастоцитозе, являются следствием повышенного содержания тучных клеток в тканях и высвобождения их медиаторов.

Высвобождение медиаторов тучных клеток вызывает как местное тканевое, так и системное воспаление, поскольку они попадают в кровоток. Клинически наиболее значимым медиатором является гистамин. Гистамин действует через четыре различных рецептора, H1–H4, опосредующих сосудистую проницаемость, вазодилатацию, желудочно-кишечный и бронхиальный спазм, выработку желудочной кислоты и зуд [13]. Тучные клетки имеют обильные протеазы, которые составляют большую часть белков, присутствующих в тучных клетках, и главной протеазой является триптаза. Общая триптаза состоит из зрелой триптазы, хранящейся в гранулах и высвобождающейся только при активации, и незрелой (про-) триптазы, которая секретируется тучной клеткой. Пациенты с мастоцитозом обычно имеют повышенные уровни сывороточной триптазы и гистамина. Другими клинически значимыми медиаторами являются простагландин D2 и лейкотриен C4. Фактор роста и воспалительные цитокины, также продуцируемые тучными клетками, включают ИЛ-3, ИЛ-16 и ФНО- α [14].

Согласно классификации ВОЗ 2016 г., существует 7 подтипов мастоцитоза [15]:

- кожный мастоцитоз (КМ) – изолированное поражение кожи (костный мозг интактен);
- индолентный системный мастоцитоз (ИСМ) – без признаков поражения внутренних органов;
- тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ) – при наличии двух и более В-признаков;
- системный мастоцитоз,

ассоциированный с другим гематологическим заболеванием не ТК (СМ-АГЗ);

- агрессивный системный мастоцитоз (АСМ) – при наличии одного и более С-признаков;
- лейкемия тучных клеток (ЛТК) – при выявлении > 20% ТК в мазках костного мозга или > 10% ТК в периферической крови;
- саркома тучных клеток (СТК) – инфильтрация органа низкодифференцированными ТК с последующей деструкцией тканей.

Адаптированная классификация мастоцитоза ВОЗ (2016):

1) Кожный мастоцитоз (КМЦ):

- пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ)=пигментная крапивница (ПК):

- мноморфный тип;
- полиморфный тип;

- диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ)

- мастоцитома кожи;

2) Системный мастоцитоз (СМЦ);

- индолентный СМ (ИСМ)
- тлеющий СМ (ТСМ)
- СМЦ с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГН)

- агрессивный системный мастоцитоз

- лейкемия тучных клеток

3) Саркома тучных клеток (СТК).

В большинстве случаев диагноз мастоцитоза устанавливается клинически. Европейской рабочей группой по мастоцитозу в 2016 г. были определены следующие диагностические критерии заболевания [10].

Большие критерии:

- характерная клиническая картина высыпаний;
- положительный симптом Дарье-Унны (механическое воздействие вызывает уртикарноподобные изменения кожных высыпаний) [16].

Малые критерии:

- гистологическое исследование кожи;
- ДНК-диагностика мутаций гена с-KIT в коже.

Для установления диагноза системных форм заболевания также был предложен ряд критериев. Так, P. Valent и соавт. определили, что для установления диагноза системного мастоцитоза необходимо наличие одного главного критерия – типичных клинических проявлений и одного или двух из следующих дополнительных критериев [11].

Основные: мультифокальные плотные инфильтраты мастоцитов в биоптате костного мозга и/или другого органа (ов) с иммуногистохимическим исследованием.

Второстепенные:

1) более 25% инфильтратов мастоцитов в участках костного мозга или других органах или наличие более 25% атипичных инфильтратов мастоцитов в клетках костного мозга;

2) обнаружение точечной мутации с-KIT в кодоне 816 в костном мозге или крови, или биоптате органа (ов);

3) ген с-KIT + тучные клетки в костном мозге или крови, или органе совместно с экспрессией CD117, CD2, CD25;

4) концентрация триптазы сыворотки крови более 20 нг/мл.

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

Когда диагноз СМ установлен, пациентов классифицируют согласно нагрузке ТК (В-признакам), клинической агрессивности (С-признакам) и поражению других линий гемопоэза. В то время как В-критерии указывают на большую нагрузку ТК или вовлеченность нескольких линий в патологический процесс, наличие С-критериев указывает на повреждение органа, вызванное инфильтрацией ТК [17].

В-признаки (инфильтрация ТК или фиброз органа без нарушения функции органа):

- >30% ТК в КМ и/или уровень триптазы крови >200нг/мл;
- признаки дисплазии или миелопролиферации в костном мозге, но картина крови в пределах нормы;
- гепатомегалия без нарушения функции печени и/или спленомегалия без гиперспленизма, и/или лимфоаденопатия.

С-признаки (инфильтрация ТК приводящая к дисфункции органа):

- цитопения (гемоглобин<100г/л, тромбоциты<100×10⁹/л, нейтрофилы<1,0×10⁹/л);
- гепатомегалия с признаками нарушения функции печени, асцит и/или портальная гипертензия;
- остеопения/osteolysis;
- спленомегалия с

гиперспленизмом;

- мальабсорбция с

гипоальбуминемией и потерей веса.

Наиболее распространенным клиническим признаком мастоцитоза (как кожного, так и системного) является пигментная крапивница, которая проявляется в виде фиксированных буровато-красных пятен или папул, расположенных на коже туловища и конечностей. Симптом Дарье является важным диагностическим признаком при кожных поражениях мастоцитоза, который заключается в появлении отечности и покраснений в области высыпаний при механическом воздействии на очаг [18]. Кожный мастоцитоз определяется как инфильтрация тучными клетками кожи. Клинически описаны различные подтипы кожного мастоцитоза: пигментная крапивница, диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитомы кожи.

Пигментная крапивница является наиболее распространенным вариантом КМ, который проявляется в виде желтовато-коричневых или красно-коричневых пятен в диаметре 0,5-1 см, или слегка приподнятых над поверхностью кожи папул. Пораженные области включают туловище и конечности, в то время как лицо, кожа головы, ладони и подошвы, как правило интактны. Мономорфный вариант ППКМ характеризуется высыпаниями малых размеров (до 5 мм в диаметре), а полиморфный вариант высыпаниями различного размера (часто крупными), представленными бляшками и узлами, имеющими тенденцию к трансформации

в пятна и папулы [19].

Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) может охватывать обширные участки кожи. Это редкий (1-3% случаев КМ) тяжелый вариант СМ, который встречается преимущественно у детей. ДКМ может появиться при рождении (врожденный или неонатальный) или в раннем детстве. При этом варианте мастоцитоза возникают волдыри и пузыри, отмечается генерализованная эритема и утолщение кожи.

Мастоцитомы кожи представляет собой единичный очаг (1-5 см), проявляющийся в виде узелковых поражений желтого или красного цвета, нередко с образованием пузырей. Проявляется преимущественно в детстве и в большинстве случаев проходит спонтанно.

Кожный мастоцитоз имеет благоприятный клинический прогноз. У большинства детей наступает постепенное разрешение симптомов и исчезновение поражений кожи.

Системный мастоцитоз является гетерогенным заболеванием с вовлечением в патологический процесс, по крайней мере, одного внекожного органа (поражение кожи часто, но не обязательно). Поскольку костный мозг почти всегда вовлечен, его биопсия является методом диагностики системного мастоцитоза. Инфильтрация органов тучными клетками может привести не только к органомегалии, но и к нарушению их функций, а при тяжелых формах, может развиваться недостаточность костного мозга с анемией, тромбоцитопенией и/или рецидивирующие инфекции (вследствие

нейтропении) [20].

Индолентный системный мастоцитоз (ИСМ). ИСМ является наиболее распространенной формой СМ, на ее долю приходится около 2/3 всех случаев. Обычно при ИСМ поражается как кожа, так и костный мозг, при этом в более чем 90% случаев наблюдается пигментная крапивница. Обычно ИСМ проявляется во взрослом возрасте. Костный мозг поражается почти в 100% случаев и обычно содержит мультифокальные инфильтраты тучных клеток, но при этом гематологических нарушений или дисфункции органов не наблюдается. В ИСМ С-критерии не отмечаются, если же они присутствуют, заболевание переходит в АСМ.

Тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ) – редкий вариант СМЦ, отличается от ИСМ более массивной пролиферацией тучными клетками и уровнем триптазы свыше 200 мкг/л. Но даже при ТСМ не должно быть признаков костномозговой недостаточности (важное отличие от АСМ).

Системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГН), не связанным с тучными клетками. Этот вариант является вторым наиболее частым подтипом системного мастоцитоза после ИСМ, составляющим от 1/4 до 1/3 СМЦ. СМЦ и другое гематологическое новообразование обычно диагностируются одновременно при биопсии костного мозга. Миелоидные расстройства составляют 80-90%, в то время как лимфоидные расстройства составляют другие 10-20%.

Прогноз СМ-АГН обычно зависит от гематологического новообразования, а не от СМЦ.

Агрессивный системный мастоцитоз (АСМ) является редкой формой (представляет только около 5% всех пациентов с СМ), характеризующейся обширной инфильтрацией пораженного органа, его дисфункцией и недостаточностью. Для подтверждения диагноза должен присутствовать хоть один из С-признаков по ВОЗ.

Лейкемия тучных клеток (тучноклеточный лейкоз) характеризуется наличием >20% незрелых тучных клеток в мазках аспирата костного мозга или >10% в периферической крови. Этот вариант СМЦ встречается редко и имеет плохой прогноз. Пациенты с тучноклеточным лейкозом являются кандидатами на полихимиотерапию, трансплантацию стволовых клеток или исследовательское лечение.

Тучно-клеточная саркома является редкой формой мастоцитоза, характеризующейся наличием солидной опухоли (опухолей), содержащей злокачественные тучные клетки, которые обладают деструктивной инфильтрационной способностью и метастатическим потенциалом. Имеет очень плохой прогноз [21].

Лечение больных с мастоцитозом начинают с симптомов, опосредованных тучными клетками, таких как зуд, гиперемия и гладко-мышечный спазм [2, 5, 22]. Немаловажным мероприятием при лечении мастоцитоза является устранение специфических триггеров, которые могут спровоцировать

высвобождение медиаторов тучных клеток. Они могут включать в себя физические факторы окружающей среды, эмоциональный стресс, инфекции, лекарственные средства, прививки, анестезия и т.д. Зуд и покраснение часто купируют блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, такими как Гидроксизин или не седативными антигистаминными препаратами, такими как Цетиризин или Фексофенадин. Для дополнительной помощи можно подключить блокаторы H2-гистаминовых рецепторов, таких как Ранитидин или Фамотидин. Некоторым пациентам также будет полезно добавление антилейкотриеновых препаратов или стабилизаторов мембран тучных клеток, которые также могут облегчить желудочно-кишечные симптомы. Несмотря на такое лечение, пациенты часто жалуются на головные боли, покраснения, диарею, метеоризм и мышечные боли. Это, скорее всего, связано с тем, что вышеупомянутые лекарственные средства не могут полностью блокировать гистамин и другие медиаторы тучных клеток. Имеются сведения об успешном использовании УФ-излучения спектра А (ПУВА) в терапии мастоцитоза у взрослых пациентов [19]. Также эффективны топические кортикостероиды под окклюзионную повязку при кожных поражениях, но эффекты преходящи [20, 22].

Лечение системного мастоцитоза представляет собой сложную задачу. Описано использование биологических препаратов таких как Иматиниб, Омализумаб.

Омализумаб селективно ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Иматиниб является ингибитором тирозинкиназы. Но в ряде исследований стало известно, что больные с мастоцитозом, имеющие мутацию c-kit D816V не поддаются терапии препаратом Иматиниб, и лишь в редких случаях (редкие мутантные формы KIT) больные могут реагировать на лечение [21].

За последние 15 лет был создан ряд новых концепций лечения мастоцитоза. Поскольку мутантные формы KIT, особенно KIT D816V, бесспорно лежат в основе патогенеза СМЦ, то были предприняты попытки разработать препараты, направленные против этого рецептора. Наиболее известным примером является Мидостаурин, препарат, который ингибирует рост неопластических ТК, представляющих различные мутантные формы KIT, включая KIT D816V. Кроме того, в отличие от других препаратов, нацеленных на KIT, Мидостаурин также ингибирует IgE-зависимое высвобождение гистамина. Наконец, сообщалось, что мидостаурин эффективен у пациентов с прогрессирующим СМЦ, включая АСМ и ЛТК. В частности, данные Глобального исследования Мидостаурина в развитых странах мира свидетельствуют о том, что препарат обладает высокой частотой ответа и длительной терапевтической активностью. Однако Мидостаурин не вызывает полной гематологической ремиссии у больных с прогрессирующим

СМЦ [12, 18, 23]. В подгруппе больных АСМ с медленным прогрессированием, в том числе с изолированным поражением печени (с рецидивирующим асцитом), могут быть эффективны низкие дозы Преднизолона и Интерферона альфа (ИФН-а). Кладрибин (цитостатический противоопухолевый химиопрепарат) часто рекомендуется в качестве терапии первой линии у пациентов с прогрессирующим СМЦ с мультиорганным поражением и медленным прогрессированием [15, 23]. У молодых и здоровых пациентов, имеющих подходящего донора, трансплантация стволовых клеток должна быть рассмотрена в качестве первой линии терапии [24].

Литература

1. Valent P. *Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art [Text]* / P. Valent, C. Akin, W.R. Sperr // *Br J Haematol.* - 2003. - Vol. 122 (5) - P. 695–717.
2. Cohen S.S. *Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark [Text]* / S.S. Cohen, S. Skovbo, H. Vestergaard // *Br J Haematol.* - 2014. - Vol. 166 (4). - P. 521–528.
3. Asati D.P. *Bullous mastocytosis in a 3-month-old infant [Text]* / D.P. Asati, A. Tiwari // *Indian Dermatol Online J.* - 2014. - Vol. 5 (4). - P. 497–500.
4. Valent P. *Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria [Text]* / P. Valent, C. Akin, L. Escribano // *Eur J Clin Invest.* - 2007. - Vol. 37 (6). - P. 435–453.
5. *Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis [Text]* / [K. Brockow, J. Ring, I. Alvarez-Twose et al.] // *Allergy.* - 2012. - Vol. 67 (10). - P. 1323–1324.
6. *Мастоцитоз у детей [Текст]* / [Т.Ю. Лебедева, О.Б. Федерякина, В.В. Дубенский и др.] // *Тверской медицинский журнал.* - 2014. - Т. 2, №1. - С. 48–61.
7. Brockow K. *Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis [Text]* / K. Brockow // *Immunol Allergy Clin North Am.* - 2014. - Vol. 34 (2). - P. 283–295.
8. Gupta M. *Blisters, Vaccines, and Mast Cells: A Difficult Case of Diffuse Cutaneous Mastocytosis [Text]* / M. Gupta, C. Akin, G.M. Sanders // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2019. - Vol. 7 (4). P. 1370–1372.
9. Bodemer C. *Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations [Text]* / C. Bodemer, O. Hermine, F. Palmerini // *J Invest Dermatol.* - 2010. - Vol. 130 (3). - P. 804–815.
10. Horny H.P. *World Health Organization (WHO) classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of*

- haematopoietic and lymphoid tissues [Text] / H.P. Horny, C. Akin, D. Arber // Lyon: IARC Press. - 2016.*
11. Valent P. *Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future [Text] / P. Valent, C. Akin, K. Hartmann // Cancer Res. - 2017. - No. 77. - P. 1261–1270.*
 12. *Mastocytosis (mast cell disease). World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Text] / [H.P. Horny, C. Akin, D.D. Metcalfe et al.] // IARC Press; Lyon, France. - 2008. - Vol. 2 (2). - P. 54–63.*
 13. *Current Treatment Options in Patients With Mastocytosis: Status in 2015 and Future Perspectives [Text] / [M. Arock, C. Akin, O. Hermine et al.] // Eur J Haematol. - 2015. - Vol. 94. (6). - P. 474–490.*
 14. Lange M. *Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity [Text] / M. Lange, B. Nedoszytko, A. Gorska // Arch Med Sci. - 2012. - Vol. 8 (3). - P. 533–541.*
 15. Охотникова Е.Н. *Системный мастоцитоз у детей: редкость, сущность, клиническая презентация и последствия (клинический случай) [Текст] / Е.Н. Охотникова, К.В. Меллина, Е.В. Поночевная // Педиатрия. Восточная Европа. - 2018. - Т. 6, № 4. - С. 594–612.*
 16. Wilson T.M. *Clonal analysis of NRAS activating mutations in KITD816V systemic mastocytosis [Text] / T.M. Wilson, I. Maric, O. Simakova // Haematologica. - 2011. - Vol. 96 (3). - P. 459–463.*
 17. Castells M. *Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations [Text] / M. Castells, D.D. Metcalfe, L. Escribano // American Journal of Clinical Dermatology. - 2011. - Vol. 12 (4). - P. 259–270.*
 18. Arber D.A. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [Text] / D.A. Arber // Blood. - 2016. - Vol. 127 (20). - P. 2391–2405.*
 19. Hartmann K. *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 [Text] / K. Hartmann // Journal of Allergy and Clinical Immunology. - 2016. - Vol. 137 (1). - P. 35–45.*
 20. *Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis [Text] / [J. Gotlib, H.C. Kluin-Nelemans, T.I. George et al.] // The New England journal of Medicine. - 2016. - Vol. 374 (26). - P. 2530–2541.*
 21. *In vitro and in vivo growth-inhibitory effects of cladribine on neoplastic mast cells exhibiting the imatinib-resistant KIT mutation D816V [Text] / [A. Böhm, K. Sonneck, K.V. Gleixner et al.] // Experimental Hematology. - 2010. - Vol. 38 (9). - P. 744–55.*
 22. Скрипкина Ю.К., Бутова Ю.С., Иванова О.Л. *Дерматовенерология. Национальное руководство // - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. - 896 с.*
 23. Халиуллин Ю.Г. *Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов [Текст] / Ю.Г. Халиуллин // Лечащий врач. - 2012. - №8. - С. 83–90.*
 24. Pardanani A. *Systemic mastocytosis: evolving lessons from large patient registry datasets [Text] / A. Pardanani // Am. J. Hematol. - 2016. - Vol. 91 (7). - P. 654–5*