

Будневский А.В., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г.

**НОВЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО
МАСТОЦИТОЗА И МИЕЛОМАСТОЦИТОЗНОЙ ЛЕЙКЕМИИ**ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
394000, г. Воронеж, Россия

Лейкоз из тучных клеток – лейкоэмический системный мастоцитоз как проявление системного мастоцитоза характеризуется пролиферацией и накоплением незрелых тучных клеток в костном мозге и других внутренних органах. Наибольшие трудности существуют в дифференциальной диагностике лейкоэмического системного мастоцитоза и миеломастоцитарного лейкоза. Несмотря на имеющиеся в обоих случаях опубликованные критерии диагностики, некоторые вопросы терминологии остаются открытыми. Данная проблема обсуждалась консенсус-группой по мастоцитозу в 2011 и 2013 гг. (EU/US-consensus group and the European Competence Network on Mastocytosis – ECNM). Диагноз миеломастоцитарного лейкоза как миелоидной опухоли с большим числом тучных клеток было предложено считать правомочным при отсутствии критериев, необходимых для диагностики мастоцитоза. Кроме того, было рекомендовано на основании наличия или отсутствия кожных проявлений разделить лейкоэмический системный мастоцитоз на острый и хронический. Первичную форму тучноклеточного лейкоза нужно дифференцировать с вторичной, которая, как правило, развивается на фоне установленного агрессивного системного мастоцитоза или саркомы тучных клеток. Подчеркнута неизбежность стадии предлейкоза для лейкоэмического системного мастоцитоза, который часто дебютирует в виде агрессивного системного мастоцитоза с быстрым прогрессированием и появлением от 5 до 19% тучных клеток в мазках костного мозга. Подобное состояние рекомендовано называть агрессивным системным мастоцитозом с трансформацией в лейкоз из тучных клеток. Расширение текущей классификации ВОЗ путем включения в нее различных вариантов тучноклеточного лейкоза позволит оптимизировать отбор пациентов для клинических испытаний.

К л ю ч е в ы е с л о в а : мастоцитоз; тучные клетки; лейкоэмия; триптаза.

Для цитирования: Будневский А.В., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Новые критерии диагностики лейкоэмического системного мастоцитоза и миеломастоцитарной лейкоэмии. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 110-112. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-110-112

Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Zhulina Yu.G.

**NEW DIAGNOSTIC CRITERIA OF LEUKEMIC SYSTEMIC MASTOCYTOSIS
AND MYELOMASTOCYTIC LEUKEMIA**

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, 394000, Russian Federation

Mast cell leukemia is characterized by proliferation and accumulation of immature mast cells in the bone marrow and other organs. The difficulties exist in the differential diagnosis of leukemic systemic mastocytosis and myelomastocytic leukemia. Although in both cases diagnostic criteria are reported, some questions about the terms remain to be open. This problem was discussed by the EU/US-consensus group and the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) in 2011–2013. The diagnosis of myelomastocytic leukemia as myeloid tumor with a large number of mast cells was proposed as eligible in the absence of diagnostic criteria of mastocytosis. It was also recommended to divide leukemic systemic mastocytosis into acute and chronic forms based on the presence or absence of cutaneous manifestations. The primary form of the mast cell leukemia must be differentiated from the secondary, which usually develops in the set of aggressive systemic mastocytosis and mast cell sarcoma. The authors put emphasis on the inevitability of the prephase or leukemic systemic mastocytosis, which is often debut as aggressive systemic mastocytosis with rapid progression and the appearance of from 5 to 19% of mast cells in bone marrow smears. This condition is recommended to call the aggressive systemic mastocytosis in conversion to mast cells leukemia. The expansion of the current WHO classification by incorporating different variants of mast cell leukemia, will optimize the selection of patients for clinical trials.

Key words: mastocytosis; mast cells; leukemia; tryptase.

For citation: Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Zhulina Yu.G. New diagnostic criteria of leukemic systemic mastocytosis and myelomastocytic leukemia. *Hematology and Transfusion. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(2): 110-112. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-110-112

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 08 Nov 2015

Accepted 10 May 2016

Мастоцитоз представляет собой группу заболеваний, характеризующихся пролиферацией и накоплением тучных клеток (ТК) в тканях [1–5]. В России на 1000 пациентов приходится 0,12–1 случай мастоцитоза [1]. Общепринятая следующая классификация системного мастоцитоза (СМ) [3, 4]:

- вялотекущий (индолентный);
- системный мастоцитоз, ассоциированный с клональными

Для корреспонденции:

Овсянников Евгений Сергеевич, кандидат мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 394000, г. Воронеж, Россия. E-mail: ovses@yandex.ru.

For correspondence:

Ovsyannikov Evgeny I., MD, PhD, associate professor of the Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, 394000, Russian Federation. E-mail: ovses@yandex.ru.

Information about authors:

Budnevskiy A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; Ovsyannikov E.S., <http://orcid.org/0000-0002-8545-6255>; Zhulina Yu. G., <http://orcid.org/0000-0002-6809-9743>.

гематологическими заболеваниями из клеток с неуточненной дифференцировкой, SM-AHNMD (systemic mastocytosis – associated clonal haematological non-mast cell lineage disease).

- агрессивный;
- лейкоз из тучных клеток.

Лейкоз из тучных клеток (ЛТК) характеризуется чрезмерной пролиферацией ТК в костном мозге и других внутренних органах [1–7]. У большинства пациентов с циркулирующими ТК выявляется основной диагностический критерий СМ – наличие в мазках костного мозга не менее 20% ТК с наличием многодолевых ядер. Обычно клиническая картина отражает инфильтрацию ТК органов и тканей, а также медиаторзависимые симптомы. Часто обнаруживается спленомегалия, которая со временем прогрессирует. В большинстве случаев ЛТК кожные поражения, характерные для СМ, не обнаруживаются, тем не менее, у некоторых больных могут наблюдаться медиаторзависимые высыпания, такие как крапивница. У большинства больных заметно повышена концентрация триптазы в сыворотке крови (выше 200 нг/мл). Миеломастоцитарный лейкоз (ММЛ) – термин, применяемый к миелоиднопролиферативным заболеваниям, при которых имеется заметная пролиферация ТК, однако критерии,

Таблица 1

Фенотипирование тучных клеток при различных вариантах системного мастоцитоза и миеломастоцитозной лейкемии

Маркер	Нормальный костный мозг	ИСМ	АСМ	ЛТК	ММЛ
CD34/HPCA-1	-	-	-	-	-
CD117/KIT	+	+	+	+	+
Триптаза	+	+	+	+	+
CD33/Siglec-3	+	+	+	+	+
CD123/IL-3RA	-	-	+/-	+/-	-
CD2/LFA-2	-	+/-	+/-	+/-	-
CD25/IL-2RA	-	+	+	+	-
CD30/Ki-1	-	+/-	+	+	Нет данных
FceRI	+	+	+	+/-	-

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ИСМ – индолентный системный мастоцитоз; АСМ – агрессивный системный мастоцитоз; ЛТК – лейкоз из тучных клеток; ММЛ – миеломастоцитозная лейкемия.

необходимые для диагностики СМ, отсутствуют [8, 9]. Согласно определению, при ММЛ на долю ТК приходится не менее 10% от всех ядерных клеток в мазках костного мозга или периферической крови, возможен предшествующий миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз или Ph⁺ хронический миелолейкоз, бластная фаза, мутация KIT (codon 816) не обнаруживается [8–10]. У больных ММЛ также наблюдается спленомегалия, в то время как кожные проявления отсутствуют [8–11]. Кроме того, часто наблюдаются медиатор-зависимые реакции (включая ангионевротический отек, астмалоподобные симптомы и др.) и склонность к кровотечениям, обусловленная ассоциированной эссенциальной тромбоцитопенией [11]. Содержание сывороточной триптазы при ММЛ также повышено, но, как правило, не превышает 100 нг/мл (чаще всего менее 50 нг/мл).

У больных другими миелоидными новообразованиями ТК также могут присутствовать среди опухолевых клеток, однако в количестве менее 10% и не соответствовать критериям ММЛ.

Гистологическое исследование костного мозга и иммунофенотипирование

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга остаются важными методами диагностики СМ, в том числе ЛТК [2–5, 12–15]. При анализе мазка определяют наличие, количество и морфологию ТК. Взятие материала должно осуществляться на достаточном расстоянии от любых крупных клеточных агрегатов в костном мозге [16, 17]. При исследовании трепанобиоптата костного мозга выраженная смешанная (диффузная и очаговая) инфильтрация костного мозга незрелыми ТК является главным гистологическим признаком ЛТК [2–5, 13–15]. При ММЛ ТК чаще всего свободно расположены в костном мозге, образуют диффузно-интерстициальные пролифераты и не группируются в более крупные агрегаты. У некоторых больных ЛТК может встречаться диффузный характер инфильтрации, однако всегда будут присутствовать и другие критерии установления диагноза СМ [13–15, 18, 19].

Существует определенное количество маркеров, предложенных в качестве стандарта иммуногистохимической оценки костного мозга у больных с подозрением на ЛТК и ММЛ (табл. 1). Стандартный набор включает в себя определение CD34-антигена, CD117 (KIT), триптазы, CD25, CD30, мегакариоцитарных маркеров CD42 или CD61, В-клеточных (CD19, CD20) и Т-клеточных маркеров (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) [2–5, 13–15, 17, 20]. Опухолевые ТК при ЛТК, как правило, имеют мутацию протоонкогена KIT, высокое содержание триптазы и FceRI (высокоаффинные рецепторы к IgE), экспрессируют на своей поверхности CD25- и CD30-антигены. При ММЛ также имеется KIT-мутация и повышение уровня триптазы, однако экспрессия CD25-антигена отсутствует [9, 11, 21]. При исследовании CD2-антигенов и химазы могут быть как положительные, так и отрицательные результаты в обоих случаях, поэтому исследование этих маркеров не рекомендуется в повседневной практике [22, 23]. Незначительная экспрессия антигена CD30 может наблюдаться при индолентном системном мастоцитозе и вовсе отсутствовать при ЛТК, что составляет определенные трудности в использовании этого маркера [24–26]. Такие антигены, как CD52, HLA-DR и CD123, могут ярко проявляться при агрессивном СМ и ЛТК, однако достоверных данных, подтверждающих возможность использования их в диагностике, не выявлено. Маркер клеточной пролиферации Ki-67 обычно не обнаруживают в опухолевых клетках при СМ, однако у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием количество ТК с экспрессией Ki-67 заметно увеличивается [27].

Таблица 2

Цитоморфологические критерии тучных клеток в мазках костного мозга при миеломастоцитозной лейкемии и различных вариантах системного мастоцитоза

Подтип тучных клеток	ММЛ	Острый ЛТК	Хронический ЛТК	АСМ	ИСМ
Типичные тучные клетки	-	-	+/-	-	+/-
Атипичные, тип I	-	-	+/-	+/-	+
Атипичные, тип II	+	+	+/-	+/-	+/-
Метахроматические бластные клетки	+	+	+/-	+/-	-

Морфологические этапы дифференцировки тучных клеток

Общепринятая классификация опухолевых ТК основывается на различных морфологических этапах их созревания [16]. Оценивая мазки костного мозга больных СМ, были выделены следующие подтипы ТК: 1) типичные ТК с округлым центрально расположенным ядром, 2) атипичные ТК типа I – веретенообразные клетки, часто с гипогрануляцией цитоплазмы и овальным ядром, 3) атипичные ТК типа II – промастоциты, незрелые клетки с двух- и многосегментными ядрами, 4) метахроматические бластные клетки – миело-бластные клетки с малым количеством гранул (табл. 2). Необходимо определять число ТК в препарате, так как для определения степени созревания должны учитываться по крайней мере 200–400 клеток [16, 17]. Проточную цитометрию также можно использовать для дифференцировки подтипов ТК, определения их числа и процентного соотношения [28].

Классификация и прогноз лейкоемического системного мастоцитоза

В соответствии с классификацией ВОЗ [3, 4], ЛТК существует в двух вариантах: «лейкемический» (более 10% циркулирующих тучных клеток) и «алейкемический» (менее 10% циркулирующих тучных клеток). В обоих случаях болезни прогноз неблагоприятный. Даже незначительное увеличение числа ТК (более 5%) может усугубить прогноз в большей мере, чем у больных с меньшим содержанием опухолевых клеток в мазках. В этих случаях (5–19% тучных клеток) больные, как правило, страдают от АСМ с быстрым прогрессированием до ЛТК в относительно короткое время (обычно в течение нескольких месяцев). Поэтому консенсус-группой по мастоцитозу предложено таких больных выделять в особую категорию АСМ, а именно АСМ с трансформацией в ЛТК (АСМ-т) [7, 27]. Из этого следует, что ЛТК может развиваться первично, *de novo*, и в качестве вторичного лейкоза, вследствие саркомы ТК и АСМ. Кроме того, предложено дифференцировать хронический ЛТК без кожных проявлений и острый ЛТК с кожными проявлениями (табл. 3). Быстрая прогрессия ЛТК свидетельствует о высокой скорости пролиферации (более 50% Ki-67-положительных ТК), в то время как медленно прогрессирующий (хронический) тип ЛТК характеризуется низкой скоростью пролиферации (индекс пролиферативно активных Ki-67 менее 10%). В окончательный вариант диагноза должны быть внесены один, два или три отличительных критерия, зависящих от клинической ситуации и лабораторных данных. Например, диагноз может звучать следующим образом: вторичный острый «алейкемический» ЛТК; первичный хронический ЛТК.

Классификация и прогноз миеломастоцитозной лейкемии

ММЛ должен быть дифференцирован от любого вида СМ, в том числе и ЛТК. Предшествующая ММЛ клональная миелоидная

Таблица 3

Дифференциальные признаки различных видов лейкоемического системного мастоцитоза

Вид лейкоемического системного мастоцитоза	Отличительный признак
«Лейкемический»	По меньшей мере 10% циркулирующих тучных клеток
«Алейкемический»	Менее 10% циркулирующих тучных клеток
Острый	Кожные проявления, преимущественно незрелые тучные клетки
Хронический	Кожные проявления обычно отсутствуют, преобладают зрелые тучные клетки
Первичный	Нет предшествующего СМ или другого миелоидного новообразования
Вторичный	Трансформация из СМ (обычно АСМ) или саркома тучных клеток

пролиферация служит основным диагностическим критерием. Таким образом, ММЛ можно разделить на различные подтипы, основываясь на варианте миелоидного новообразования. Более того, дифференциация на «алейкемический» и «лейкемический» варианты может быть применима и в отношении ММЛ, хотя клиническое значение этих подтипов неизвестно. Поэтому в случае повышения количества ТК от 5 до 9% прогноз заболевания остается неясным. После тщательного обсуждения в ходе нескольких встреч ESNM-группа пришла к выводу, что определять это состояние термином миеломастоцитоз или миеломастоцитозная трансформация слишком рано. На данный момент предложен термин вторичное клональное увеличение незрелых атипичных ТК (метахроматических клеток), не отвечающее критериям СМ. Известные критерии положительного ответа на лечение ЛТК также могут быть применимы к ММЛ, однако это требует уточнения [6, 17, 29]. Концентрация сывороточной триптазы остается ключевым параметром в оценке ответа на терапию.

Особенности стадии предлейкоза

В ранней диагностике состояний предлейкоза важно контролировать специфические параметры, особенно если есть сомнение в плане дифференциальной диагностики развивающегося АСМ-т и ММЛ. У таких больных необходимо определять концентрацию сывороточной триптазы в короткие временные промежутки с целью зафиксировать трансформацию предлейкоза в ЛТК и разграничить острое и хроническое течение заболевания. Стандартный тест для определения концентрации триптазы максимально показывает увеличение фермента до 200 нг/мл. У больных ЛТК, как правило, наблюдаются более высокие значения. Поэтому для точного измерения необходимо особое разбавление образцов сыворотки крови. Быстрое увеличение содержания триптазы (например, на 100 нг/мл в течение нескольких недель) свидетельствует об остром ЛТК. Появление или прогрессирование кожных симптомов также говорит об остром течении ЛТК.

Таким образом, с учетом относительной редкости заболеваний и сложности диагностики, установление и разграничение диагнозов ЛТК и ММЛ являются актуальной проблемой клинической гематологии. И хотя диагностические критерии давно определены, остаются открытыми некоторые вопросы, касающиеся вариантов заболеваний и дифференциальной диагностики. Эти вопросы обсуждались консенсус-группой ESNM. Предложенные уточнения и обновления классификаций должны помочь в установлении правильного диагноза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Горячева С.Р., Колошейнова Т.И., Вахрушева М.В., Ковригина А.М. и др. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев). *Терапевтический архив*. 2014; 12: 127–34.
12. Халиулин Ю.Г. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов. *Лечащий врач*. 2012; 8: 83–9.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

1. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Goryacheva S.R., Kolosheynova T.I., Vakhrusheva M.V., Kovrigina A.M., et al. Mastocytosis (literature review and case reports). *Therapeutic archive. Russian journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2014; 12: 127–34. (in Russian)
2. Valent P., Horny H.P., Escribano L., Longley B.J., Li C.Y., Schwartz L.B., Marone G., et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk. Res.* 2001; 25(7): 603–25.
3. Valent P., Horny H.P., Li C.Y., Longley J.B., Metcalfe D.D., Parwaresch R.M., Bennett J.M. Mastocytosis (mast cell disease). In: Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W.; eds. *WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001: 291–302.
4. Horny H.P., Akin C., Metcalfe D.D., Escribano L., Bennet J.M., Valent P., Bain B.J. Mastocytosis (mast cell disease). In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al.; eds. *WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2008: 54–63.
5. Valent P., Akin C., Sperr W.R., Horny H.P., Metcalfe D.D. Mast cell proliferative disorders: current view on variants recognized by the WHO. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2003; 17(5): 1227–41.
6. Valent P., Akin C., Sperr W.R., Escribano L., Arock M., Horny H.P., et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk. Res.* 2003; 27(7): 635–41.
7. Georin-Lavialle S., Lhermitte L., Dubreuil P., Chandesris M.O., Hermine O., Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood*. 2013; 121(8): 1285–95.

8. Valent P., Samorapompichit P., Sperr W.R., Horny H.P., Lechner K. Myelomastocytic leukemia: myeloid neoplasm characterized by partial differentiation of mast cell-lineage cells. *Hematol. J.* 2002; 3(2): 90–4.
9. Arredondo A.R., Gotlib J., Shier L., Medeiros B., Wong K., Cherry A., et al. Myelomastocytic leukemia versus mast cell leukemia versus systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukemia: a diagnostic challenge. *Am. J. Hematol.* 2010; 85(8): 600–6.
10. Sperr W.R., Drach J., Hauswirth A.W., Ackermann J., Mitterbauer M., Mitterbauer G., 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.
11. Wimazal F., Sperr W.R., Horny H.P., Carroll V., Binder B.R., Fonatsch C., et al. Hyperfibrinolysis in a case of myelodysplastic syndrome with leukemic spread of mast cells. *Am. J. Hematol.* 1999; 61(1): 66–77.
12. Khaliulin Yu.G. Mastocytosis: clinical manifestations, diagnosis and tactics of treatment of patients. *Attending doctor. Russian journal (Lechashchiy vrach)*. 2012; 8: 83–9. (in Russian)
13. Horny H.P., Parwaresch M.R., Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum. Pathol.* 1985; 16(8): 808–14.
14. Horny H.P., Sillaber C., Menke D., Kaiserling E., Wehrmann M., Stehberger B., et al. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22(9): 1132–40.
15. Horny H.P., Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk. Res.* 2001; 25(7): 543–51.
16. Sperr W.R., Escribano L., Jordan J.H., Scherthaner G.H., Kundi M., Horny H.P., Valent P. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk. Res.* 2001; 25(7): 529–36.
17. Valent P., Akin C., Escribano L., Födinger M., Hartmann K., Brockow K., et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37(6): 435–53.
18. Horny H.P., Sotlar K., Stellmacher F., Krokowski M., Agis H., Schwartz L.B., et al. The tryptase positive compact round cell infiltrate of the bone marrow (TROCI-BM): a novel histopathological finding requiring the application of lineage specific markers. *J. Clin. Pathol.* 2006; 59(3): 298–302.
19. Krokowski M., Sotlar K., Krauth M.T., Födinger M., Valent P., Horny H.P., et al. Delineation of patterns of bone marrow mast cell infiltration in systemic mastocytosis: value of CD25, correlation with subvariants of the disease, and separation from mast cell hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 124(4): 560–8.
20. Sotlar K., Horny H.P., Simonitsch I., Krokowski M., Aichberger K.J., Mayerhofer M., et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28(10): 1319–25.
21. Valent P., Spanblöchl E., Bankl H.C., Sperr W.R., Marosi C., Pirc-Danoewinata H., et al. Kit ligand/mast cell growth factor independent differentiation of mast cells in myelodysplasia and chronic myeloid leukemic blast crisis. *Blood*. 1994; 84(12): 4322–32.
22. Jordan J.H., Walchshofer S., Jurecka W., Mosberger I., Sperr W.R., Wolff K., et al. Immunohistochemical properties of bone marrow mast cells in systemic mastocytosis: evidence for expression of CD2, CD117/Kit, and bcl-x(L). *Hum. Pathol.* 2001; 32(5): 545–52.
23. Horny H.P., Greschniok A., Jordan J.H., Menke D.M., Valent P. Chymase expressing bone marrow mast cells in mastocytosis and myelodysplastic syndromes: an immunohistochemical and morphometric study. *J. Clin. Pathol.* 2003; 56(2): 103–6.
24. Sotlar K., Cerny-Reiterer S., Petat-Dutter K., Hessel H., Berezowska S., Müllauer L., et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Mod. Pathol.* 2011; 24(4): 585–95.
25. Valent P., Sotlar K., Horny H.P. Aberrant expression of CD30 in aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia: a differential diagnosis to consider in aggressive hematopoietic CD30-positive neoplasms. *Leuk. Lymphoma*. 2011; 52(5): 740–4.
26. Morgado J.M., Perbellini O., Johnson R.C., Teodosio C., Matito A., Alvarez-Twose I., et al. CD30-expression by bone marrow mast cells from different diagnostic variants of systemic mastocytosis. *Histopathology*. 2013; 63(6): 780–7. doi: 10.1111/his.12221.
27. Valent P., Blatt K., Eisenwort G., Herrmann H., Cerny-Reiterer S., Thallhammer R., et al. FLAG-induced remission in a patient with acute mast cell leukemia (MCL) exhibiting t(7;10)(q22;q26) and KIT D816H. *Leuk. Res. Rep.* 2014; 3(1): 8–13. doi: 10.1016/j.lrr.2013.11.001.
28. van Dongen J.J., Lhermitte L., Botcher S., Almeida J., van der Velden V.H., Flores-Montero J., et al.; EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSH-BCT-2006-018708). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012; 26(9): 1908–75. doi: 10.1038/leu.2012.120.
29. Gotlib J., Pardanani A., Akin C., Reiter A., George T., Hermine O., et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013; 121(13): 2393–401. doi: 10.1182/blood-2012-09-458521.

Поступила 08.11.15

Принята к печати 10.05.16