

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 Р.Г. Унна 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 Р. 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; мальабсорбция 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 (иматиниба 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: плоскостопная 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, ахилловы 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 аномально 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, гиалиновые 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».

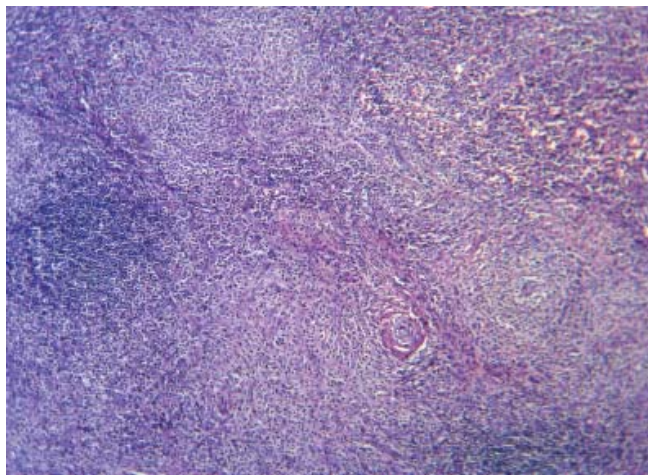


Рис. 1. Микроскопическое строение опухоли в пораженном лимфатическом узле, $\times 100$

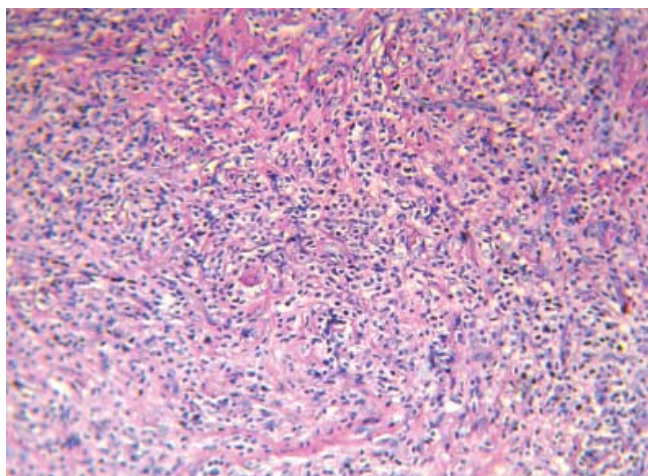


Рис. 2. Опухоль состоит из крупных округлых клеток с обильной цитоплазмой, расположенных дискретно или в виде небольших скоплений, разделенных фиброзной стромой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

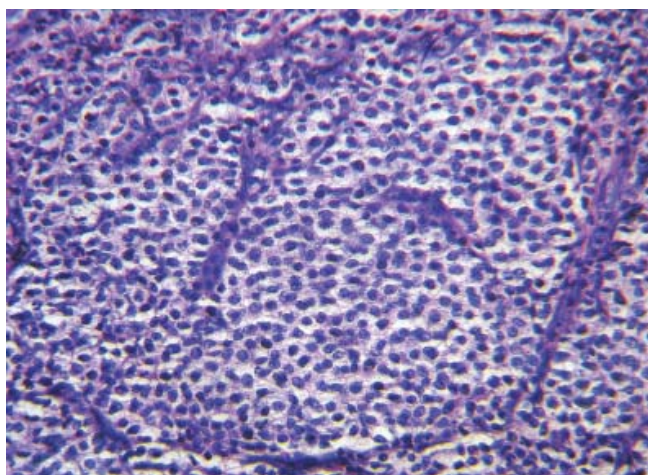


Рис. 3. Опухолевые клетки имеют овальное ядро с мелкими глыбками хроматина и светлую обильную цитоплазму. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

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;

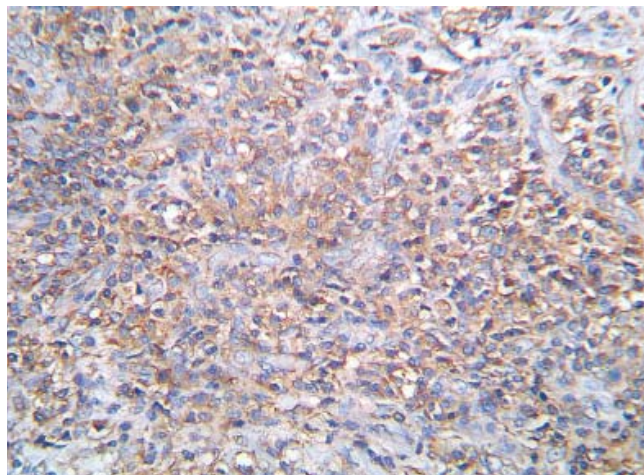


Рис. 4. Экспрессия CD117 (c-kit, «Thermo Scientific») в опухолевых клетках. Система визуализации Ultravision Detection System, $\times 400$

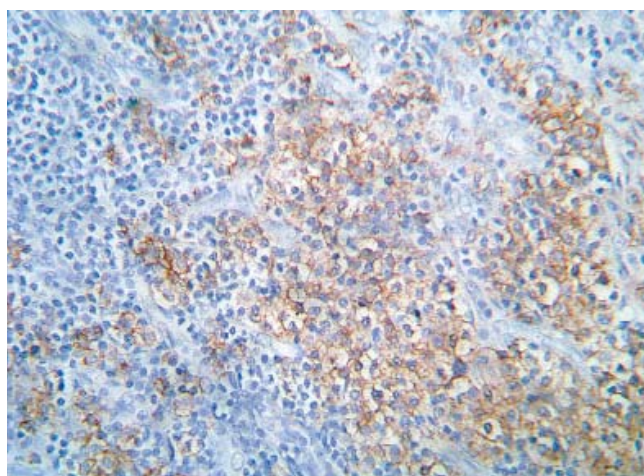


Рис. 5. Экспрессия CD25 (IL2R Antibody, «Thermo Scientific») в опухолевых клетках. Система визуализации Ultravision Detection System, $\times 400$

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 кроветворных 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 кроветворных клеток, кроме зрелых эритроцитов. В норме находится на поверхности тучных клеток.

4) Обязательно необходимо изучение экспрессии антигена CD117 — трансмембранного рецептора с-KIT, 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 трепанбиоптатов 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. Torrelo A, Alvarez-Twose I, Escibano 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. **Халиулин ЮГ, Урбанский АС.** Современные подходы к диагностике и медикаментозной терапии дерматозов (учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей). Кемерово: КемерГМА, 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. Glavynskiy

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