

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Лечение агрессивного системного мастоцитоза и тучноклеточного лейкоза. Обзор литературы и серия клинических наблюдений

Treatment of Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia. Literature Review and Case Reports

В.Г. Потапенко¹, Э.К. Абдулхаликова², В.В. Байков², М.В. Барабанщикова², А.В. Ботина², С.Л. Воробьев³, Н.В. Дорофеева¹, Ю.В. Забутова¹, Н.А. Котова¹, В.В. Козыро¹, Ю.А. Криволапов⁴, Е.В. Лисукова², Ю.С. Осипов⁵, Ю.И. Подманкова⁵, В.М. Кравцова², Т.Г. Кулибаба⁶, Н.С. Лазорко⁵, Е.В. Морозова², Ю.В. Миролюбова⁵, О.В. Небелицкая¹, И.А. Самородова¹, А.В. Серков¹, К.В. Скорюкова¹, Е.Н. Точеная⁵, О.В. Шварц⁵, В.А. Шуваев⁷, А.Г. Эмчагли⁸, Н.В. Медведева¹

VG Potapenko¹, ZK Abdulkhalikova², VV Baykov², MV Barabanshchikova², AV Botina², SL Vorob'ev³, NV Dorofeeva¹, YuV Zabutova¹, NA Kotova¹, VV Kozyro¹, YuA Krivolapov⁴, EV Lisukova², YuS Osipov⁵, Yul Podmankova⁵, VM Kravtsova², TG Kulibaba⁶, NS Lazorko⁵, EV Morozova², YuV Mirolyubova⁵, OV Nebelitskaya¹, IA Samorodova¹, AV Serkov¹, KV Skoryukova¹, EN Tochenaya⁵, OV Shvarts⁵, VA Shuvaev⁷, AH Elmaagacli⁸, NV Medvedeva¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

¹ City Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», пр-т Славы, д. 32, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 192071

³ National Center for Clinical Morphological Diagnosis, 32 Slavy pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 192071

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

⁴ II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

⁵ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

⁵ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁶ Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

⁷ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

⁷ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

⁸ Клиника Асклепиос им. Святого Георгия, Ломюленштрассе, д. 5, Гамбург, Германия, 20099

⁸ Asklepios St. Georg, 5 Lohmuhlenstrasse, Hamburg, Germany, 20099

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Представить серию клинических наблюдений течения и терапии агрессивного системного мастоцитоза (АСМ) и тучноклеточного лейкоза (ТКЛ).

Aim. To provide case reports on the course and treatment of aggressive systemic mastocytosis (ASM) and mast cell leukemia (MCL).

Материалы и методы. В работе представлены истории болезни взрослых пациентов с АСМ ($n = 4$) и ТКЛ ($n = 2$), получавших циторедуктивное лечение преимущественно в Городской клинической больнице № 31 (Санкт-Петербург). Больные были в возрасте 36–61 год (медиана 50 лет); женщин было 4, мужчин — 2.

Materials & Methods. This paper reports the histories of adult patients with ASM ($n = 4$) and MCL ($n = 2$) treated with cytoreduction predominantly at the City Clinical Hospital No. 31 (Saint Petersburg). The patients were 36–61 years of age (median 50 years); there were 4 women and 2 men.

Результаты. У всех больных достигнут стойкий ответ на лечение кладрибином ($n = 3$), иматинибом ($n = 2$), комбинацией леналидомида, элотузумаба и дексаметазона с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэ-

Results. All patients showed stable response to cladribine ($n = 3$), imatinib ($n = 2$), and combined lenalidomide, elotuzumab, and dexamethasone treatment with subsequent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ($n = 1$). With a median follow-up of 124 months (range 55–186 months),

тических стволовых клеток ($n = 1$). При медиане наблюдения 124 мес. (диапазон 55–186 мес.) 1 из 2 пациентов с ТКЛ умер на фоне прогрессирования сопутствующего гиперэозинофильного синдрома и вторичного инфекционного осложнения.

Заключение. Терапия кладрибином у 2 пациентов с АСМ и иматинибом у 2 пациентов с ТКЛ привела к стойкому многолетнему ответу с сохранением удовлетворительного качества жизни. Необходимы сравнительные исследования для оценки эффективности и определения оптимальной последовательности применения различных противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: мастоцитозы, триптаза, тучные клетки, тучноклеточный лейкоз, ген *KIT*, кладрибин, иматиниб.

Получено: 5 октября 2023 г.

Принято в печать: 10 марта 2024 г.

Для переписки: Всеволод Геннадьевич Потапенко, канд. мед. наук, пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110; тел.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Для цитирования: Потапенко В.Г., Абдулхаликова З.К., Байков В.В. и др. Лечение агрессивного системного мастоцитоза и тучноклеточного лейкоза. Обзор литературы и серия клинических наблюдений. Клиническая онкогематология. 2024;17(2):180–94.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-180-194

1 ut of 2 MCL patients died due to the concomitant hypereosinophilic syndrome progression and secondary infectious complication.

Conclusion. Cladribine therapy in 2 ASM patients and imatinib therapy in 2 MCL patients yielded stable long-term response with good quality of life being maintained. More comparative studies are required for efficacy assessment and optimum sequencing of chemotherapeutic drugs.

Keywords: mastocytoses, tryptase, mast cells, mast cell leukemia, *KIT* gene, cladribine, imatinib.

Received: October 5, 2023

Accepted: March 10, 2024

For correspondence: Vsevolod Gennadevich Potapenko, MD, PhD, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110; Tel.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

For citation: Potapenko VG, Abdulkhalikova ZK, Baykov VV, et al. Treatment of Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Mast Cell Leukemia. Literature Review and Case Reports. Clinical oncohematology. 2024;17(2):180–94. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-180-194

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитозы — заболевания системы крови, обусловленные клональной пролиферацией тучных клеток. Впервые мастоцитоз в виде хронической крапивницы с последующей пигментацией был описан Е. Nettleship и W. Тау у девочки 2 лет в 1869 г. [1]. Термин «мастоцитоз», который применяется в настоящее время, предложил в 1936 г. Sezary [1]. Частота мастоцитоза достигает 1:10 000 населения [2].

Чаще всего мастоцитозы протекают с высыпаниями на кожных покровах (рис. 1). Возможно и течение без сыпи, когда пациенты многие годы наблюдаются с необъяснимыми анафилактическими реакциями, остеопорозом, нарушением стула, эндокринными и другими расстройствами [3, 4].

Тучные клетки в норме содержатся в соединительной ткани и пролиферируют под влиянием фактора роста стволовых клеток. Активирующий сигнал передается с помощью рецептора *KIT*, обладающего тирозинкиназной активностью. Соматическая мутация в протоонкогене *KIT* приводит к активации молекулы *KIT*-рецептора, что вызывает бесконтрольную пролиферацию и избыточное накопление тучных клеток. У взрослых больных чаще встречается мутация в кодоне 816 экзона 17 гена *KIT* с заменой аспарагина на валин. Она может определяться у 94 % больных с системным мастоцитозом [5].

Важнейший биохимический маркер мастоцитоза триптаза — трипсиноподобный фермент, который содержится преимущественно в гранулах тучных

клеток. Концентрация может варьировать у одного и того же пациента в зависимости от выраженности медиаторной реакции [6]. Количество фермента в крови прямо пропорционально опухолевой нагрузке [7–10].

Мастоцитозы — заболевания с разными вариантами течения. Диагноз и вариант мастоцитоза, степень агрессивности устанавливают на основании критериев классификации ВОЗ 2022 г. (табл. 1 и 2) [11, 12].

Показания к началу противоопухолевой терапии определяются наличием или отсутствием В- и С-признаков мастоцитоза. Появление С-признаков (Consider, Chemotherapy, Cytoreduction — показано, химиотерапия, циторедукция) — это абсолютное показание к началу противоопухолевой терапии. Развитие В-признаков свидетельствует о том, что заболевание пока еще не требует циторедуктивного лечения и ситуация в целом благоприятная, но квалифицируется гематологами как **Be careful**, **Borderline**, **Benign** (будь осторожен, пограничный, благоприятный) [11, 12]. В- и С-признаки приведены в табл. 3.

Большинство составляют больные с неагрессивными формами системного мастоцитоза и с потребностью только в симптоматической терапии, поскольку длительность их жизни близка к среднестатистической [13, 14]. В противоопухолевой терапии нуждаются только пациенты с агрессивным системным мастоцитозом и тучноклеточным лейкозом, которых, как показано в исследовании крупной группы больных ($n = 2985$), около 4 % ($n = 125$) [15].

В настоящее время единственным методом, который может привести к излечению, считают



Рис. 1. Кожные проявления мастоцитоза

Fig. 1. Skin manifestations of mastocytosis

Таблица 1. Классификация мастоцитозов

Кожный мастоцитоз

- Пигментная крапивница
 - Мономорфный тип
 - Полиморфный тип
- Диффузный кожный мастоцитоз
- Мастоцитома кожи
 - Изолированная
 - Множественная

Системный мастоцитоз (СМ)

- Мастоцитоз с изолированным поражением костного мозга
- Индолентный СМ
- Тлеющий СМ
- СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием
- Агрессивный СМ
- Тучноклеточный лейкоз

Тучноклеточная саркома

трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Другие варианты терапии направлены только на циторедукцию. Выбор лечебной тактики зависит от варианта мутации в гене *KIT*. До 15 % пациентов с системным мастоцитозом не имеют мутации *KIT*^{D816V}, и у этой категории больных эффективен иматиниб [16, 17]. При наличии мутации D816V в гене *KIT* в качестве основных препаратов ранее применяли кладрибин и интерферон-α с примерно одинаковой эффективностью [13]. Часть исследователей отмечают, что кладрибин переносится лучше, ответ достигается быстрее и длится дольше [18]. Описана эффективность и других препаратов (дазатиниб, элутузумаб, леналидомид, 6-меркаптопурин, гидроксимочевина) [13, 14, 19, 20]. В последние годы в практику входят новые ингибиторы тирозинкиназ мидостаурин и авапритиниб [21, 22]. Препараты эффективны независимо от мутационного статуса гена *KIT*. При этом переносимость авапритиниба, показатели общего ответа и выживаемости лучше [23–25]. Критерии ответа на лечение представлены в табл. 4.

Таблица 2. Критерии диагноза системного мастоцитоза

Для верификации диагноза необходимы большой и 1 малый критерий или ≥ 3 малых критериев.

Большой критерий	Мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из ТК (≥ 15 ТК в кластере), определяемые на срезах костного мозга и/или других органов* ^a
Малые критерии	<p>> 25 % всех ТК в мазках костного мозга имеют атипичные морфологические черты (типа I или II) или веретеновидную форму в тучноклеточных инфильтратах, обнаруженных в срезах костного мозга или других органов*^a</p> <p>Выявление активирующей точечной мутации в кодоне 816 (или другом участке) гена <i>KIT</i> в клетках костного мозга, крови или других органов*^b</p> <p>ТК в костном мозге, крови или других органах* экспрессируют ≥ 1 антигена: CD2, CD25 и CD30^b</p> <p>Концентрация триптазы в сыворотке > 20 нг/мл. Не учитывается, если выявлено ассоциированное клональное миелоидное новообразование</p> <p>При НАТ концентрация триптазы должна быть скорректирована^г</p>

НАТ — наследственная α-триптаземия; СМ — системный мастоцитоз; ТК — тучные клетки.

* За исключением кожи.

^a В срезах ткани морфологические черты ТК анализируются в компактном, диффузном или смешанном диффузном/компактном тучноклеточном инфильтрате. Веретенообразная форма не считается критерием СМ, когда ТК располагаются вдоль сосудов, жировых клеток, нервных клеток или эндостального выстилающего клеточного слоя. При цитологическом исследовании костного мозга атипичные черты не считаются критерием СМ, если ТК расположены в его стромальных фрагментах или рядом с ними.

^b Любой тип мутации в гене *KIT* считается малым критерием СМ, если имеются опубликованные убедительные доказательства ее трансформирующего влияния.

^c Экспрессия может быть подтверждена с помощью как иммуногистохимического исследования, так и проточной цитофлуориметрии.

^г Оптимальный способ корректировки еще предстоит определить. Один из способов коррекции — деление базовой концентрации триптазы на количество дополнительных копий генов α-триптазы с добавлением одного. Например, если уровень триптазы 30 нг/мл и найдены 2 дополнительные копии гена у пациента с НАТ, то скорректированная концентрация триптазы будет 10 (30 / 3 = 10).

Проспективных исследований, в которых сравнивалось бы действие нескольких препаратов, к настоящему времени не опубликовано, поэтому выбор лечебной тактики в большей мере зависит от возможностей и предпочтений клиники.

Представленное исследование — часть работы по изучению мастоцитозов, которая ведется в Городской клинической больнице № 31 (Санкт-Петербург). Ранее были опубликованы описания мастоцитозов у взрослых и детей, а также научно-популярные работы для пациентов, в которых даны рекомендации, как действовать в различных ситуациях [14, 27–31].

Проявления и терапия агрессивных форм мастоцитозов могут отличаться у разных пациентов, поэтому представление клинических наблюдений имеет практический интерес. **Цель работы** — охарактеризовать течение заболевания и терапию у 4 пациентов с агрессивным системным мастоцитозом и у 2 — с тучноклеточным лейкозом. Противоопухолевая терапия проводилась всем пациентам с учетом мутационного статуса гена *KIT*. При отсутствии мутации D816V в гене *KIT* применялся иматиниб. Если мутация при-

Таблица 3. В- и С-признаки агрессивности мастоцитозов

В-признаки (Be careful, Borderline, Benign)	С-признаки (Consider, Chemotherapy, Cyto-reduction)
<ul style="list-style-type: none"> ● Большая тучноклеточная масса. Инфильтрация ТК ≥ 30 % по данным иммуногистохимического исследования трепанобиоптата, и/или сывороточная концентрация триптазы ≥ 200 нг/мл^а, и/или мутация D816V в гене <i>KIT</i> с ВАЧ ≥ 10 % в костном мозге либо лейкоцитах крови. ● Признаки миелопролиферации и/или миелодисплазии^б. Гиперклеточный костный мозг с потерей жировых клеток и выраженным миелофиброзом. Возможны «сдвиг влево», эозинофилия, умеренные признаки дисплазии (< 10 % нейтрофильного, эритроцитарного и мегакариоцитарного ростков). ● Органомегалия. Пальпируемая гепатомегалия без асцита либо других признаков нарушения работы печени, и/или пальпируемая спленомегалия без гиперспленизма и потери массы тела, и/или пальпируемая либо висцеральная лимфаденопатия > 2 см по данным УЗИ или КТ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Цитопения. Нейтрофилы < 1×10^9/л, и/или гемоглобин < 100 г/л, и/или тромбоциты < 100×10^9/л. ● Дисфункция печени. Асцит и повышение активности печеночных ферментов^в. Возможны увеличение печени, цирроз и портальная гипертензия. ● Поражение костей. Крупные (> 2 см) очаги остеолитического патологического переломов. Возможна оссалгия. ● Изменения в селезенке. Пальпируемая спленомегалия. Возможны гиперспленизм, потеря массы тела и гипоальбуминемия. ● Вовлечение желудочно-кишечного тракта. Мальабсорбция с гипоальбуминемией. Возможна потеря массы тела

ВАЧ — вариант аллельной частоты; МДС — миелодиспластический синдром; МПН — миелопролиферативное новообразование; НАТ — наследственная α -триптаземия; СМ — системный мастоцитоз; СМ-АГН — СМ, ассоциированный с гематологическим новообразованием; ТК — тучные клетки.

^а При НАТ концентрация триптазы должна быть скорректирована, но оптимальный способ еще предстоит определить. Один из методов коррекции — деление базовой концентрации триптазы на количество дополнительных копий генов α -триптазы с добавлением одного. Например, если уровень триптазы 300 нг/мл и найдены 2 дополнительные копии гена у пациента с НАТ, то скорректированная концентрация триптазы будет 100 ($300 / 3 = 100$) и это не считается В-признаком.

^б Признаки миелопролиферации и/или миелодисплазии должны быть умеренными и постоянными (без разрешения и без нарастания), но не достигать критериев диагностики МДС, МПН, МДС/МПН. Если критерии присутствуют, то диагностируется СМ-АГН. Наличие СМ-АГН исключает В-признак и тлеющий СМ по определению.

^в Повышение активности щелочной фосфатазы часто присутствует у больных с агрессивными формами СМ и с индуцированным СМ поражением печени. У некоторых пациентов отмечается только гиперферментемия без клинически значимого асцита.

Таблица 4. Критерии эффективности лечения мастоцитозов

Ответ	Характеристика
Полный (наличие всех 4 критериев на протяжении ≥ 12 нед.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие агрегатов опухолевых ТК в костном мозге или биоптате другого органа, за исключением кожи. 2. Концентрация триптазы в сыворотке < 20 нг/мл при концентрации до лечения > 40 нг/мл. 3. Показатели крови: нейтрофилы > 1×10^9/л без отклонений в лейкоцитарной формуле, гемоглобин > 110 г/л, тромбоциты > 100×10^9/л. 4. Нормализация размеров печени и селезенки, регрессия всех очагов поражений СМ в органах и тканях
Частичный (наличие всех 3 критериев на протяжении ≥ 12 нед. при отсутствии данных за полный ответ или прогрессирование)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение ТК ≥ 50 % в костном мозге и/или биоптате другого пораженного мастоцитозом органа, за исключением кожи. 2. Уменьшение концентрации триптазы ≥ 50 %. 3. Полное исчезновение признаков поражения мастоцитозом в биоптате ≥ 1 ранее пораженного органа
Клиническое улучшение (длительность ответа ≥ 12 нед.)	Улучшение по ≥ 1 критерию негематологического (асцит или плевральный выпот, нарушение функции печени, гипоальбуминемия, спленомегалия) и/или гематологического (нейтрофилы, анемия, тромбоцитопения) параметра при отсутствии полного/частичного ответа
Стабилизация	Не соответствует критериям полного, частичного ответов и клинического улучшения или прогрессирования
Прогрессирование (наличие 1 из 7 критериев продолжительно-стью ≥ 8 нед.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. При негематологическом повреждении органов II степени: ухудшение на 1 степень и ≥ 100 % по лабораторным отклонениям. 2. При гипоальбуминемии II степени (20–30 г/л): ухудшение на 1 степень со снижением ≥ 5 г/л. 3. При негематологическом повреждении органов III степени: ухудшение ≥ 100 % по лабораторным отклонениям. 4. При II степени трансфузионно-зависимой анемии (гемоглобин 80–100 г/л) или тромбоцитопении (50–75×10^9/л): нарастание потребности ≥ 4 доз эритроцитсодержащих компонентов крови или концентрата тромбоцитов в течение 8 нед. 5. Только для трансфузионно-зависимых пациентов: увеличение потребности в эритроцит- или тромбоцитсодержащих средах в 2 раза в течение 8 нед. по сравнению с периодом в 12 нед. до начала лечения. 6. При нейтропении \geq III степени (< 1×10^9/л): уменьшение количества нейтрофилов > 50 % и абсолютного числа нейтрофилов $\geq 0,25 \times 10^9$/л до IV степени. 7. Если селезенка не пальпировалась или выступала на ≤ 5 см из-под края реберной дуги, то прогрессированием следует считать только спленомегалию ≥ 10 см по данным пальпации. Если селезенка до лечения пальпаторно выступала из-под края реберной дуги на ≥ 5 см, то прогрессированием следует считать увеличение органа на ≥ 10 см
Потеря ответа	Потеря документально подтвержденного полного, частичного ответов или клинического улучшения на протяжении ≥ 8 нед. Учитываются значения показателей до лечения, а не минимальные в ходе терапии

ПРИМЕЧАНИЕ. Оценка проводится по шкале токсичности СТСАЕ (общие терминологические критерии нежелательных явлений) [26].

СМ — системный мастоцитоз; ТК — тучные клетки.

существовала, то проводилось лечение кладрибином или другими препаратами. Все пациенты получали лечение преимущественно в Городской клинической больнице № 31 Санкт-Петербурга, а также в НМИЦ им. В.А. Алмазова, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. АллоТГСК 1 пациентке выполнена в клинике Асклепиос им. Святого Георгия (Гамбург, Германия).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка 1

В 2000 г., в возрасте 21 год, пациентка обратила внимание на появление пигментной сыпи. В 2006 г. начались эпизодические гастралгии, купируемые приемом ранитидина. С 2010 г. боль нарастала и начался умеренный кожный зуд. Отмечались также умеренная пальпируемая шейная лимфаденопатия, а по данным КТ выявлено незначительное увеличение печени и селезенки. На уровне тел позвонков L_{II}-L_{III} определялись забрюшинные лимфатические узлы до 17 мм в диаметре и лимфатические узлы до 18–20 мм в воротах селезенки. Кроме того, выявлен распространенный остеолитический процесс с размером очагов до 20 мм без оссалгии и переломов. Состояние в течение 3 лет было стабильным.

В 2013 г., в возрасте 34 лет, установлена анемия с концентрацией гемоглобина 104 г/л без признаков гемолиза и факторного дефицита. В гемограмме тучные клетки не выявлены. Однако при дифференцированном подсчете на 500 клеток в аспирате костного мозга были обнаружены мастоциты до 35 %. Преобладали клетки среднего размера, среди которых встречались как элементы с типичными чертами зрелых мастоцитов (плотная обильная вишнево-фиолетовая зернистость, ядра отчетливо не контурируются), так и атипичные формы с дегрануляцией и вакуолизацией голубой цитоплазмы, единичными кристаллами Шарко—Лейдена. Ядра светлые, округлые, овальные, дольчатые, моноцитоподобные (в литературе экспертами описываются как более молодые формы предшественников — промастоциты). Встречались единичные атипичные веретенообразные формы мастоцитов.

По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена мутация D816V в гене *KIT*. При иммуногистохимическом исследовании трепанобиоптата костного мозга отмечалась тучноклеточная инфильтрация с экспрессией CD117, триптазы, CD25, CD68. Экспрессия CD2 на тучных клетках отсутствовала. При реакции на CD138 выявлен избыток плазмоцитов, которые лежали одиночно и в группах до 15 клеток, но в реакциях с IgGκ и IgGλ рестрикции легких цепей не обнаружено. Гистологическое исследование лимфатического узла показало неспецифические изменения.

По совокупности морфологических, гистологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических исследований поставлен диагноз: тучноклеточный лейкоз, вариант с мутацией D816V в гене *KIT*. Клинически значимых сопутствующих заболеваний не отмечалось.

С января 2013 г. в течение 2 мес. проводилось лечение дазатинобом. Из нежелательных явлений отмечались тошнота, рвота, усиление боли в животе и эпизоды артериальной гипотензии, в связи с чем

терапия была приостановлена. В течение 3 лет пациентка получала только симптоматическое лечение.

В мае 2017 г. отмечено нарастание медиаторных симптомов*, а также анемия с концентрацией гемоглобина 60 г/л. Проводились гемотрансфузии, назначались витамин B₁₂, фолиевая кислота — без эффекта. В октябре 2017 г. в течение месяца пациентка получала интерферон-α по 3 млн МЕ в/м 3 раза в неделю. Однако в связи с тяжелым гриппоподобным синдромом препарат был отменен. Анемия оставалась, но анемический синдром был компенсированным.

В ноябре 2017 г. состояние пациентки ухудшилось. Нарастали кожный зуд, слабость, не связанная с анемией, появились рецидивирующие коллапсы, тахикардия, диарея, эпизоды немотивированной одышки, постоянная тошнота и эпизодическая рвота. Пациентка повторно обследована.

При рестадировании констатировано прогрессирующее заболевание. В крови появились единичные тучные клетки. В миелоцитогамме отмечалось вытеснение нормальных гемопоэтических клеток мастоцитами. Содержание последних превышало 60 %. Мастоциты были разной формы и степени зрелости с гипогранулярной голубоватой цитоплазмой, неправильным и разряженным распределением базофильных гранул, билобулярными, моноцитоподобными и дисперсными ядрами. УЗИ и рентгенологическое (КТ) исследование показали умеренное нарастание размеров бронхопульмональных и абдоминальных лимфатических узлов до 3,2 см, умеренное увеличение печени (косой вертикальный размер правой доли печени [КВР ПД] 17,6 см) и селезенки до 13,9 × 4,5 см. Концентрация триптазы в крови — 1690 нг/мл. Принято решение о проведении терапии кладрибином в стандартных дозах (по 5 мг/м²/сут в/в капельно в 1–5-й день каждые 28 дней).

После 1-го цикла кладрибина улучшился аппетит, уменьшилась тахикардия и боль в эпигастрии, повысилась концентрация гемоглобина крови до 84 г/л. После 2 циклов лечения концентрация триптазы снизилась до 1410 нг/мл. Однако 3-й и 4-й циклы были отложены на 1 и 3 мес. соответственно в связи с тяжелой панцитопенией. В июне 2018 г. концентрация триптазы составила 1130 нг/мл. После 4-го цикла развилась нозокомиальная пневмония и повторно усилилась панцитопения с возобновлением трансфузий компонентов крови. По данным миелограммы после 4-го цикла количество тучных клеток в костном мозге составило 86 % (рис. 2 и 3). Констатирован недостаточный эффект кладрибина.

В течение лета 2018 г. был повторный эпизод нозокомиальной пневмонии, анемия сохранялась, интенсивность медиаторных симптомов нарастала. С сентября 2018 г. начата терапия этопозидом по 50 мг в/в капельно 1 раз в неделю. Выполнено 4 введения. Умеренно уменьшилась слабость, и нормализовалось

* Медиаторные симптомы обусловлены выбросом в кровь медиаторов воспаления, которые содержатся в гранулах тучных клеток. Чаще всего это приводит к кожному зуду, гастралгии, головной боли, головокружению, слабости, потливости и к другим жалобам [27].

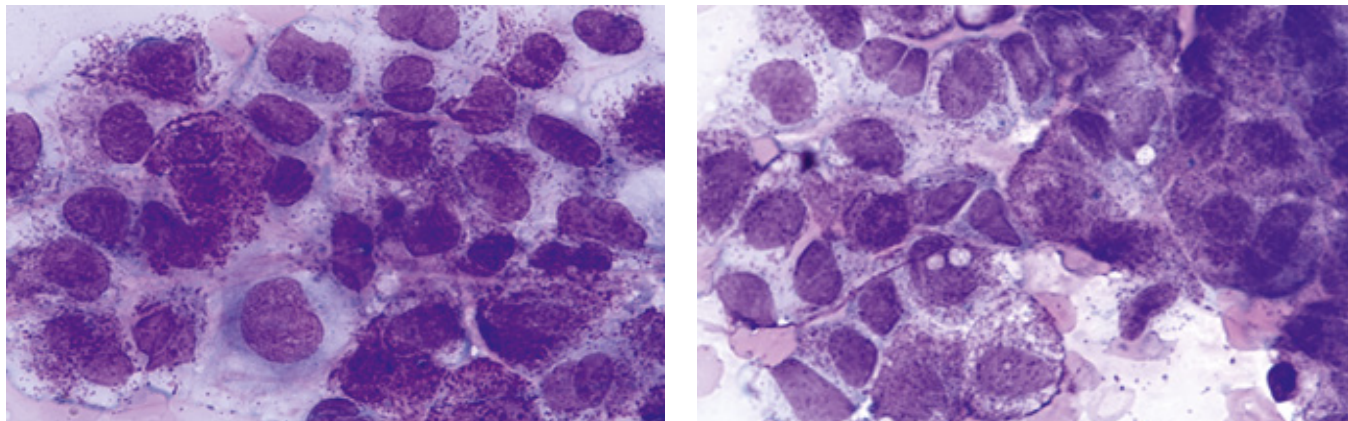


Рис. 2. Аспират костного мозга. Агрегаты из 15–20 тучных клеток в цитологическом препарате. Обращает на себя внимание неравномерный фон мазка, создающий впечатление «грязного» предметного стекла. Этот феномен обусловлен гранулами, которые высвобождаются при дегрануляции и разрушении тучных клеток во время приготовления цитологического препарата. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 40$

Fig. 2. Bone marrow aspirate. Aggregates from 15–20 mast cells in a cytological specimen. Note a non-uniform smear background which appears as a “dirty” slide. This phenomenon is accounted for by the granules being released on mast cell degranulation and disruption during the preparation of cytological specimen. Romanowsky-Giemsa stain, $\times 40$

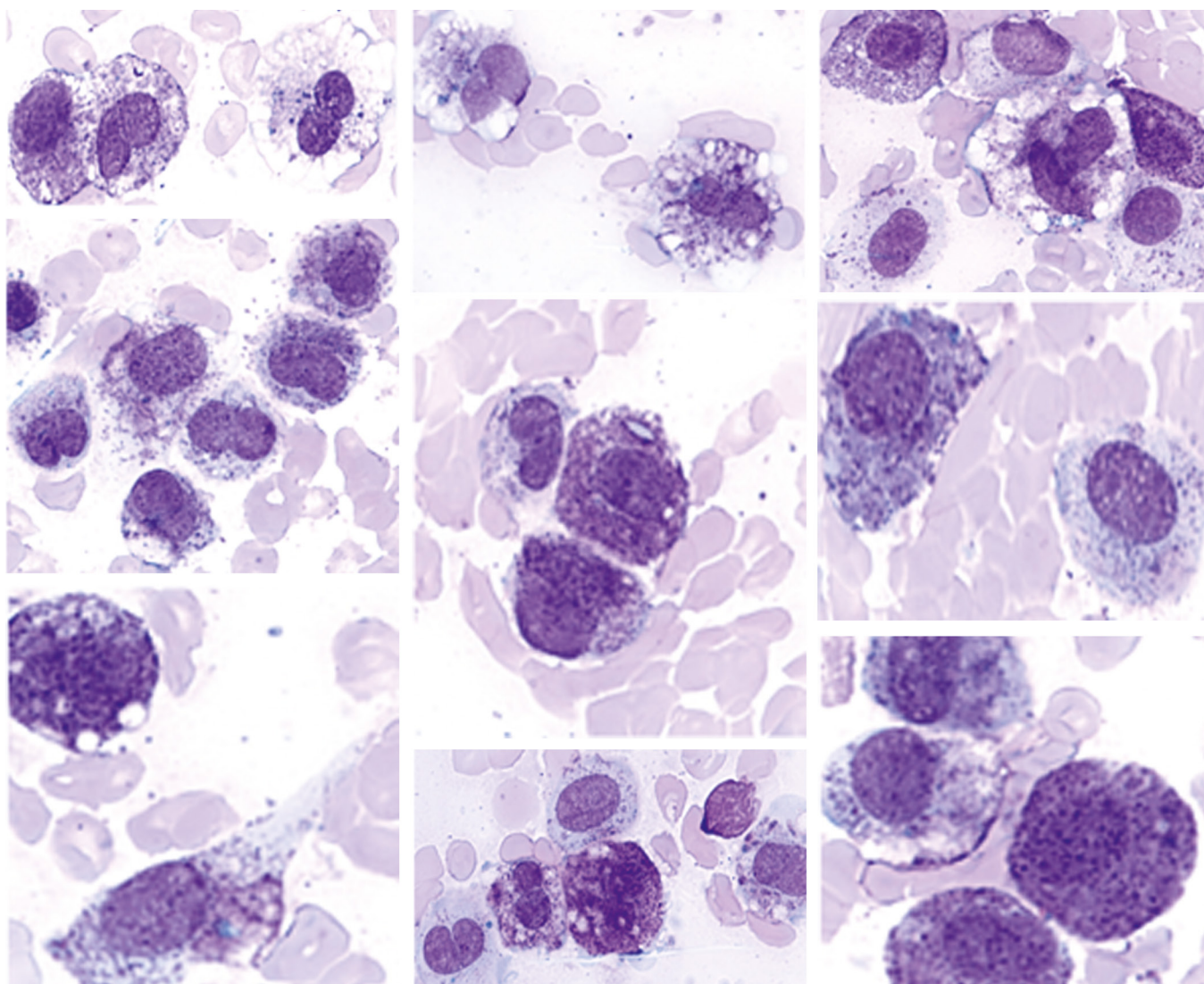


Рис. 3. Аспират костного мозга. Тучноклеточный лейкоз. Варианты атипичных мастоцитов (веретенообразной формы, формы с вакуолизацией) и промастоцитов с гипогранулярной цитоплазмой, светлыми округлыми моноцитоподобными ядрами, единичными кристаллами Шарко—Лейдена в цитологическом препарате. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 100$

Fig. 3. Bone marrow aspirate. Mast cell leukemia. Variants of atypical mastocytoses (spindle-shaped and vacuolization forms) and promastocytes with hypogranular cytoplasm, light-colored, rounded monocytoid nuclei, and single Charcot-Leyden crystals) in the cytological specimen. Romanowsky-Giemsa stain, $\times 100$

количество нейтрофилов в крови. Далее проведена терапия по схеме «7+3» (даунорубин + цитарабин в стандартных дозах). В аспирате костного мозга относительное число тучных клеток снизилось с 90 до 60 %, панцитопения сохранялась, общее состояние больной оставалось тяжелым. Концентрация триптазы в крови снизилась до 303 нг/мл.

В связи с выявлением на 30 % тучных клеток экспрессии белка SLAMF7 с 14.01.2019 г. начата терапия леналидомидом, элутузумабом и дексаметазоном. Проведен один неполный цикл. Схема лечения: элутузумаб 10 мг/кг в/в капельно в 1, 8 и 15-й дни, леналидомид 25 мг/сут внутрь ежедневно в 1–15-й день и дексаметазон по 28 мг в/в капельно в дни введения элутузумаба. Уже на 5-й день лечения появилась устойчивая тенденция к восстановлению гемопоэза и отмечалась регрессия медиаторных симптомов. Концентрация триптазы в крови через неделю от начала приема леналидомидов снизилась с 303 до 183 нг/мл, а через 2 нед. — до 51 нг/мл. При гистологическом исследовании 19.02.2019 г. в трепанобиоптате обнаруживались единичные тучные клетки. С целью консолидации 26.02.2019 г. выполнена неродственная совместимая аллотГСК. Режим кондиционирования включал треосульфан и флударабин. Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» назначались антиtimoцитарный глобулин, циклоспорин-А, микофенолата мофетил и метотрексат. Посттрансплантационный период осложнился кластридиальным энтероколитом, полиомавирусным острым циститом и реактивацией цитомегаловирусной инфекции. При повторном гистологическом исследовании костного мозга в марте 2020 г. выявлены единичные тучные клетки с морфологическими и иммунологическими чертами атипичности. Концентрация триптазы сохранялась на прежнем уровне (51 нг/мл).

Улучшение самочувствия после лечения элутузумабом и леналидомидом сохранилось и после аллотГСК. Отмечалось ослабление медиаторных симптомов, исчезновение сыпи, уменьшение потребности в приеме антигистаминных препаратов, восстановление аппетита и увеличение массы тела с 64 до 115 кг. Сохранялась только непереносимость спиртосодержащих продуктов, укропа и резких запахов.

В мае 2021 г., через 27 мес. после аллотГСК, появилась гнойничковая сыпь на коже спины и груди с остаточной пигментацией. При гистологическом исследовании кожи обнаружена тучноклеточная инфильтрация. В трепанобиоптате выявлены рассеянные тучные клетки с иммунофенотипическими признаками атипичности. Цитопении не было. Сохранялся распространенный остеолитический процесс с очагами до 14 мм, отмечалась умеренная гепатомегалия (КВР ПД 17 см) без увеличения селезенки. В сентябре 2021 г. концентрация триптазы в крови увеличилась до 102 нг/мл. Полный донорский химеризм сохранялся. В связи со стабильным самочувствием была принята выжидательная тактика.

В январе 2022 г. проведено повторное обследование. При цитологическом исследовании костного мозга тучных клеток не выявлено. При оценке трепанобиоптата объем поражения тучными клетками составил около 20 %. По данным УЗИ повторно увели-

чилась селезенка (пальпаторно не определялась) без признаков портальной гипертензии. Концентрация триптазы — 110 нг/мл. Медиаторные симптомы были стабильными, без ухудшения. Цитопении не было. Лабораторные изменения расценены как значимые. С 31.01.2022 г. начата терапия мидостаурином по 200 мг/сут внутрь постоянно.

Переносимость препарата в целом была удовлетворительной. Отмечалась умеренная энтеропатия без потребности в коррекции доз и тошнота, купируемая ондансетроном. Гематологической токсичности не было. В марте 2022 г., через 2 мес. терапии, выполнена еще одна трепанобиопсия костного мозга. Отмечалась положительная динамика, тучноклеточная инфильтрация уменьшилась: обнаружено всего одно скопление тучных клеток. Лечение мидостаурином было продолжено.

В апреле 2022 г., через 3 мес. терапии мидостаурином, появились боль, гиперемия и отслоение эпидермиса на ладонной поверхности дистальных фаланг. Был диагностирован ладонно-подошвенный синдром I–II степени как осложнение приема мидостаурина. Препарат был отменен. Проведена местная терапия мидостаурином, и в течение 2 мес. симптомы разрешились.

В том же месяце появилась боль в коленных суставах. Диагностированы гонартроз 2-й рентгенологической стадии, вероятная подагра, подагрический артрит. Начат прием аллопуринола.

Спустя 10 мес. в связи с обострением калькулезного холецистита выполнена холецистэктомия. Кроме того, был эпизод нозокомиальной бактериальной двусторонней пневмонии. В остальном самочувствие пациентки оставалось стабильным, цитопении и нарастания медиаторных симптомов не отмечено.

Через 10 мес., с апреля 2023 г., возобновлен прием мидостаурина по 200 мг/сут внутрь. Из нежелательных явлений пациентка отмечала артериальную гипертензию, тошноту и повторяющуюся головную боль. Истончение кожи на ладонях после перенесенного ладонно-подошвенного синдрома сохранялось, но не нарастало. Выраженность побочных эффектов препятствовала повседневной и профессиональной деятельности кинолога, поэтому с октября 2023 г. мидостаурин отменен. Самочувствие значительно улучшилось. Интенсивность медиаторных симптомов осталась на прежнем уровне.

Повторим основные события. Заболевание дебютировало с типичной для мастоцитоза сыпи в возрасте 21 год. В течение 13 лет самочувствие медленно ухудшалось, и в 34 года был диагностирован тучноклеточный лейкоз. Стойкий эффект достигнут после терапии пятой линии элутузумабом, леналидомидом и дексаметазоном. Затем выполнена аллотГСК. Через 2 года после трансплантации появились лабораторные признаки прогрессирования тучноклеточного лейкоза, в связи с чем проводилось лечение мидостаурином с положительным результатом. Однако из-за неудовлетворительной переносимости препарат был отменен. Пациентка ведет обычный образ жизни с минимальными ограничениями.

Пациент 2

Пациент, 61 год, в течение нескольких лет обращал внимание на появление пигментной сыпи на коже.

Медиаторных симптомов не было, поэтому к врачу не обращался. В январе 2017 г. отмечено прогрессирующее снижение массы тела (на 20 кг за 9 мес.). Кроме того, наблюдались ежедневные однократные подъемы температуры тела до фебрильных цифр без признаков локализованной инфекции и без эффекта от антибактериальной терапии. Через 8 мес. отмечена спонтанная нормализация температуры тела. Проводилось обследование.

Летом 2017 г. были выявлены панцитопения, увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов. Отмечалась анемия легкой степени (гемоглобин 110 г/л) без признаков гемолиза и факторного дефицита (витамина B_{12} , фолиевой кислоты), тромбоцитопения (число тромбоцитов $72 \times 10^3/\text{мкл}$), а также эозинофилия (число эозинофилов $3,8 \times 10^3/\text{мкл}$) без лейкоцитоза. По данным ПЭТ-КТ в сентябре 2017 г. зафиксированы асцит, увеличение печени (КВР ПД 225 мм, стандартизованный захват радиофармпрепарата [SUV]max 7,47) и селезенки $18,4 \times 7,8 \times 16,5$ см (SUVmax 7,52), а также лимфатических узлов: левых парааортальных до $2,65 \times 1,85$ см (SUVmax 6,67), в воротах печени до $2,3 \times 1,65$ см (SUVmax 5,12) и селезенки до $1,6 \times 1,23$ см (SUVmax 6,67), левых паховых до $2,16 \times 1,26$ см (SUVmax 2,45). При гистологическом исследовании биоптатов трех лимфатических узлов признаков какого-либо опухолевого роста не выявлено.

В декабре 2017 г. появились нарастающая астения, снижение массы тела и умеренная тянущая боль в нижних отделах живота без потребности в анальгезии. Имели место нарастание анемии (гемоглобин 94 г/л), тромбоцитопении (тромбоциты $35 \times 10^3/\text{мкл}$). При биохимическом анализе крови выявлена гиперазотемия (креатинин 148 мкмоль/л), гипербилирубинемия (билирубин 37,5 мкмоль/л, прямой — 14,6 мкмоль/л) и гипоальбуминемия (27,5 г/л). Концентрация триптазы в крови — 220,5 нг/мл. По результатам УЗИ обнаружен асцит объемом около 5 л.

В гипоклеточном аспирате костного мозга выявлены атипичные мастоциты (50,4 %), расположенные диффузно и в виде скоплений. Клетки полиморфные, с округлыми ядрами неправильной формы, нежным хроматином, вакуолизацией, светло-голубой цитоплазмой, азурофильной и базофильной зернистостью. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования трепанобиоптата костного мозга обнаружено, что миелоидная ткань занимает около 100 % межбалочного пространства и преимущественно представлена пролифератом из атипичных клеток малого размера с плеоморфными ядрами и светлой обширной цитоплазмой. Скопления клеток отделены друг от друга плотными коллагеновыми волокнами. На опухолевых клетках выявлена экспрессия триптазы, CD45, CD117, в части клеток — CD30 и CD25. Экспрессии CD1a, CD163, лангерина, S100, SOX10, подоплатина и цитокератинов не обнаружено. Клетки нормального гемопоэза в малом количестве располагались небольшими группами среди полей атипичных клеток. Кариотип нормальный. Мутации в гене *KIT* (ins8, ITD11, D816V) не выявлены. Поставлен диагноз: тучноклеточный лейкоз, без мутации D816V в гене *KIT*. Эозинофилия расценена как возможный вторичный реактивный процесс.

Клинически значимые сопутствующие заболевания включали гипертоническую болезнь III стадии, ишемическую болезнь сердца, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (переднеперегородочный инфаркт миокарда в анамнезе) со стенокардией напряжения III функционального класса, доброкачественную гиперплазию простаты II стадии. По данным эхокардиографического исследования фракция выброса по Симпсону составила 60,6 % (норма 52–72 %), выявлены дилатация обоих предсердий, минимальный гидроперикард и легочная гипертензия 42 мм рт. ст. Постоянно проводилась терапия бисопрололом, спиронолактоном, тамсулозином, изосорбида мононитратом и фозиноприлом.

В связи с агрессивным течением мастоцитоза принято решение о лечении иматинибом по 400 мг/сут внутрь постоянно и кладрибином по 5 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день каждые 28 дней. С целью уменьшить симптомы интоксикации в течение 1 нед. до начала терапии назначался преднизолон 0,5 мг/кг/сут внутрь с эффектом в виде умеренного снижения слабости. Через 2 дня после завершения цикла кладрибина и на фоне продолжения приема иматиниба отмечалось повышение концентрации креатинина до 340 мкмоль/л, что было расценено как токсичность. Лечение иматинибом было приостановлено. После снижения концентрации креатинина до 134 мкмоль/л лечение иматинибом в дозе 100–400 мг/сут продолжено под контролем показателей почечной функции.

Жалобы сохранялись на прежнем уровне. Лабораторная динамика — разнонаправленная. Перед началом следующего цикла терапии кладрибином концентрация триптазы в крови снизилась с 220,5 до 175,5 нг/мл. Органомегалия, асцит и тромбоцитопения сохранялись, однако выросла анемия вплоть до появления трансфузионной зависимости.

Был проведен 2-й цикл лечения кладрибином на фоне постоянного приема иматиниба. Сохранялась положительная лабораторная динамика в виде дальнейшего снижения концентрации триптазы в крови до 162 нг/мл и числа тучных клеток в аспирате костного мозга до 5 %. Выраженная слабость сохранялась, равно как и нарастающий гидроперикард и асцит, диагностирован левосторонний гидроторакс. С января 2018 г. выполнялись лапароцентезы с частотой 1 раз в 2 нед. При повторных цитологических анализах асцитической и плевральной жидкостей атипичных клеток, фуксинофильных палочек и структур грибов не обнаружено. Отмечались признаки серозно-геморрагического воспаления с выраженной долей эозинофилов в экссудате.

К январю 2018 г., 2 мес. терапии, сохранялась положительная лабораторная динамика в виде снижения мастоцитарной инфильтрации костного мозга до 3,8 %, но оставались анемия, тромбоцитопения и спленомегалия. Кроме того, нарастала эозинофилия: абсолютное число эозинофилов в крови достигало $4,4 \times 10^3/\text{мкл}$, а в миелоцитограмме — 21 %. По результатам флуоресцентной гибридизации *in situ* перестроек генов в локусе 4q12 (*SCFD2*, *FIP1L1*, *CHIK2*, *PDGFRA*) в проанализированных интерфазных ядрах не выявлено, а концентрация витамина B_{12} как одного из косвенных признаков клональности была в пределах нормальных значений. Однако не представ-



Рис. 4. Макропрепарат левого желудочка сердца пациента 2. Полость левого желудочка выполнена организованными тромботическими массами, парietальный эндокард утолщен. Клапанный эндокард — бородавчатые наложения

Fig. 4. Gross specimen from the heart left ventricle of male patient #2. Left ventricular cavity with organized thrombotic masses, thickening of the parietal endocardium. Valvular endocardium is a wart-like surface

лялось возможным достоверно исключить связанное с мастоцитозом клональное заболевание костного мозга с эозинофилией.

С целью лечения возможного гиперэозинофильного синдрома дважды с интервалом в 7 дней вводился винкристин в дозе 2 мг в/в, но без результата. Полисерозит оставался, нарастала эозинофилия, появилась гипоальбуминемия до 16 г/л и гипофибриногенемия до 0,6 г/л, концентрация С-реактивного белка была стабильной и варьировала от 19 до 35 мг/л.

Причина длительного асцита оставалась неясной. Несмотря на отрицательные ПЦР-тесты на микобактерию туберкулеза, исключить и диссеминированный туберкулез не представлялось возможным, поэтому после консультации фтизиатра начата терапия туберкулоостатическими препаратами. Эффекта не отмечено.

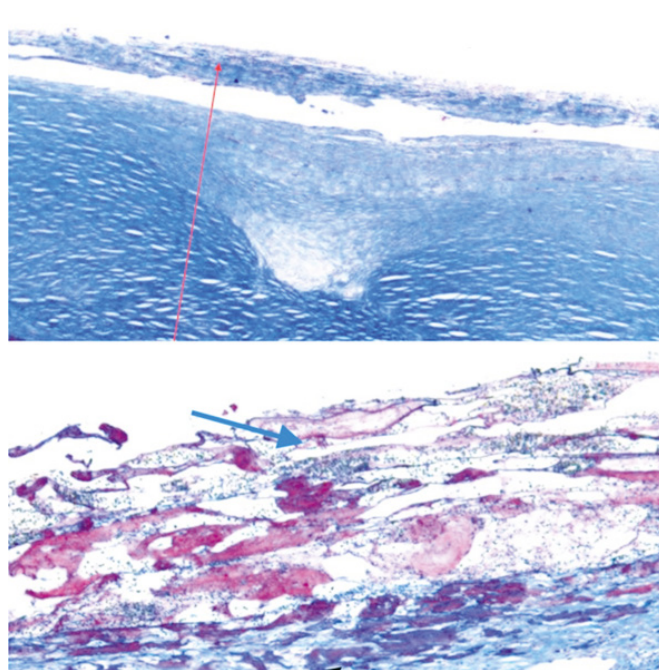


Рис. 5. Аутопсия. Верхнее микрофото: утолщенная капсула селезенки с фиброзом (красная стрелка). Окраска MSB (Martius scarlet blue), $\times 100$. Нижнее микрофото: утолщенная капсула печени со «старым» и «свежим» (голубая стрелка) фибрином. Окраска MSB, $\times 200$

Fig. 5. Autopsy. The upper microphotograph: fibrous thickening of the splenic capsule (red arrow). MSB (Martius scarlet blue) stain, $\times 100$. The lower microphotograph: thickening of the liver capsule with 'old' and 'fresh' (blue arrow) fibrin. MSB stain, $\times 200$

Положительная лабораторная динамика, свидетельствующая об уменьшении тучноклеточной опухолевой нагрузки, сохранялась: концентрация триптазы в крови снизилась до 80,9 нг/мл. Однако состояние пациента продолжало ухудшаться. Появились признаки нарастающей полиорганной (почечной, печеночной, дыхательной) недостаточности. Продолжались регулярные лапароцентезы с эвакуацией до 5–6 л асцитической жидкости, гемотрансфузии, противотуберкулезная, сердечно-сосудистая терапия, но без эффекта. В апреле 2018 г., через 15 мес. от появления жалоб и через 5 мес. от начала лечения кладрибином и иматинибом, пациент умер.

При патолого-анатомическом исследовании выявлен клапанный эозинофильный тромбоэндокардит, фиброз париетальной и висцеральной брюшины (рис. 4 и 5). Кроме того, обнаружен мукомикоз с поражением поджелудочной железы. Таким образом, непосредственной причиной смерти пациента с тучноклеточным лейкозом послужили вторичный инвазивный микоз и гиперэозинофильный синдром на фоне эффективного лечения кладрибином и иматинибом.

Пациентка 3

У пациентки, 26 лет, в 1999 г. на коже молочных желез появились пигментные высыпания. В течение 15 лет сыпь медленно распространялась на кожу спины, живота и конечностей, отмечался умеренный зуд без потребности в приеме препаратов. В 2014 г. в связи с распространением сыпи выполнена биопсия

кожи. На основании обнаружения пролиферата тучных клеток с типичным иммунофенотипом диагностирован мастоцитоз. Кроме того, выявлено увеличение селезенки и отмечались эпизоды внезапной профузной потливости, ощущения приливов 2–3 раза в неделю. Жалобы позволяли выполнять профессиональные обязанности менеджера в офисе.

В течение 2 лет пациентка обследовалась по поводу пальпируемой спленомегалии. В декабре 2016 г. диагностирована портальная гипертензия (диаметр воротной вены 17 мм, норма до 14 мм [32]) и выявлена абдоминальная лимфаденопатия до 1,5 см. Размеры селезенки были 17,6 × 13,0 × 6,6 см, КВР ПД печени — 17,5 см. При гистологическом исследовании биоптата печени зафиксированы минимальные реактивные неспецифические изменения со слабо выраженным внутриклеточным холестазом. Биохимических признаков нарушения функции печени не отмечено.

При обследовании по данным проекционной рентгенографии костей черепа, грудной клетки и таза выявлены мелкие очаги остеолитического характера в подвздошной и седалищных костях. В нормоклеточном аспирате костного мозга обнаружены агрегаты мастоцитов (4,8 %) и повышенное число эозинофилов (14,4 %). По данным ПЦР определена мутация D816V в гене *KIT*. Таким образом, подтверждено поражение костей и костного мозга. Показатели клинического анализа крови были в пределах нормальных значений. Концентрация триптазы в крови составила 278 нг/мл.

Поставлен диагноз: агрессивный системный мастоцитоз с мутацией D816V в гене *KIT*. Клинически значимых сопутствующих заболеваний не отмечалось. В связи с наличием С-признака (портальная гипертензия) было решено начать цитостатическую терапию.

С 18.05.2017 г. начато лечение кладрибином в дозе 5 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день каждые 28 дней. Уже после 1-го цикла пациентка отметила, что уменьшилась потливость и улучшилось общее самочувствие. Концентрация триптазы в крови снизилась до 170,1 нг/мл. Из нежелательных явлений была глубокая нейтропения, в связи с чем 5-й и 6-й циклы были отложены на 1 нед. В ноябре 2017 г. цитостатическое лечение завершено. В течение 6 лет самочувствие пациентки оставалось стабильно удовлетворительным. Концентрация триптазы в крови (январь 2022 г.) — 149 нг/мл. По результатам контрольных ежегодных УЗИ органов брюшной полости сохраняется умеренное увеличение печени (КВР ПД 17 см) и селезенки (15 × 5 см). Отмечались эпизодические нейтропения до $1,4 \times 10^3$ /мкл, снижение концентрации гемоглобина до 110 г/л и тромбоцитопения с числом тромбоцитов 80×10^3 /мкл.

В связи с поражением костной ткани одновременно с цитостатической терапией больная получала золендроновую кислоту по 4 мг 1 раз в месяц в течение года. В 2018 г. выполнена денситометрия. Снижение плотности костной ткани в позвонках соответствовало остеопорозу (Т-число –4,7). По результатам повторного исследования через 4 года отмечалась положительная динамика с увеличением костной массы (Т-число –1,4).

Итак, заболевание у пациентки дебютировало в 26 лет с типичной сыпи, которая медленно распростра-

нялась. Спустя 15 лет самочувствие стало ухудшаться и был диагностирован агрессивный системный мастоцитоз. Проведено 6 циклов лечения кладрибином в монорежиме, достигнут стойкий ответ. Период наблюдения 7 лет. Пациентка ежедневно продолжает принимать профилактически антигистаминные препараты длительного действия и витамин D₃, работает, живет в семье и ведет привычный образ жизни.

Пациентка 4

В 1995 г., в возрасте 24 лет, пациентка обратила внимание на пигментные высыпания в области живота. Трение вызывало припухлость кожной сыпи. Со временем элементы сыпи распространились на кожу спины, живота и бедер. Отмечался умеренный кожный зуд. Через 19 лет, в 2014 г., в биоптате кожи обнаружены тучные клетки с типичным иммунофенотипом. Диагностирован мастоцитоз. Наблюдалась у дерматолога.

С 2016 г. стал нарастать кожный зуд, появилась умеренная постоянная тошнота и тяжесть в правом подреберье. Качество жизни было умеренно снижено. При волнообразном ухудшении самочувствия проводилась симптоматическая терапия и повторные обследования. По данным КТ органов грудной клетки остеолитических изменений не обнаружено. При УЗИ органов брюшной полости в апреле 2018 г. выявлено увеличение печени (КВР ПД 17 см), селезенки (17,5 × 7,1 см) с расширением портальной вены до 14,2 мм (норма до 14 мм [32]) и селезеночной вены до 14 мм (норма до 8 мм [32]). В ноябре 2018 г. в гемограмме отмечалась умеренная эозинофилия с числом эозинофилов $1,05 \times 10^3$ /мкл, в остальном — без отклонений.

В январе 2019 г. пациентка впервые обратилась к гематологу. Концентрация триптазы в крови — 715 нг/мл. В нормоклеточном аспирате костного мозга при подсчете миелограммы отмечалась эозинофилия с числом эозинофилов 19 %, бластных клеток — 2,4 %, тучных клеток — 2,6 %. Среди многочисленных мастоцитов встречались веретеновидные и двуядерные формы. При кариотипировании хромосомных поломок не выявлено. По результатам молекулярного анализа костного мозга мутации D816V в гене *KIT* не обнаружено. Цитолитического, холестатического синдромов и цитопении не было. По данным физикального исследования в феврале 2019 г. обнаружены увеличение печени (+3 см по среднеключичной линии) и спленомегалия с нижним полюсом селезенки у гребня подвздошной кости. У пациентки в возрасте 47 лет, т. е. через 23 года от появления первых элементов кожной сыпи, поставлен диагноз: агрессивный системный мастоцитоз без мутации D816V в гене *KIT*.

В феврале 2019 г. начато лечение иматинибом по 400 мг/сут внутрь постоянно. В связи с эозинофилией и повышением концентрации триптазы в крови невозможно было исключить миелоидный вариант гиперэозинофильного синдрома. Для профилактики синдрома высвобождения цитокинов первые 5 дней одновременно с иматинибом больная принимала преднизолон по 30 мг/сут (0,5 мг/кг/сут).

В течение 1-го месяца лечения отмечалась положительная динамика: прекратились боль в жи-

воте, тошнота и кожный зуд. Высыпания перестали припухать при трении. Эозинофилия оставалась на прежнем уровне. Данные УЗИ в апреле 2019 г.: уменьшились размеры печени (КВР ПД 14,6 см) и селезенки (18,0 × 5,6 см), нормализовались диаметры воротной и селезеночной вен, однако выявлены множественные увеличенные тазовые и забрюшинные лимфатические узлы (13–19 мм), которые ранее не определялись. В связи с положительной в целом клинической динамикой и минимальными размерами лимфатических узлов от биопсии решено воздержаться.

По результатам повторного УЗИ, выполненного в апреле 2023 г., через 4 года приема иматиниба по 400 мг/сут, КВР ПД печени 14 см, размеры селезенки 16 × 6 см. Сохранялся единичный лимфатический узел в воротах печени до 13 мм. Самочувствие стабильно удовлетворительное.

Для оценки плотности костной ткани в 2019 г. выполнена денситометрия. Плотность костной ткани поясничных позвонков соответствовала остеопорозу (Т-число от -2,6 до -3,1), а шеек бедренных костей — остеопении (Т-число от -1,4 до -2,0). Начата терапия препаратами кальция, витамином D и золендроновой кислотой по 5 мг 1 раз в год. По данным повторной денситометрии через 3 года отмечен прирост костной массы на 5,8 % в позвоночнике и на 25,5 % в шейке правого бедра.

Переносимость иматиниба в течение 4 лет была в целом удовлетворительной. В 1-й месяц были умеренные периорбитальные отеки, которые разрешились самостоятельно.

Перечислим основные эпизоды. Заболевание у пациентки дебютировало в возрасте 24 лет с типичной нарастающей сыпи. Спустя 21 год самочувствие стало ухудшаться и был диагностирован агрессивный системный мастоцитоз. В течение 5 лет проводится лечение иматинибом. Достигнут стойкий положительный результат. Лечение продолжается, пациентка ведет привычный образ жизни.

Пациентка 5

Пациентка, 54 года, в 2004 г. обратилась к врачу в связи с болью в грудном отделе позвоночника. Получала симптоматическую терапию с неполным эффектом. Пигментной сыпи в дебюте заболевания и в дальнейшем не было.

Спустя 2 года из-за нарастания боли с потребностью в приеме наркотических препаратов были проведены повторные обследования. Обнаружен тяжелый остеопороз с компрессионными переломами 6 позвонков. В феврале 2008 г. в трепанобиоптате костного мозга выявлены крупные скопления атипичных веретеновидных тучных клеток с экспрессией триптазы, CD25, умеренно CD117 и без экспрессии CD2. Тучных клеток в аспирате костного мозга и в мазках-отпечатках трепанобиоптата не обнаружено. Концентрация триптазы в крови составила 37,4 нг/мл. При рентгенографии костей черепа выявлены множественные очаги деструкции до 10 мм. Мутации D816V в гене *KIT* в клетках крови не обнаружено. Поставлен диагноз: агрессивный системный мастоцитоз без мутации D816V в гене *KIT*. Клинически значимые сопутствующие заболевания отсутствовали. С апреля 2008 г. начат прием иматиниба по 400 мг/сут и назначена золендроновая кислота по 4 мг/мес.

Через 3 мес. отмечались тенденция к уменьшению боли в костях и снижение концентрации триптазы в крови до 33,8 нг/мл. Однако при рентгенографии костей скелета выявлено нарастание остеолитических изменений в костях таза и грудной клетки, в т. ч. с патологическими переломами ребер. Несмотря на это и с учетом положительной клинической динамики, терапия иматинибом и золендроновой кислотой продолжена в тех же дозах и в том же режиме.

Спустя 8 мес. после начала лечения иматинибом проведено повторное обследование. Концентрация триптазы в крови — 29,9 нг/мл. Остеолитические изменения без динамики. Боль в костях уменьшилась, в течение года исчезла потребность в регулярном приеме анальгетиков. Лечение золендроновой кислотой в прежнем режиме продолжалось 2 года.

В течение 12 лет концентрация триптазы в крови снизилась до нормальных значений. Кривая снижения концентрации триптазы в крови представлена на рис. 6.

С начала 2022 г. больная самостоятельно прекратила прием иматиниба. Клинического и лабораторного ухудшения не отмечалось. Через год, в марте 2023 г., прием иматиниба возобновлен.

В течение 15 лет продолжается лечение иматинибом. Переносимость удовлетворительная. Пациентка ведет привычный образ жизни.

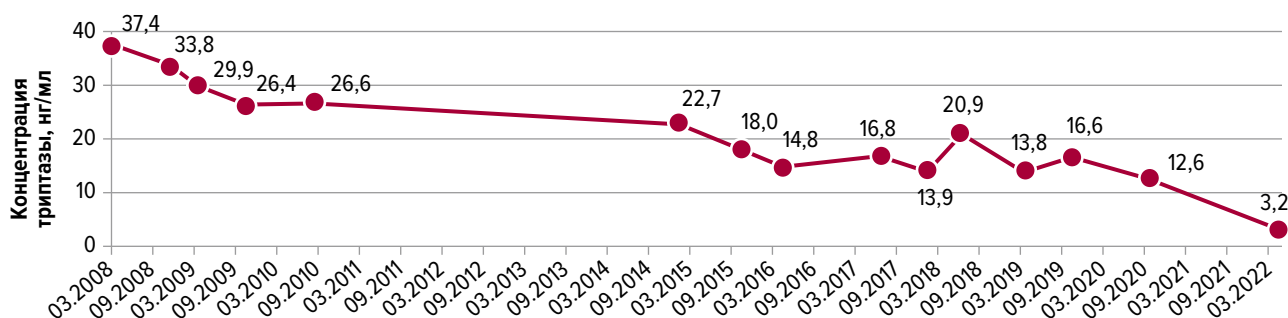


Рис. 6. Кривая снижения концентрации триптазы в крови у пациентки 5 с агрессивным системным мастоцитозом без мутации D816V в гене *KIT* на фоне лечения иматинибом

Fig. 6. The curve of tryptase reduction in the blood of female patient #5 with aggressive systemic mastocytosis and no *KIT* D816V mutation upon imatinib therapy

Пациент 6

Мужчина в возрасте 26 лет обратил внимание на пигментную сыпь на коже живота. В течение 8 лет сыпь медленно распространялась на конечности. Регулярной терапии не проводилось. В 2013 г, когда пациенту было 34 года, его стала беспокоить боль в костях, появилась медиаторная симптоматика: приливы с тахикардией и повышением АД.

При обследовании по данным КТ выявлен распространенный остеолитический процесс без патологических переломов в костях. Размеры остеолитических очагов превышали 2 см в диаметре. Отмечалось увеличение печени (КВР ПД 19,8 см) и селезенки (14,7 × 4,8 см). Концентрация кальция, билирубина в крови, активность печеночных ферментов были в пределах нормальных значений. В нормоклеточном аспирате костного мозга при подсчете миелограммы обнаружено 19,5 % тучных клеток, лежащих как отдельно, так и в агрегатах. В трепанобиоптате костного мозга определялись очаговые скопления тучных клеток с положительной реакцией на триптазу и aberrантным фенотипом с экспрессией CD2, CD25. При стандартном кариотипировании поломок не выявлено. При исследовании костного мозга определена мутация D816V в гене *KIT*. С учетом С-признака (поражение костей) поставлен диагноз: агрессивный системный мастоцитоз с мутацией D816V в гене *KIT*. Клинически значимые сопутствующие заболевания отсутствовали.

С января 2014 г. в течение 7 мес. проводилось лечение интерфероном- α в дозе по 3 млн МЕ в/м 3 раза в неделю. Эффекта не отмечено: приливы сохранялись, нарастала боль в костях, появилась потребность в ежедневном приеме анальгетиков.

Перед сменой лечения проведено повторное обследование. Концентрация триптазы в крови — 147 нг/мл. Число тучных клеток в пунктате костного мозга — 3,6 %. Рентгенологически подтвержден распространенный остеолитический процесс. Органомегалия без динамики. С ноября 2014 г. начата терапия кладрибином по 5 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день каждые 28 дней. Одновременно назначена золендроновая кислота по 4 мг в/в капельно 1 раз в месяц сроком на 2 года.

Всего проведено 6 циклов кладрибина. Уже в течение 2 нед. после 1-го цикла отмечалась положительная динамика: урежение приливов, побледнение кожной сыпи и снижение потребности в ежедневном приеме обезболивающих средств. Переносимость лечения была удовлетворительной. По завершении 6 циклов кладрибина и далее в течение 9 лет наблюдения самочувствие оставалось стабильным, пациент ведет привычный образ жизни, к гематологу не обращается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа посвящена клиническим проявлениям и лечению агрессивного системного мастоцитоза и тучноклеточного лейкоза. У всех представленных больных терапия позволила достичь циторедуктивного эффекта. Это доказывает, что благодаря совре-

менным лечебным возможностям у большинства пациентов можно добиться многолетних ремиссий с сохранением удовлетворительного качества жизни.

У 5 из 6 пациентов мастоцитоз дебютировал с типичных кожных высыпаний. Как продемонстрировано в исследовании J.B. Lawrence и соавт., почти у 15 % пациентов системный мастоцитоз протекает без элементов кожной сыпи. При этом однофакторный анализ показал менее благоприятное течение мастоцитоза в отсутствие кожных проявлений [3].

У пациента 2 ко времени летального исхода было три тяжелых заболевания: агрессивный системный мастоцитоз с ответом на терапию, мукомикоз, диагностированный посмертно, и прогрессирующий гиперэозинофильный синдром. В клинических наблюдениях из литературы показано, что мукомикоз может сопровождаться эозинофилией [33–35]. Однако нельзя было исключить, что гиперэозинофильный синдром выступил у пациента как самостоятельное заболевание, т. к. анемия, тромбоцитопения, полисерозит могут относиться к маркерам клональной болезни с эозинофилией [36]. Таким образом, даже после выявления мукомикоза представление о наличии у пациента двух гематологических опухолей (клональной гиперэозинофилии и мастоцитоза) осталось прежним.

Причиной летального исхода у пациента 2 с агрессивным системным мастоцитозом послужили гиперэозинофильный синдром и мукомикоз. Как показано в исследовании большой группы пациентов ($n = 1639$) с различными формами мастоцитоза, 10-летняя общая выживаемость даже в группе с тучноклеточным лейкозом составила 29,9 %. В то же время при всех формах мастоцитоза, ассоциированного с другой гематологической опухолью, этот показатель существенно меньше — 11,2 % [37]. Прогноз для жизни у этой категории пациентов из-за сочетания двух опухолевых заболеваний наименее благоприятный.

Концентрация триптазы в крови находится в прямой зависимости от опухолевой нагрузки. Так, например, в работе W.R. Sperr и соавт. [7] проанализирована концентрация фермента в крови у 58 больных с различными типами мастоцитоза. При кожной форме медиана концентрации триптазы составила 10 нг/мл, при системных — 67 нг/мл. Наибольшие показатели фермента определялись при системном тлеющем мастоцитозе и тучноклеточном лейкозе — 940 и 970 нг/мл соответственно. При корреляционном анализе обнаружена высокая прямая зависимость ($r = 0,8$) концентрации триптазы от количества тучных клеток. При этом связи между степенью повышения и степенью выраженности симптомов не выявлено [7]. Аналогичные результаты получены и в других работах [8–10]. Однако вопрос, насколько концентрацию триптазы в крови можно использовать в качестве маркера прогрессирования мастоцитоза, остается открытым. У пациентки 5 концентрация фермента не коррелировала с клиническим ответом. На фоне продолжающейся терапии иматинибом в течение 4 лет концентрация триптазы в крови колебалась от 13,9 до 20,9 нг/мл с дальнейшим снижением при стабильном удовлетворительном самочувствии. Возможно, это было связано

Таблица 5. Результаты лечения больных с агрессивным системным мастоцитозом

Источник	Число пациентов	Число улучшений, <i>n</i> (%)	Медиана (диапазон) БСВ, мес.	Медиана (диапазон) наблюдения, мес.
Результаты лечения кладрибином				
H.C. Kluijn-Nelemans et al. [42]	3	3 (100)	—	—
A. Tefferi et al. [43]	8	7 (88)	10 (4–75)	61(3,2–102)*
S. Barete et al. [18]	32	15 (50)	29 (6–106,8)	70 (0,3–108)*
G. Helbig et al. [44]	9	7 (66)	17,5 (0,2–134)	33,5 (11–134)
Результаты лечения мидостаурином				
A. Singh et al. [45]	17	9 (53)	21 (2,90–123)	14,6 (2,2–123)*
D.J. DeAngelo et al. [46]	3	3 (100)	НД	НД
J. Gotlib et al. [21]	16	12 (75)	Не достигнута	26 (12–54)
A. Szudy-Szczyrek et al. [47]	13	10 (77)	Не достигнута	19 (1–71)

БСВ — бессобытийная выживаемость; НД — нет данных.

* Проанализированы результаты лечения пациентов с разными формами мастоцитоза, медиана наблюдения дана без учета варианта болезни.

с постоянной или эпизодической реакцией дегрануляции, которая может протекать как с выраженными, так и минимальными симптомами. В исследовании S. De Schryver и соавт. ($n = 68$) показано, что сразу после анафилактической реакции концентрация триптазы в крови кратно снижалась [38]. В связи с этим, вероятнее всего, умеренная изменчивость уровня триптазы в крови отражает постоянную подострую волнообразную медиаторную реакцию.

Показанием к началу противоопухолевой терапии мастоцитозов служит появление С-признаков, свидетельствующих об агрессивном течении болезни. В такой ситуации все экспертные сообщества рекомендуют начинать циторедуктивное лечение. Возобновление терапии при прогрессировании менее регламентировано. В связи с этим целесообразность возобновления противоопухолевой терапии у пациентки 1 без клинического ухудшения и без нарастания выраженности С-признаков с учетом минимального, на грани естественной вариации (102→110 нг/мл), увеличения концентрации триптазы в крови неочевидна.

Проблема остеопороза чрезвычайно актуальна у больных мастоцитозом. Существенное снижение минеральной плотности костной ткани может иметь место у 40,4 % пациентов [39]. При этом, как показано в работе P. Riffel и соавт., остеопороз чаще обнаруживался у больных с индолентным течением мастоцитоза по сравнению с агрессивным — 38 vs 6 % [40]. В наших наблюдениях у 2 пациентов по результатам денситометрии подтверждался остеопороз, что, наиболее вероятно, обусловлено длительным течением мастоцитоза на этапе до трансформации в агрессивный.

Бисфосфонаты с успехом применяются при остеопорозе, в т. ч. и при ассоциированном с мастоцитозом, что полностью подтвердилось в представленных нами наблюдениях. M. Rossini и соавт. наблюдали 25 пациентов с индолентным мастоцитозом и выраженным снижением минеральной плотности костей. У всех пациентов через год после разовой инфузии 5 мг золендроновой кислоты констатировано увеличение плотности костной ткани в позвоночнике и шейках бедренной кости в среднем на 6,0 и 2,4 % соответственно [41].

В современных рекомендациях при выборе начального лечения больных с мутацией D816V в гене *KIT* отдается предпочтение новым таргетным

препаратам мидостаурину и авапритинибу. В представленной нами работе пациенты в качестве начальной терапии получали менее избирательные препараты — интерферон- α или кладрибин. Терапия кладрибином позволила при удовлетворительной переносимости улучшить качество жизни пациентов за счет достижения многолетних ответов без потребности в ежедневном приеме мидостаурина и связанных с ним рисков. При этом, как видно из данных табл. 5, эффективность мидостаурина и кладрибина, по данным небольших исследований, сходная.

Один из ограничивающих применение мидостаурина факторов — переносимость препарата. Так, более половины пациентов, получавших мидостаурин, нуждались в снижении дозы, а каждый пятый вынужденно прекратил прием препарата [23]. В частности, около 50 % нежелательных явлений — тошнота, рвота и диарея, а более 30 % составили отеки, миалгия и боль в животе [23]. Кожная токсичность относится к редким осложнениям препарата: частота кожных реакций III–IV степени составляет не более 3 % [48]. У пациентки 1 развился тяжелый ладонно-подошвенный синдром и отмечалась умеренная гастроинтестинальная токсичность, что стало поводом для временной отмены мидостаурина. С учетом эффективности других лекарственных препаратов (леналидомид, элутузумаб) оправданность возобновления терапии мидостаурином у этой пациентки также нуждается в изучении.

Результатов исследований, в которых бы одновременно сравнивалась эффективность нескольких препаратов, пока не опубликовано. В 2022 г. вышли работы, в которых авторы сравнивали результаты проспективных исследований мидостаурина и авапритиниба (исследования EXPLORER и PATHFINDER) с ретроспективными данными по лечению кладрибином и интерфероном- α [49–52]. Результаты подобных сравнений сложно интерпретировать, т. к. ретроспективные данные получены в период низкой настороженности, худших ресурсных возможностей и ограниченного опыта. В связи с этим опубликованные данные вполне предсказуемы и вряд ли могут использоваться для сравнения эффективности различных лечебных подходов. Достигнутые результаты у представленных нами больных без потребности в противоопухолевой терапии и с полным восстановле-

нием качества жизни на многие годы еще раз свидетельствуют о том, что объективный ответ о преимуществах того или иного метода лечения агрессивных форм мастоцитоза сможет дать только проспективное сравнительное исследование, проведенное в один временной период. В связи с этим трудно согласиться с рекомендациями использования новых таргетных препаратов в качестве первичного лечения.

Эффективность аллоТГСК при агрессивных формах мастоцитоза не подтверждалась в крупных исследованиях. Однако наблюдение за отдельными пациентами позволяет ожидать длительного эффекта как результата реализации реакции «трансплантат против мастоцитоза» [53]. Оптимальным представляется достижение максимального циторедуктивного эффекта перед трансплантацией, что и было достигнуто у пациентки 1 с помощью элотузумаба и леналидомида. Использование аллоТГСК в качестве консолидирующего лечения при агрессивных формах мастоцитоза закреплено и в международном консенсусном экспертном документе [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агрессивные формы системного мастоцитоза относятся к тяжелым, угрожающим жизни заболеваниям. Современная противоопухолевая терапия позволяет добиться стойкого циторедуктивного эффекта. Терапия кладрибином и иматинибом у 4 из 6 представленных больных привела к многолетнему ответу с сохранением удовлетворительного качества жизни. В перспективе необходимо проведение клинических исследований, посвященных сравнению эффективности различных классов противоопухолевых препаратов и определению оптимальной комбинации и последовательности их применения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.Г. Потапенко.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: В.Г. Потапенко, З.К. Абдулхаликова, В.В. Байков, М.В. Барбанщикова, А.В. Ботина, С.Л. Воробьев, Н.В. Дорофеева, Ю.В. Забутова, Н.А. Котова, В.В. Козыро, Ю.А. Криволапов, Е.В. Лисукова, Ю.С. Осипов, Ю.И. Подманкова, В.М. Кравцова, Н.С. Лазорко, Е.В. Морозова, Ю.В. Миролюбова, О.В. Небелицкая, И.А. Самородова, А.В. Серков, К.В. Скорюкова, Е.Н. Точеная, О.В. Шварц, А.Г. Эмчагли, Н.В. Медведева.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Branford WA. Edward Nettleship (1845–1913) and the description of urticaria pigmentosa. *Int J Dermatol.* 1994;33(3):214–6. doi: 10.1111/j.1365-4362.1994.tb04957.x.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):283–95. doi: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
3. Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD, et al. Hematologic manifestations of systemic mast cell disease: a prospective study of laboratory and morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med.* 1991;91(6):612–24. doi: 10.1016/0002-9343(91)90214-i.
4. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, et al. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):3–11. doi: 10.1016/j.jaci.2004.02.045.
5. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, et al. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol.* 2014;89(5):493–8. doi: 10.1002/ajh.23672.
6. Valent P, Akin C, Nedoszytko B, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9030. doi: 10.3390/ijms21239030.
7. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128(2):136–41. doi: 10.1159/000059404.
8. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):680–6. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.018.
9. Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):135–9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.035.
10. Metcalfe DD, Schwartz LB. Assessing anaphylactic risk? Consider mast cell clonality. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):687–8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.003.
11. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
12. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* 2001;25(7):603–25. doi: 10.1016/s0145-2126(01)00038-8.
13. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727–36. doi: 10.1182/blood-2009-02-205237.
14. Потапенко В.Г., Байков В.В., Белоусова И.Э. и др. Мастоцитоз у взрослых: ретроспективный анализ клинического течения и терапии у 58 пациентов. *Клиническая онкогематология.* 2021;14(2):158–66. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-158-166. [Potapenko VG, Baikov VV, Belousova IE, et al. Mastocytosis in Adults: A Retrospective Analysis of the Clinical Course and Treatment of 58 Patients. *Clinical oncohematology.* 2021;14(2):158–66. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-158-166. (In Russ)]
15. Valent P, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set Up, Projects, and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):81–7. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.024.
16. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res.* 2009;33(11):1481–4. doi: 10.1016/j.leukres.2008.12.020.
17. Longley BJ Jr, Metcalfe DD, Tharp M, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(4):1609–14. doi: 10.1073/pnas.96.4.1609.
18. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015;126(8):1009–16. doi: 10.1182/blood-2014-12-614743.
19. Elmaagacli AH, Jehn C, Shikova Y, et al. Advanced systemic mastocytosis with strong expression of signaling lymphocyte activation marker family member 7 (SLAMF7) responsive to therapy with elotuzumab and lenalidomide. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(2):485–7. doi: 10.1080/10428194.2019.1668939.
20. Purtill D, Cooney J, Sinniah R, et al. Dasatinib therapy for systemic mastocytosis: four cases. *Eur J Haematol.* 2008;80(5):456–8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01048.x.
21. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2530–41. doi: 10.1056/NEJMoa1513098.
22. DeAngelo DJ, Quiery AT, Radia D, et al. Clinical activity in a phase 1 study of Blu-285, a potent, highly-selective inhibitor of KIT D816V in advanced sys-

temic mastocytosis (AdvSM). *Blood*. 2017;130(Suppl 1):2. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.2.2.

23. Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist*. 2018;23(12):1511–9. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0222.

24. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 2022;6(21):5750–62. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007539.

25. Pilkington H, Smith S, Roskell N, et al. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. *Future Oncol*. 2022;18(13):1583–94. doi: 10.2217/fo-2021-1509.

26. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Available from: <https://bloodjournal.ru/dlya-avtorov-2/#av5> (accessed 14.05.2023).

27. Потепенко В.Г., Скорюкова К.А., Лисукова Е.В. и др. Мастоцитоз у детей. Клиническая и лабораторная характеристика группы 111 пациентов. *Педиатрия*. 2018;97(4):135–40. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-135-140. [Potapenko VG, Skoryukova KA, Lisukova YV, et al. Mastocytosis in children. Characteristic of a group of 111 patients. *Pediatria*. 2018;97(4):135–40. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-135-140. (In Russ)]

28. Potapenko VG, Talyrov SR. Severe course of cutaneous mastocytosis in a child. *Case report. Cell Ther Transplant* 2022;11(2):58–62. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-58-62.

29. Потепенко В.Г., Байков В.В., Бойченко Э.Г. и др. Проспективное исследование 163 пациентов с помощью дистанционного анкетирования родителей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(2):13–25. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-13-25. [Potapenko VG, Baykov VV, Boychenko EG, et al. The clinical course of cutaneous mastocytosis in a prospective group of 163 children according to electronic parent survey. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(2):13–25. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-13-25. (In Russ)]

30. Мастоцитоз у детей и взрослых. Рекомендации для пациентов и их близких (электронный документ). Доступно по: <https://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/mastotsitoz-u-detey-i-vzroslykh-rekomendatsii-dlya-patsientov-i-ikh-blizkikh.html>. Ссылка активна на 23.06.2023. [Mastocytosis in children and adults. Recommendations for patients and their families (Internet). Available from: <https://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/mastotsitoz-u-detey-i-vzroslykh-rekomendatsii-dlya-patsientov-i-ikh-blizkikh.html>. Accessed 23.06.2023. (In Russ)]

31. О мастоцитозе из первых рук. Видеотрансляция (электронный документ). Доступно по: <https://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/o-mastotsitoze-iz-pervykh-ruk-videotranslyatsiya.html>. Ссылка активна на 23.06.2023. [On mastocytosis: first-hand evidence. A video broadcast (Internet). Available from: <https://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/o-mastotsitoze-iz-pervykh-ruk-videotranslyatsiya.html>. Accessed 23.06.2023. (In Russ)]

32. Цветовая дуплексная сонография. Практическое руководство. Под ред. М. Хофера. М.: Медицинская литература, 2007. 108 с. [Hofer M, ed. *Tsvetovaya duplexnaya sonografiya. Prakticheskoe rukovodstvo*. (Color duplex sonography. Practice guide.) Moscow: Meditsinskaya literatura Publ.; 2007. 108 p. (In Russ)]

33. Zhang R, Jin G, Zhan Y, et al. Allergic Bronchopulmonary Mycosis Caused by Mucor Overlapping with Invasive Pulmonary Mucormycosis: A Case Report. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:831213. doi: 10.3389/fmed.2022.831213.

34. Hirano T, Yamada M, Sato K, et al. Invasive pulmonary mucormycosis: rare presentation with pulmonary eosinophilia. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):76. doi: 10.1186/s12890-017-0419-1.

35. Tang X, Guo P, Wong H, et al. Vacuum-Assisted Closure and Skin Grafting Combined with Amphotericin B for Successful Treatment of an Immunocompromised Patient with Cutaneous Mucormycosis Caused by Mucor irregularis: A Case

Report and Literature Review. *Mycopathologia*. 2021;186(3):449–59. doi: 10.1007/s11046-021-00551-3.

36. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy*. 2004;59(7):673–89. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00465.x.

37. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. international prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6(12):e638–e649. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30166-8.

38. De Schryver S, Halbrich M, Clarke A, et al. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis: Temporal trends and associated factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1138–42. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.001.

39. Van Der Veer E, Van Der Goot W, De Monchy JGR, et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(3):431–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x.

40. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(4):945–51. doi: 10.1007/s00432-019-03119-3.

41. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Zoledronic acid in osteoporosis secondary to mastocytosis. *Am J Med*. 2014;127(11):1127.e1–1127.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.015.

42. Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*. 2003;102(13):4270–6. doi: 10.1182/blood-2003-05-1699.

43. Tefferi A, Kittur J, Farrukh F, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol*. 2022;196(4):975–83. doi: 10.1111/bjh.17932.

44. Helbig G, Kocłęga A, Gawęł WB, et al. The Efficacy of Cladribine (2-CdA) in Advanced Systemic Mastocytosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(4):661–6. doi: 10.1007/s12288-020-01279-8.

45. Singh A, Al-Kali A, Begna KH, et al. Midostaurin therapy for advanced systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 33 consecutive cases. *Am J Hematol*. 2022;97(5):630–7. doi: 10.1002/ajh.26498.

46. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018;32(2):470–8. doi: 10.1038/leu.2017.234.

47. Szudy-Szczyrek A, Bachanek-Mitura O, Gromek T, et al. Real-World Efficacy of Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis. *J Clin Med*. 2021;10(5):1109. doi: 10.3390/jcm10051109.

48. RYDAPT® (midostaurin) capsules, for oral use. Initial U.S. Approval: 2017. Highlights of prescribing information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207997s000lbl.pdf (accessed 14.06.2023).

49. Reiter A, Gotlib J, Alvarez-Twose I, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2022;36(8):2108–20. doi: 10.1038/s41375-022-01615-z.

50. Lubke J, Schwaab J, Naumann N, et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(16):1783–94. doi: 10.1200/JCO.21.01849.

51. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2605–7. doi: 10.1056/NEJMc1515403.

52. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2192–9. doi: 10.1038/s41591-021-01539-8.

53. Sperr WR, Drach J, Hauswirth AW, et al. Myelomastocytic leukemia: evidence for the origin of mast cells from the leukemic clone and eradication by allogeneic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res*. 2005;11(19 Pt 1):6787–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1064.

54. 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(8):1348–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.04.018.