



## **МАСТОЦИТОЗ\***

**Факторы, которые могут спровоцировать высвобождение  
медиаторов мастоцитов**

**Специальные протоколы, которым нужно следовать при лечении  
пациентов, больных мастоцитозом**

**Институт Исследования Мастоцитоза Кастилии-Ла-Манча (CLMast)**

**Испанская сеть мастоцитоза (REMA)**

**Больница Вирхен дель Валье  
Больничный комплекс Толедо**

**Комитет по здравоохранению Кастилии-Ла-Манча (SESCAM)**

Luis Escribano, M.D., Ph.D

Iván Álvarez Twose, M.D.

Laura Sánchez Muñoz, M.D., Ph.D.

Almudena Matito, M.D., Ph.D.

## ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ СПРОВОЦИРОВАТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ МЕДИАТОРОВ МАСТОЦИТОВ

### 1. Физические факторы

#### 1.1 - Частые

a. Жара – Принимать ванну или душ необходимо только в теплой воде. Высушивая кожу, не тереться полотенцем слишком сильно. При использовании фена, ставить его на умеренный режим;

b. Холод;

c. Физическое воздействие

- Избегать травм волосистой части головы у больных, у которых имеются мастоцитозные повреждения кожного покрова этой области;

- Из-за риска массированного высвобождения медиаторов следует избегать трения кожных покровов, чтобы не спровоцировать проявления синдрома Дарье, особенно в случае имеющихся повреждений большого размера (мастоцитом);

#### 1.2 – Редкие

d. Эндоскопия [панэндоскопия, ректоскопия, колоноскопия];

e. Действия, связанные с кишечником при абдоминальной хирургии;

### 2. Эмоциональные факторы (частые)

a. Стресс ;

b. Беспокойство, тревога ;

### 3. Прочее

3.1 – Инфекции или лихорадочные синдромы любой этиологии (часто);

3.2 – Прорезывание зубов у детей (часто);

3.3 – Вакцинация детей (редко);

### 4. Лекарственные препараты и медикаменты

4.1 – Аспирин и все лекарства, содержащие ацетилсалициловую кислоту;\*

- Прочие **нестероидные противовоспалительные препараты\*** (называемые проще противоревматическими): мефенаминовая кислота, бутибуфен, диклофенак, фенбуфен, фенилбутазон, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кеторофен, кеторолак, меклофенамат, метимазол, набуметон, напроксен, пироксикам, пропифеназон;

Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты

<1% у детей

4/163 (2.5%) у взрослых

4.2 - **Кодеин. Морфин и все его производные** (бупренорфин, долатин, петидин и т.д.);

Морфин, кодеин, долатин (dolatina) - Мерперидин, декстрометорфан, димеморфан :<1%

4.3 – **Противокашлевые средства**, содержащие декстрометорфан, димеморфан или подобные вещества;

4.4 – **Мышечные релаксанты, применяемые при общей анестезии;**<sup>‡</sup>  
**Индукторы, применяемые при общей анестезии;**<sup>‡</sup>

Анестезирующие индукторы и мышечные релаксанты

редко

1/163 (0.6%) в нашей серии

Никогда при следовании протоколам REMA

ПРИМЕЧАНИЕ: Не применять бета-блокаторы во время общей анестезии или в случаях анафилактического шока.

4.5 – **Местные анестетики;**

Местная анестезия

Редко при использовании производных амидов

4.6 – **Рентгеноконтрастные средства**, использующиеся для различных рентгеновских исследований;

Рентгеноконтрастные средства

Редко;

Не выявлено в случаях, когда применяли протоколы, рекомендованные REMA;

4.7 – **Спирт**;†

Редко (< 1%);

4.8 - **Интерферон Alfa 2b**; #

Редко;

Не выявлено в случаях, когда применяли протоколы, рекомендованные REMA;

4.9 – **Хлордеоксиаденозин** (Кладрибинили 2-Cda)

Редко (описан только один случай - J. Sheik, Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, личное сообщение, сентябрь 2002);

4.10 – **Гидроксиуреа**

Редко (описан только один случай – L. Escribano, июнь 2007);

\* - Частота детского мастоцитоза с серьезными побочными эффектами, вызываемыми нестероидными противовоспалительными средствами, около 3% (CLMast, неопубликованные данные, июнь 2008). У взрослых частота около 11% (CLMast, неопубликованные данные, июнь 2008).

‡ - Отрицательные реакции не были зарегистрированы в 45 случаях хирургического вмешательства с общей анестезией, осуществленной в соответствии с протоколами REMA (см. раздел “Особые протоколы, которые должны применяться для пациентов с мастоцитозом”);

† - Редко, <0,5% (REMA, неопубликованные данные, 1984-2006)

¶ - Отрицательные реакции не были зарегистрированы в 850 случаях биопсии костного мозга и 1235 случаях кожной биопсии. Во всех упомянутых случаях применялась соответствующая премедикация (REMA, неопубликованные данные, 1984-2006). В двух случаях, когда было известно о предшествующей анафилаксии на стресс, биопсия костного мозга бралась в UCI с премедикацией и пропофолом (REMA, неопубликованные данные);

# - Отрицательные реакции не были зарегистрированы в 23 случаях лечения интерфероном с применением премедикации, указанной в разделе «Особые протоколы, которым нужно следовать при лечении пациентов с мастоцитозом». Первые три дозы вводились в UCI (L. Escribano, неопубликованные данные, 1995-2006);



## 5. Прочее

- 5.1 –Молекулы с высокой молекулярной массой, применяющиеся в случае гипотонии или гиповолемии, например, декстран (нечасто, - точное воздействие не выявлено).

## ОСОБЫЕ ПРОТОКОЛЫ, КОТОРЫМ НУЖНО СЛЕДОВАТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МАСТОЦИТОЗОМ

### А. ПРОТОКОЛ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МАСТОЦИТОЗОМ

Многие препараты, используемые при преанестезии, при ее введении или во время постанестезии могут стать причиной анафилактических или анафилактоидных реакций, а также серьезных изменений свертываемости крови. Такая картина возникает вследствие высвобождения химических медиаторов мастоцитов, как уже существующих (гистамин, гепарин, триптаза), так и сформировавшихся в процессе активации мастоцитов (PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>). Способность некоторых из этих субстанций вызывать дегрануляцию тучных клеток была уже продемонстрирована *in vitro*, но, между тем, были описаны различные случаи тяжелых реакций на анестезию. Реальное влияние таких эпизодов неизвестно, хотя очень возможно, что их частота недооценена, так как не существует письменного учета всех подобных случаев.

Механизм, приводящий к подобной картине, может быть разделен по следующему принципу: связанный с рецепторами иммуноглобулина E, рецепторами Fc $\gamma$  (gamma) или же с дополнительной системой. Медиаторы, высвобожденные посредством любого из этих механизмов, действуя в целевых органах или тканях – таких как сердце, кровеносные сосуды, легкие и др., могут привести к сердечным, гемодинамическим и метаболическим нарушениям, подобным тем, что наблюдаются при анафилактической реакции и тяжелых нарушениях коагуляции.

Общая анестезия представляет собой очевидный риск для группы больных (частота не установлена), страдающих локализованным или генерализованным мастоцитозом. Представленный протокол предназначен для всех типов патологии пролиферации тучных клеток, не ограничиваясь только наиболее агрессивными формами заболевания.

Этот протокол основан на подробном изучении литературы и на опыте Объединения Мастоцитоза данной больницы. Он был разработан при сотрудничестве Доктора Марии Луизы Гутьеррес Бенавидес (Служба Общей Анестезии, Больница Рамон-и-Кахаль, Мадрид), Доктора Луиса Эскрибано Мора (Институт исследований мастоцитоза Кастилии-Ла-Манча – CLMast – Испанская сеть мастоцитоза – REMA).

## A.1. – Общая подготовка

- A.1.1. - Преднизон. 50 мг за 8 часов и за 1 час до анестезии (**по выбору**);
- A.1.2. Малеатдексхлорфенирамина(Polaramine®): 5 мг IV за 1 час до анестезии;
- A.1.3. Ранитидин: 100 мг растворить в 50 мл физраствора за 1 час до анестезии;
- A.1.4. Сингуляр®: 1 таблетка 10 мг за 24 часа и еще одна за 1 час до анестезии (M. Castells, личное сообщение, октябрь 2002);

## A.2. Премедикация

- A.2.1. Успокоительный эффект важен, чтобы избежать тревожности. Можно без проблем использовать Валиум или подобные ему препараты.

## A.3. Введение

- A.3.1. Этомидат. Дозировка: 0,3мг/на кг веса

## A.4. Мышечный релаксант

- A.4.1. Векуроний. Дозировка: 0,1 мг/на кг веса

## A.5. Поддержание

- A.5.1. Раствор для ингаляций «флуоран»(*sevoflurane*) путем ингаляции. Концентрация должна быть достаточной для поддержания глубокой анестезии.

## A.6. Прочие наблюдения

- A.6.1. Морфин и все его производные (долантин, фентанилидр.) при мастоцитозе должны быть исключены из списка возможных анальгетиков. Данных о безопасности использования ремифentanila при мастоцитозе нет.
- A.6.2. Коллоиды могут вызвать анафилактические реакции у больных мастоцитозом и не могут использоваться ни при анестезии, ни в какой-либо другой ситуации.
- A.6.3. Диазепоксиды можно использовать без проблем.

A.6.4. Не использовать  $\beta$ -адренергические и  $\alpha$ -адренергические блокаторы. Не использовать антагонисты холинергических рецепторов.

A.6.5. Уровень сывороточной триптазы нужно установить до, во время и после хирургического вмешательства. Замораживать сыворотку при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

#### **A.7. Анальная анестезия**

Необходимо использовать препараты, которые пациент применял до того и хорошо переносит. Важно, чтобы у больного был отчет из Специализированного Центра, касающийся этого вопроса. Если не известно, какие медикаменты больной переносит хорошо, нужно провести комплекс проб соответствующими медикаментами в Специализированном Объединении под жестким контролем и с адекватным мониторингом.

#### **A.8. Лечение эпизодов острого высвобождения медиаторов при анестезии**

A.8.1. Анафилактический шок: Эпинефрин, Актокортин (Actocortina), антигистамины H1 и H2.

A.8.2. Серьезная гипотония: Флюидотерапия (неколлоиды), Эпинефрин, Допамин, Добутамин (Dobutamida).

A.8.3. Геморрагический синдром: лечение в соответствии с аномалиями, выявленными при исследовании коагуляции. Подумать о возможности гиперфибринолиза.

### **В. ПРОТОКОЛ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ МАСТОЦИТОЗОМ**

Техники местной и региональной анестезии в отношении таких больных должны рассматриваться как средства, которые всегда, когда это возможно, должны заменять общую анестезию.

Изложенные правила применимы ко всем типам местной и региональной анестезии: от кожной биопсии или биопсии костного мозга до позвоночной блокады или блокады солнечного сплетения.



V.1. – Если в анамнезе больного были случаи аллергических реакций, или больной никогда не подвергался местной анестезии, нужно следовать протоколу, показанному при общей анестезии.

V.2. – Должны использоваться производные амида, такие как бупивакаин, лидокаин и мепивакаин. Наша группа склоняется к БУПИВАКАИНУ. Местные анестетики, содержащие группу Este, такие как прокаин, хлопрокаин или пантокаин, противопоказаны.

### **C.- РЕНТГЕНОВСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЛИ ЛЮБЫЕ ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, СПОСОБНЫЕ ВЫЗВАТЬ СЕРЬЕЗНЫЙ СТРЕСС У ПАЦИЕНТА**

Как клинический опыт, так и исследования *in vitro* показывают, что большая часть контрастных средств, использующихся в рентгенологических исследованиях, могут вызвать по различным причинам высвобождение медиаторов тучных клеток. Как следствие, нужно всегда, когда есть такая возможность, избегать такого типа исследований. В случае, если проведение исследования крайне необходимо, нужно использовать контрастные средства низкой молекулярной массы, такие как йоксагат, йопромид и йотролан, которые в меньшей степени способны вызывать дегрануляцию тучных клеток.

В любом случае, пациентов нужно готовить так же, как и при общей анестезии:

- C.1. Преднизон: 60 мг IV за 13, 7 иза 1 час до анестезии (по выбору);
- C.2. Малеатдексхлофенирамина(Polaramine®): 5 мг (ампула IV) за 1 час до процедуры
- C.3. Ранитидин: 100 мг, растворенных в 50 мл солевого физраствора, за 1 час до процедуры
- C.4. Сигуляр®: 1 таблетка 10 мг за 24 часа и еще одна за час до процедуры (M. Castells, личное сообщение, Октябрь 2002)

Исследование должно проводиться под жестким контролем и при соответствующем мониторинге.

### **D.- РОДЫ**

Можно применять эпидуральную или общую анестезию, следуя вышеприведенным протоколам. Фундаментальное значение имеет премедикация, так как сама родовая деятельность и стресс могут привести к некоторому высвобождению медиаторов тучных клеток.

Для эпидуральной технике нельзя использовать ни фентанил, ни ремифентанил, кроме случаев, когда больную предварительно лечили этими медикаментами, и отрицательные реакции не были выявлены.

Премедикация:

- a) Малеатдексхлорфенирамина(Polaramine®): 5 мг IV или 6 мг(3 таблетки 2 мг) перорально за 1 час до анестезии;
- b) Ранитидин: 100 мг растворить в 50 мл физраствора за 1 час до анестезии, или 1 таблетка 300 мг перорально;
- c) Сингуляр (Singulair)®: 1 таблетка 10 мг за 1 час до того;

**Е.- ДЕЙСТВИЯ В СЛУЧАЕ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА, ВОЗНИКШОГО ИЗ-ЗА УКУСОВ НАСЕКОМЫХ (КОМАРОВ, ПЧЕЛ, ОС) \*\***

**НЕМЕДЛЕННО ПОЛОЖИТЬ больного ЖИВОТОМ НАВЕРХ (спинной декубит).**

Е.1. – Если больной **взрослый**, нужно немедленно ввести шприц-ручку с АДРЕНАЛИНОМ (Adreject 0,3mL) или адреналин 1/1000 - 0,3 до 0,5мл ВНУТРИМЫШЕЧНО. Все больные, а также кто-либо из членов семьи должны быть предварительно проинструктированы. Шприц-ручка должен обновляться по мере истечения срока годности.

В случае местных или системных реакций без сосудистого коллапса нужно применять антигистамины H1 [например: Polaramine® (малеатдексхлорфенирамина) 6 мг перорально] и H2 [300 мг ранитидина перорально] вместе с преднизолом 1 мг/кг веса.

Е.2. – Если больной является **ребенком**, в случае необходимости использования адреналина дозировка должна соответствовать весу ребенка.

Е.3. – Больного срочно нужно доставить в ближайшую больницу для выявления уровня сывороточной триптазы.

**\*\*ВАЖНО: Адреналин нужно вводить только больным с системной картиной и сильной гипотонией. НИ В КОЕМ СЛУЧАЕ его нельзя применять при локальных реакциях без изменений артериального давления.**

- Больные, у которых ранее наблюдались легкие/умеренные реакции на укусы насекомых, должны носить с собой все время преднизон, ранитидин, малеатдексхлорфенирамина(Polaramine®).



INSTITUTO DE ESTUDIOS DE  
MASTOCITOSIS DE CASTILLA-LA  
MANCHA  
(CLMAST)

---



В случае укуса нужно прибегнуть к следующим средствам:

- Преднизон 1 мг на кг веса перорально;
- Дексхлорфенирамин (Polaramine) 2мг: 3 таблетки перорально;
- Ранитидин (Ranitidina) 150 мг: 1 таблетка перорально;

В подобных случаях необходимо доставить пациента в больницу для выявления уровня сывороточной триптазы.



INSTITUTO DE ESTUDIOS DE  
MASTOCITOSIS DE CASTILLA-LA  
MANCHA  
(CLMAST)

---



**Hospital Virgen del Valle**  
**Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla a Mancha (CLMast)**  
**Red Española de Mastocitosis (REMA)**  
Carretera de Cobisa s/n  
Toledo E-45071, Spain

Контакты: Iván Álvarez-Twose  
Телефон: +34-925269336  
E-mail: [ivana@sescam.jccm.es](mailto:ivana@sescam.jccm.es)  
Luis Escribano  
Телефон: +34-925269335  
E-mail: [escribanomoraluis@gmail.com](mailto:escribanomoraluis@gmail.com)  
Laura Sánchez Muñoz  
E-mail: [sanchezlaura99@yahoo.es](mailto:sanchezlaura99@yahoo.es)  
Almudena Matito  
Телефон: +34-925265402  
E-mail: [amatito@sescam.jccm.es](mailto:amatito@sescam.jccm.es)  
Rosa de Prada (медсестра)  
Телефон: +34 925265407  
E-mail: [rmprada@sescam.jccm.es](mailto:rmprada@sescam.jccm.es)

Номер для экстренной связи 24 часа: +34-638226196

Секретарь: Marisa García  
Телефон: +34-925269334  
E-mail: [secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es](mailto:secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es)



**Рекомендованная библиография:**

Scott HW, Jr., Parris WC, Sandidge PC, Oates JA, Roberts LJ. Hazards in operative management of patients with systemic mastocytosis. *Ann.Surg.* 1983;197:507-514.

Desborough JP, Taylor I, Hattersley A et al. Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:833-836.

Greenblatt EP, Chen L. Urticariapigmentosa: An anesthetic challenge. *J.Clin.Anesth.* 1990;2:108-115.

Lerno G, Slaats G, Coenen E, Herregods L, Rolly G. Anaesthetic management of systemic mastocytosis. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:254-257.

Stellato C, De Paulis A, Cirillo R et al. Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991;74:1078-1086.

Marone G, Stellato C. Activation of human mast cells and basophils by general anaesthetic drugs. *Monogr.Allergy* 1992;30:54-73.

Stellato C, Marone G. Mast cells and basophils in adverse reactions to drugs used during general anesthesia. *Chem.Immunol.* 1995;62:108-131.

Ojeda A, Crespo A, Crespo V et al. Telangiectasia maculosa eruptiva persistente con afectación sistémica y evolución postoperatoria fatal. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:539-542.

Borgeat A, Ruetsch YA. Anesthesia in a patient with malignant systemic mastocytosis using a total intravenous anesthetic technique. *Anesth.Analg.* 1998;86:442-444.

Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br.J.Anaesth.* 1998;80:26-29.

Vaughan STA, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53:804-807.

Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2000;14:625-640.

Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2000;14:659-687.



Auvray L, Letourneau B, Freysz M. Mastocytosis: general anesthesia with remifentanil and sevoflurane. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2001;20:635-638.

Tirel O, Chaumont A, Ecoffey C. Circulatory arrest in the course of anesthesia for a child with mastocytosis. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2001;20:874-875.

Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: Current concepts in diagnosis and treatment. *Ann.Hematol.* 2002;81:677-690.

WorobecAS, Metcalfe DD. Mastocytosis: Current treatment concepts. *Int.Arch.AllergyImmunol.* 2002;127:153-155.

Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: State of the art. *Br.J.Haematol.* 2003;122:695-717.

Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Mastocytosis: Pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk.Lymphoma* 2005;46:35-48.

Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm.Allergy Drug Targets.* 2006;5:61-77.

Wilson TM, Metcalfe DD, Robyn J. Treatment of systemic mastocytosis. *Immunol.Allergy Clin.North Am.* 2006;26:549-573.