

Л.М. Захарцева¹
 К.М. Шатрова²
 И.А. Крячок³
 М.В. Дятел¹
 Т.В. Кадникова³
 Е.С. Филоненко³
 И.Б. Титоренко³
 Е.А. Главинский¹

¹Киевский городской
 клинический онкологический
 центр

²Национальная медицинская
 академия последипломного
 образования им. П.Л. Шупика

³Национальный институт
 рака, Киев, Украина

Ключевые слова:
 системный мастоцитоз
 у взрослой пациентки,
 критерии диагностики,
 иммуногистохимия, лечение.

СИСТЕМНЫЙ МАСТОЦИТОЗ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Мастоцитоз относится к чрезвычайно редким заболеваниям. В статье приведены материалы доступной литературы о диагностике, классификации, клиническом течении и лечении мастоцитоза. Представлен также случай из практики заболевания пациентки вялотекущим (индолентным) системным мастоцитозом, диагноз которого был установлен спустя 20 лет после начала заболевания, с трансформацией в агрессивный системный мастоцитоз.

Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных чрезмерным накоплением и пролиферацией в тканях тучных клеток. Сначала мастоцитоз с поражением кожи был описан как хроническая крапивница, оставлявшая после себя бурые пятна. Впервые описал гистологическую картину заболевания и указал на наличие в пораженных тканях пролиферата из тучных клеток немецкий дерматолог P.G. Unna в 1887 г.

По данным мировой статистики, частота мастоцитоза у взрослых составляет 1–4 на 100 тыс. населения. Это позволяет отнести заболевание к категории «редких». Однако большинство авторов, занимающихся изучением мастоцитоза, считают, что на практике имеет место гиподиагностика заболевания [1, 2].

Мастоцитоз возникает и у мужчин, и у женщин с одинаковой частотой. Чаще болеют дети, причем мастоцитоз у них, как правило, ограничивается поражением кожи, а у взрослых в основном развивается системный мастоцитоз (СМ) [1, 2]. Кроме того, у детей описаны случаи обратного развития заболевания в пубертатный период.

Этиология заболевания до конца не известна. Морфологическим субстратом опухоли являются крупные клетки, которые из-за особой окраски гранул в цитоплазме P. Ehrlich в 1878 г. впервые назвал тучными. В настоящее время тучные клетки рассматриваются в качестве одного из компонентов иммунной системы организма, участвующих в воспалительных процессах и особенно с IgE-опосредованным механизмом. Тучные клетки

широко представлены почти во всех органах и тканях. Обычно они расположены перифокально к кровеносным и лимфатическим сосудам, периферическим нервам и эпителиальным поверхностям, что позволяет им выполнять различные регуляторные, защитные функции и участвовать в воспалительных реакциях. Тучные клетки развиваются из плюрипотентных клеток-предшественников костного мозга, экспрессирующих на своей поверхности антиген CD34.

Современная классификация мастоцитоза предложена С. Akin и D. Metcalfe (ВОЗ, 2008), в ней выделены следующие формы заболевания:

1) кожный мастоцитоз; 2) вялотекущий (индолентный) мастоцитоз; 3) СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не из тучных клеток); 4) агрессивный СМ; 5) лейкемия из тучных клеток (лейкемический СМ); 6) внекожная мастоцитоза; 7) саркома из тучных клеток.

Кожная форма мастоцитоза встречается преимущественно у детей. Детский мастоцитоз классифицируют на следующие три категории: пигментная крапивница, солитарная мастоцитоза и диффузный кожный мастоцитоз, или телеангиэктатический тип мастоцитоза.

Пигментная крапивница — наиболее частая форма детского мастоцитоза (60–80% случаев), реже возникает солитарная мастоцитоза (10–35%), еще реже — диффузный кожный мастоцитоз. В 75% случаев заболевание развивается в течение первых двух лет жизни ребенка. К счастью, кожный мастоцитоз у детей склонен к спонтанному регрессу.

Согласно диагностическим критериям ВОЗ 2008 г. для верификации СМ необходим один главный критерий и один малый критерий или три малых критерия из нижепредставленных [3]. Главным критерием является значительная инфильтрация тучными клетками (≥ 15 клеток) костного мозга или другой ткани, помимо кожи.

К числу малых критериев относят: наличие атипичных тучных клеток; нетипичный фенотип тучных клеток (CD25⁺ и/или CD2⁺); уровень триптазы в сыворотке крови >20 нг/мл; наличие мутации в кодоне 816 с-KIT в клетках периферической крови, костного мозга или пораженных тканей.

В дифференциальной диагностике различных подтипов СМ играют роль так называемые В- и С-признаки. В-признаки включают: инфильтрацию более 30% костного мозга тучными клетками (очаговая инфильтрация или плотные агрегаты) и/или уровень триптазы сыворотки крови более 200 нг/мл; дисплазию или миелопролиферацию клеток не мастоцитарного роста, недостаточную для критериев установления диагноза другого гематологического заболевания с нормальным или несколько уменьшенным количеством кроветворных клеток; гепатомегалию без нарушения функции печени и/или наличие пальпаторно определяемой спленомегалии без гиперспленизма, и/или лимфаденопатии при пальпации либо визуализирующих исследований. К С-признакам относят: нарушение функции костного мозга, которая проявляется анемией (содержание гемоглобина — <100 г/л), цитопенией одного или более ростков кроветворения (абсолютное число нейтрофилов <1 г/л, тромбоцитов — <100 г/л) без признаков наличия другого гематологического заболевания, происходящего не из тучных клеток; наличие пальпаторно определяемой гепатомегалии с нарушением функции печени, асцита и/или портальной гипертензии; вовлечение в патологический процесс костей скелета с большими остеолитическими очагами и/или патологическими переломами; наличие пальпаторно определяемой спленомегалии с гиперспленизмом; мальабсорбции с уменьшением массы тела ввиду инфильтрации тучными клетками желудочно-кишечного тракта.

Диагноз **индолентного СМ** устанавливают при наличии критериев ВОЗ СМ, отсутствии С-признаков и критериев другого гематологического заболевания (не из тучных клеток). Выделяют два подварианта индолентного СМ: вялотекущий СМ (предварительная категория) и изолированный мастоцитоз костного мозга. Первый диагностируют при наличии двух и более В-признаков, второй — при наличии поражения костного мозга без кожных проявлений.

Диагноз **агрессивного СМ** возможен при наличии одного и более С-признаков и отсутствии критериев лейкоза из тучных клеток. Как подвариант агрессивного СМ в классификации ВОЗ выделяют лимфаденопатический мастоцитоз с эозинофилией.

Диагноз **лейкоза из тучных клеток** устанавливают при наличии критериев АСМ, однако в костном мозгу определяется диффузная компактная инфильтрация атипичными тучными клетками. Как правило, в костном мозгу выявляют более 20% таких клеток, а в периферической крови — более 10%. В то же время описана и алейкемическая форма лейкоза из тучных клеток.

Диагноз **саркомы из тучных клеток** приемлем при наличии солитарной унифокальной опухоли из тучных клеток, при отсутствии критериев СМ. Для нее характерен инфильтративный тип роста и низкодифференцированная морфология клеток.

Внекожная мастоцитома также проявляется наличием солитарной унифокальной опухоли из тучных клеток, отсутствием признаков СМ и кожных поражений. Однако для нее не характерен инфильтративный тип роста, а клетки морфологически высокодифференцированные [4].

У взрослых пациентов, как правило, возникает СМ, который проявляется клональной пролиферацией тучных клеток костномозгового происхождения. У взрослых больных СМ, не ассоциированный с гематологическим заболеванием, в 60% случаев имеет вялотекущий характер и в 40% — агрессивное течение (у таких пациентов обычно нет кожных проявлений). Клинические симптомы СМ зависят от локализации опухолевого инфильтрата и медиаторов тучных клеток. Чаще всего это зуд, флашинг (внезапное покраснение кожи, особенно лица и верхней части туловища), крапивница, ангионевротический отек, головная боль, тошнота и рвота, приступообразная боль в животе, диарея, язва двенадцатиперстной кишки и/или желудка, мальабсорбция, астмаподобные симптомы, предобморочные и обморочные состояния, анафилаксия. Эти симптомы могут возникать спонтанно или быть результатом действия факторов, способствующих дегрануляции тучных клеток (например употребление алкоголя, морфина, кодеина или трение больших участков кожи).

Нередко у таких больных укусы насекомых могут вызвать анафилаксию. Гиперреактивность при действии некоторых неспецифических факторов (например, прием ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств, холод, контакт с водой), вызывающая выраженные проявления острой рецидивирующей или хронической уртикарии, также может быть проявлением СМ. В крови у таких пациентов не отмечают повышения уровня общего IgE и редко выявляют специфические IgE-антитела, поскольку частота аллергии у них сопоставима с наблюдающейся в общей популяции. В то же время стабильно повышенный в сыворотке крови уровень триптазы является признаком СМ. Тучные клетки продуцируют гепарин, что может приводить к носовым кровотечениям, кровавой рвоте, мелене, появлению экхимозов. У больных с СМ чаще возникают спонтанные пере-

ломы вследствие остеопороза. Вероятно, остеопороз обусловлен нарушением баланса между остеобластами и остеокластами с активизацией последних под действием гепарина [5].

Знание проявлений СМ и тактики ведения таких пациентов помогает предотвратить возможные серьезные осложнения, которые могут сопровождать не только агрессивный СМ, но и кожный, не СМ, протекающий доброкачественно. К таким осложнениям относят анафилаксию, крапивницу и ангионевротический отек, гастроинтестинальные нарушения и др.

Выбор терапии при мастоцитозе зависит от диагностированного у пациента подтипа заболевания. При кожном мастоцитозе и индолентном СМ допустима тактика наблюдения и купирования симптомов, связанных с мастоцитозом. Основными препаратами для устранения клинических проявлений мастоцитоза остаются антигистаминные антагонисты H_1 - и H_2 -рецепторов. Отсутствуют конкретные данные, какие именно антигистаминные препараты более предпочтительны, хотя замечено, что сочетание блокаторов H_1 - и H_2 -рецепторов повышает эффективность подавления гистамина. Фотохимиотерапия приводит к уменьшению выраженности зуда и исчезновению высыпаний при кожной форме мастоцитоза, однако после прекращения терапии симптомы возобновляются. Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов используют для купирования зуда, однако данных об эффективности такой терапии мало.

Поскольку системные осложнения, связанные с высвобождением биологически активных веществ из тучных клеток, возможны не только у пациентов с СМ, но и при любой кожной форме заболевания, больные должны придерживаться следующих правил [6]:

1. В случае развития анафилаксии желательнее иметь два или более автоматических шприца с эпинефрином, особенно если предполагается поход на природу.

2. Пациентам с IgE-опосредованной аллергией по показаниям проводят аллергенспецифическую иммунотерапию для снижения риска развития аллергических реакций.

3. Следует избегать употребления продуктов питания, которые могут вызвать дегрануляцию тучных клеток: морепродукты (кальмары, креветки, лобстеры), сыр, алкоголь, горячие напитки, острые продукты.

4. Следует по возможности избегать назначения следующих медикаментов: нестероидных противовоспалительных средств, поскольку они способствуют прямой дегрануляции тучных клеток; антибиотиков (ванкомицин, полимиксин, амфотерицин В); декстрана (раствор декстрана для внутривенного введения, а также — как составляющее глазных капель для увлажнения роговицы); хинина; наркоти-

ческих анальгетиков (кодеин в таблетках от кашля, морфин и др.); витамина B_1 (тиамин); скополамина.

Нежелательно применение некоторых препаратов при проведении наркоза. В частности, сукцинилхолин и цисатракуриум имеют наименьшую способность к дегрануляции тучных клеток; аминокостероиды (векурониум, рокурониум, рапакурониум) — среднюю активность; атракуриум и мивакуриум наиболее активны в этом отношении, а значит, их применение нежелательно у таких пациентов. Ингаляционные анестетики безопасны для больных мастоцитозом. Среди внутривенных средств для наркоза кетамин незначительно влияет на стабильность мембран тучных клеток, а использования пропофола и тиопентала следует избегать [7]. При проведении местной анестезии не следует назначать бензокаин и тетракаин (можно применять лидокаин или бупивакаин). Нежелательно использовать внутривенное введение рентгеноконтрастных йодосодержащих препаратов и препаратов галлия, резерпина, блокаторов бета-адренергических рецепторов (пропранолол, метопролол и др.). Если применение вышеуказанных препаратов неизбежно, для предотвращения нежелательных побочных эффектов следует, как минимум, предварительно дать пациенту антигистаминные средства. В случае необходимости проведения хирургической операции или рентгенологического исследования с использованием йодосодержащих рентгеноконтрастных препаратов дополнительно вводят кортикостероиды (например преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела — за 12 ч до процедуры с последующим постепенным снижением дозы в течение 3–5 дней).

Следует обращать внимание на состав косметических и моющих средств, в который может входить метилпарабен в качестве консерванта. Это вещество также может вызывать дегрануляцию тучных клеток.

В случае более агрессивного течения заболевания возможно применение кортикостероидов, препаратов интерферона или цитостатиков. Интерферон-альфа может контролировать симптомы агрессивного СМ, особенно в сочетании с системным лечением кортикостероидами. Интерферон-альфа применяют также для лечения остеопороза, обусловленного СМ [8]. К перспективным таргетным препаратам в лечении мастоцитоза отнесем ингибитор рецепторов тирозинкиназы (иматиниб мезилат), который можно использовать при агрессивном СМ в случае отсутствия мутации D816V гена *c-KIT*. Однако в Украине этот препарат разрешен к применению только для лечения хронического миелолейкоза. Кроме того, в терапии пациентов с агрессивным СМ также применяют кладрибин (в качестве препарата первой или второй линии терапии). В случае рефрактерного течения возможно использование полихимиотерапии (например комбинации высокодозного цитарабина с флударабином) с целью уменьшения опухолевой нагрузки у пациентов перед аллогенной трансплантацией костного мозга.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем наше клиническое наблюдение — случай СМ у пациентки Х., 57 лет. Больная обратилась к врачу с жалобами на уменьшение массы тела в течение года более чем на 10 кг, повышение температуры тела до 38 °С. Отмечала боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с ограничением активных движений и иррадиацией в обе ноги, боль в тазобедренных и голеностопных суставах, невозможность долгого пребывания в вертикальном положении, выраженное онемение нижних конечностей, ощущение постоянного холода в них, головную боль, шум в ушах, общую слабость.

Пациентка считает себя больной в течение 20 лет, когда после вторых физиологических родов возникла боль в суставах нижних конечностей и пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Периодически проходила профилактические курсы лечения в центральной районной больнице по месту проживания в ортопедическом, неврологическом, а позже и в ревматологическом отделении. Был установлен диагноз: подагра, суставно-висцеральная форма. После курсов лечения отмечала кратковременное улучшение самочувствия. В 2013 г. значительно усилилась неврологическая симптоматика. Установлен диагноз: нейротрофический невроз, болезнь Рейно, нарушение спинального кровообращения. С учетом неврологической симптоматики больная была переведена на инвалидность.

Наличие туберкулеза, венерических заболеваний, вирусного гепатита отрицает. Из анамнеза жизни: плосковальгусная деформация обеих стоп III степени, остеоартроз обоих голеностопных и коленных суставов II–III степени со сгибательно-разгибательной контрактурой, варикозное расширение вен нижних конечностей. При осмотре объективно: состояние удовлетворительное, в неврологическом статусе — снижение коленных рефлексов, ахилловые рефлексы отсутствуют, позитивные симптомы натяжения справа (Ласега, Нери, Вассермана), значительное напряжение мышц спины. В позе Ромберга — легкая атаксия.

В 2014 г. при компьютерной томографии грудной, брюшной полости и органов малого таза у пациентки выявлены множественные остеобластические очаги в костях скелета, расцененные как метастазы анонимной опухоли. Однако дальнейшее детальное обследование не подтвердило наличия опухоли. В рамках обследования были выполнены аспирационная и трепанобиопсия костного мозга, которые не выявили каких-либо отклонений в клеточном составе отдельных ростков кроветворения. При исследовании уровня гормонов щитовидной и паращитовидных желез выявлено значительное повышение содержания паратгормона — 164,8 пг/мл (норма 15–65 пг/мл) с одновременным снижением общего — 1,9 ммоль/л (при норме

2,2–2,25 ммоль/л) и ионизированного кальция — 0,94 ммоль/л (при норме 1,05–1,3 ммоль/л), что в совокупности с менопаузой расценено как проявление возрастного остеопороза.

В 2015 г. у пациентки появилось двустороннее увеличение шейных лимфатических узлов размером до 1 см плотной консистенции. При проведении компьютерной томографии выявлено увеличение не только шейных лимфатических узлов, но и лимфатических узлов брюшной полости, множественные очаги в печени, спленомегалия. Выполнена эксцизионная биопсия шейного лимфатического узла.

Отмечали дальнейшее увеличение размеров шейных, аксиллярных и паховых лимфатических узлов. При первичном патогистологическом исследовании установлен диагноз синусного гистиоцитоза с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи — Дорфмана), с распространенным вовлечением органов костной системы (в костной ткани anomalно выраженный эндостальный остеогенез).

В августе 2015 г. пациентка обратилась в патологоанатомическое отделение Киевского городского клинического онкологического центра, где были проведены гистологические и иммуногистохимические исследования, позволившие установить пациентке диагноз СМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При микроскопическом изучении гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, установлено наличие опухолевых пролифератов из крупных полигональных клеток с округлым ядром, обильной светлой цитоплазмой, которые распространяются в межфолликулярном пространстве, сдавливая фолликулы и формируя обширные диффузные поля с замещением мозгового слоя. Паренхима лимфатического узла сохранена в виде мелких островков с отдельными редуцированными фолликулами. Вокруг опухолевых инфильтратов встречались эозинофилы, макрофаги-гистиоциты, а также прослойки волокнистых стромальных структур, очаги фиброза, гиалиноз стенки сосудов с формированием гиалиновых структур в центре фолликулов, морфологически сходных со структурами при болезни Кастельмана (рис. 1–3).

Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием моноклональных антител (MkAT) производства «Thermo Scientific» к антигенам CD117, c-kit(Polyclonal); CD38(Ab-3 38CO3); CD1a(Ab-5 010), CD23(SP23); S-100(Polyclonal); CD68(KP1); CD25(IL2R Antibody); CD2(AB75), позволивших выполнить дифференциальную диагностику между синусным гистиоцитозом, гистиоцитозом из клеток Лангерганса и мастоцитозом. Для визуализации была использована система Ultravision Detection System производства «Thermo Scientific».

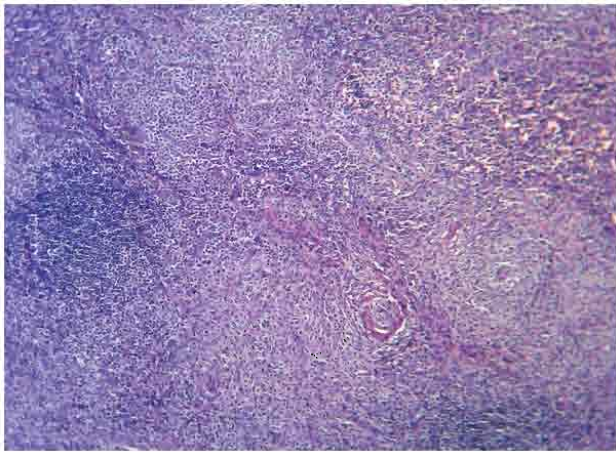


Рис. 1. Микроскопическое строение опухоли в пораженном лимфатическом узле, $\times 100$

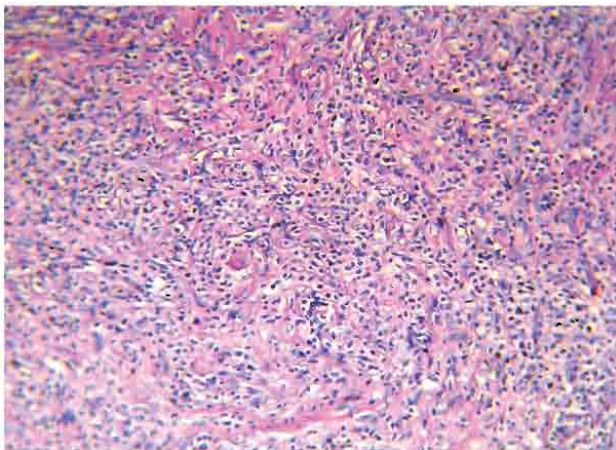


Рис. 2. Опухоль состоит из крупных округлых клеток с обильной цитоплазмой, расположенных дискретно или в виде небольших скоплений, разделенных фиброзной стромой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

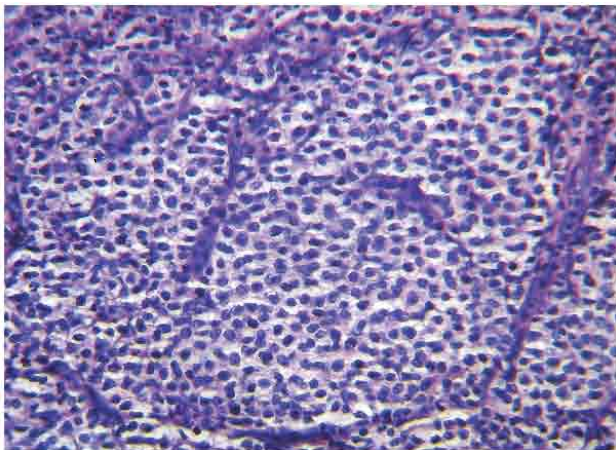


Рис. 3. Опухолевые клетки имеют овальное ядро с мелкими глыбками хроматина и светлую обильную цитоплазму. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

При иммуногистохимическом исследовании при выявлении антигена CD117, c-kit (Polyclonal) отмечена слабая позитивная реакция; CD38 (SPK 32) — позитивная реакция только в клетках реактивного микроокружения; CD1a — негативная реакция; CD23 (MНМ6) — негативная реакция; S-100 — негативная реакция; CD68 — позитивная реакция;

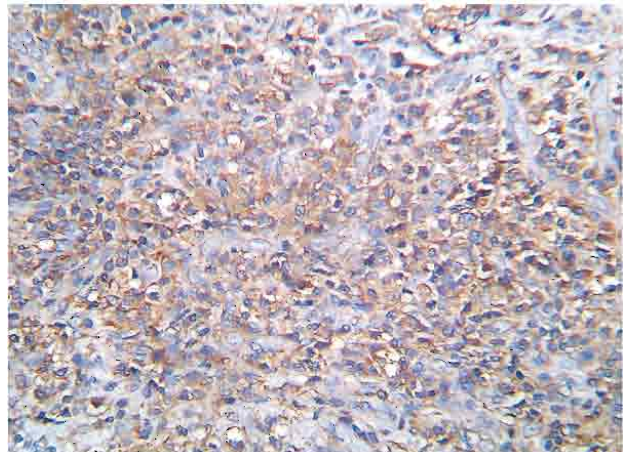


Рис. 4. Экспрессия CD117 (c-kit, «Thermo Scientific») в опухолевых клетках. Система визуализации Ultravision Detection System, $\times 400$

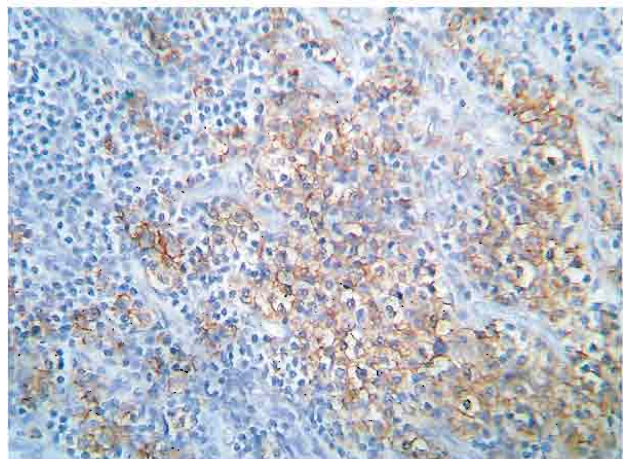


Рис. 5. Экспрессия CD25 (IL2R Antibody, «Thermo Scientific») в опухолевых клетках. Система визуализации Ultravision Detection System, $\times 400$

CD25 — позитивная реакция; CD2 (AB75) — очаговая позитивная реакция (рис. 4, 5).

Установлен патологоанатомический диагноз: СМ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стоит признать, что мастоцитоз изначально не рассматривался как вероятный диагноз ввиду отсутствия яркой общепринятой симптоматики: отсутствовали эпизодические флешинги, мальабсорбция, абдоминальная боль, связанные с внезапной или индуцированной дегрануляцией тучных клеток и выходом биогенных аминов в межклеточное пространство. С другой стороны, у пациентки отмечались артралгии, миалгии, оссалгии, остеопороз и даже ломкость костей, что вполне вписывалось в картину СМ. Согласно критериям консенсуса по стандартизации диагностики и лечения мастоцитоза при изучении биоптата рекомендовано использовать следующие маркеры [4]:

1) иммуногистохимическую реакцию с МкАТ к CD2 — Т-клеточному поверхностному антигену (в норме выявляется на поверхностных мембра-

нах Т-лимфоцитов, естественных киллеров, тучных клеток). Отсутствие этого антигена на тучных клетках свидетельствует о том, что инфильтрация тучными клетками не связана с мастоцитозом.

2) Необходимо определение антигена CD34 — маркера адгезивной молекулы, экспрессированной на тучных клетках, эозинофилах, стволовых кровяных клетках; антигена CD25 — альфа-цепь интерлейкина-2, который экспрессируется на активированных В- и Т-лимфоцитах, на некоторых опухолевых клетках, включая тучные клетки. CD25 является маркером СМ.

3) Важно определение CD45 — общего лейкоцитарного антигена, присутствующего на поверхности всех кровяных клеток, кроме зрелых эритроцитов. В норме находится на поверхности тучных клеток.

4) Обязательно необходимо изучение экспрессии антигена CD117 — трансмембранного рецептора с-КПТ, находящегося на поверхности всех тучных клеток, и использование антител к триптазе.

В ходе исследования выявлено, что опухолевые клетки не экспрессировали антиген CD1a и не содержали белок S-100, что позволило исключить гистиоцитоз из клеток Лангерганса и синусный гистиоцитоз [9], с которым пациентка обратилась в Национальный институт рака и Киевский городской клинический онкологический центр. В то же время была отмечена экспрессия CD117(c-kit), CD25 и CD2 (см. рис. 3, 4).

Стоит отметить, что, по мнению J.M.T. Morgado и соавторов — исследователей из Института по изучению мастоцитоза Кастилия-Ла-Манча (Толедо, Испания), более показательной, чем совместное использование двух маркеров — CD25⁺ и/или CD2⁺, — является самостоятельная экспрессия CD25. Авторами проведено исследование трепан-биоптатов костного мозга у 886 пациентов и биоптатов кожи у 153 больных СМ с помощью проточной цитометрии, которое выявило высокую чувствительность и специфичность маркера CD25. В то же время включение в панель для проведения исследования МКАТ к антигену CD2 способствовало верификации диагноза из-за низкой чувствительности и специфичности этого маркера для мастоцитоза [10].

С учетом наличия С-признаков (поражение костей скелета, двухростковая цитопения) пациентке установлен диагноз «агрессивный СМ». Ввиду длительного анамнеза заболевания и отсутствия С-признаков, возможно, имел место индолентный СМ, трансформировавшийся спустя 20 лет в агрессивный.

Было принято решение начать лечение пациентки с применением метилпреднизолона в дозе 500 мг в течение 5 дней. Клинически была достигнута недлительная положительная динамика (отсутствие признаков заболевания), при отмене терапии отмечали возобновление симптомов. В ка-

честве следующей линии терапии был применен интерферон-альфа, также без достижения длительного ответа. Во время лечения отмечали прогрессирование заболевания (увеличение размеров лимфатических узлов, гепатоспленомегалии, появление асцита). Была проведена смена терапии. Пациентке назначили кладрибин в дозе 0,14 мг/кг на протяжении 5 дней внутривенно, что позволило добиться нормализации температуры тела и незначительного уменьшения размеров лимфатических узлов уже по истечении первых 3 дней после начала лечения. В данный момент пациентка находится под наблюдением.

ВЫВОДЫ

1. Мастоцитоз, несмотря на возрастающие возможности лабораторной диагностики, остается редко выявляемым заболеванием.

2. У детей чаще встречается кожный мастоцитоз, у взрослых — системный агрессивный или индолентный (вялотекущий) мастоцитоз.

3. Для установления правильного диагноза при наличии таких клинических симптомов, как зуд, флашинг, крапивница, головная боль, тошнота и рвота, приступообразная боль в животе, диарея, язва двенадцатиперстной кишки и/или желудка, мальабсорбция, астмоподобные симптомы, предобморочные и обморочные состояния, анафилаксия, остеопороз, — следует заподозрить мастоцитоз и провести биопсию опухоли.

4. При СМ отмечают поражение лимфатических узлов. Инфильтрация из тучных клеток начинается в мозговых тяжах и распространяется на паракортикальную зону, зачастую оставляя фолликулы интактными. Тучные клетки имеют округлые с зубчатой поверхностью ядра и широкую светлую или зернистую цитоплазму (похожи на гистиоциты).

5. Для верификации мастоцитоза наиболее надежными иммуногистохимическими маркерами являются: выявление триптазы тучных клеток, антигенов CD117, CD68, CD25. Дополнительным маркером может служить выявление антигена CD2.

6. Установление диагноза СМ, а также подварианта этого заболевания должно проводиться согласно критериям ВОЗ 2008 г.

7. Для лечения мастоцитоза применяют антигистаминные препараты, кортикостероиды, интерферон и цитостатические препараты (кладрибин, флударабин, цитарабин).

8. Несмотря на в основном индолентное течение заболевания, порой встречаются достаточно агрессивные формы мастоцитоза, рефрактерные к большинству препаратов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torreló A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24 (4): 480–6.

2. Fried AJ, Akin C. Primary mast cell disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; **13** (6): 693–701.
3. Valent P, Akin C, Escribano L, *et al.* Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; **37** (6): 435–53.
4. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood* 2013; **121** (16): 3085–94.
5. Handschin AE, Trentz OA, Hoerstrup SP, *et al.* Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts *in vitro*. *Br J Surg* 2005; **92** (2): 177–83.
6. Халдулин ЮГ, Урбанский АС. Современные подходы к диагностике и медикаментозной терапии дерматозов (учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей). Кемерово: КемГМА, 2011: 130–1.
7. Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AR. Anesthesia in children with mastocytosis — a case based review. *Paediatr Anaesth* 2009; **19** (2): 97–107.
8. Valent P, Akin C, Sperr WR, *et al.* Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005; **46** (1): 35–48.
9. Wright DH, Addis BJ, Leong AS-Y. Diagnostic lymph node pathology (Hodder Arnold Publication), 2nd edition: 134–45.
10. Morgado JMT, Sánchez-Munoz L, Teodosio CG, *et al.* Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: «CD25 positive» alone is more informative than the «CD25 and/or CD2» WHO criterion. *Modern Pathol J* 2012; **25** (4): 516–21.

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS WITH PRIMARY LESION OF BONE AND LYMPHATIC SYSTEM (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT)

*L.M. Zakhartseva, K.M. Shatrova, I.A. Kriachok,
M.V. Diatel, T.V. Kadnikova, K.S. Filonenko,
I.B. Titorenko, I.A. Glavynskyi*

Summary. *Mastocytosis is one of the most rare diseases. This article contains material from available sources on the diagnosis, classification, clinic and treatment of mastocytosis. Also there is a personal experience example presented, of a sluggish (indolent) systematic mastocytosis case, that was found after 20 years since the patient had developed it.*

Key Words: systemic mastocytosis in adult patient, diagnostic criteria, immunohistochemistry, treatment.

Адрес для переписки:

Захарцева Л.М.
03115, Киев, ул. Верховинная, 69
Киевский городской клинический
онкологический центр
E-mail: lmz@list.ru

Получено: 28.10.2015