

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист по дерматовенерологии
и косметологии Департамента
здравоохранения города Москвы



Н.Н. Потекаев

Н.Н. Потекаев 2024 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 8

В.В. Виноградов



«20 МАЯ» 2024 г.

**КОЖНЫЙ МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Методические рекомендации № 29

Москва
2024

УДК 616.514.4

ББК 55.831.9

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ)

Составители:

Н. Н. Потекаев – директор ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, зав. кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;

О. В. Жукова – главный врач ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, зав. кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института «Российский университет дружбы народов» (РУДН), доктор медицинских наук, профессор;

О. В. Доля – заместитель директора по научной работе ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог, доктор медицинских наук;

Е. И. Касихина – ведущий научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог, кандидат медицинских наук;

О. Л. Новожилова – заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ;

О. Р. Катунина – главный научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-патологоанатом, доктор медицинских наук;

Н. В. Фриго – руководитель отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, доктор медицинских наук;

Н. В. Китаева – ведущий научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, кандидат медицинских наук;

М. А. Кочетков – ведущий научный сотрудник ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог, кандидат медицинских наук.

Рецензенты:

В. Ю. Васенова – профессор кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;

И. И. Глазко – доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА, кандидат медицинских наук.

Кожный мастоцитоз у детей: клиника, диагностика, лечение: методические рекомендации / [сост. Н. Н. Потекаев и др.]. – М.: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2023. – 40 с.

Рассматриваются вопросы клиники, диагностики и принципов ведения детей с кожным мастоцитозом. Рекомендации позволяют врачам своевременно установить диагноз, определить тактику и ведение пациентов, повысить

эффективность оказываемой медицинской помощи, улучшить качество жизни пациентов.

Предназначены для врачей общей практики, дерматовенерологов, педиатров, гематологов и других специалистов.

Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения темы НИР «Научное обоснование и разработка персонализированных подходов к ведению пациентов с заболеваниями и новообразованиями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем»

Данный документ является интеллектуальной собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2024

© ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2024

© Коллектив авторов, 2024

Оглавление

Список сокращений	5
Нормативные ссылки	6
Определения	7
Введение	8
1. Актуальность	9
2. Эпидемиология, патогенез и патофизиология	9
3. Классификация	12
4. Клинико-диагностические критерии кожного мастоцитоза	13
4.1. Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, полиморфный тип	13
4.2. Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, мономорфный тип	16
4.3. Диффузный кожный мастоцитоз	17
4.4. Мастоцитомы кожи	19
5. Дифференциальная диагностика	21
6. Диагностика	23
6.1. Лабораторная диагностика	23
6.2. Дерматоскопическое исследование	29
6.3. Иные диагностические исследования	30
7. Лечение кожного мастоцитоза	31
7.1. Системная (антимедиаторная) терапия	31
7.2. Наружная терапия кожного мастоцитоза	32
7.3. Фототерапия кожного мастоцитоза	33
7.4. Тактика ведения пациентов с кожным мастоцитозом в амбулаторных условиях	33
7.5. Терапевтическая тактика при диспансерном наблюдении	35
Заключение	36
Список литературы	37

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГКС – глюкокортикостероидные средства
ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИФА – иммуноферментный анализ
КМ – кожный мастоцитоз
МНО – международное нормализованное отношение
ППКМ – пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз
СМ – системный мастоцитоз
ТИК – топические ингибиторы кальциневрина
ТК – тучная клетка
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
CD – кластер дифференцировки
IgE – иммуноглобулин класса E
IL – интерлейкин
KIT – *KIT* (CD117) – тирозинкиназа рецептора III типа, экспрессируемая тучными клетками
TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

Нормативные ссылки

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология»: утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н.

ГОСТ 7.0–99. СИБИД. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения.

ГОСТ Р 7.0.1–2003. СИБИД. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.12–2011. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ Р 7.0.49–2007. СИБИД. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения.

ГОСТ Р 7.05–2008. СИБИД. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.053–2007. СИБИД. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление.

Определения

В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

- мастоцитоз – редкое заболевание, характеризующееся аномальным накоплением неопластических тучных клеток в различных тканях, в основном в коже, костном мозге, селезенке, печени, желудочно-кишечном тракте и лимфатических узлах;

- индолентный мастоцитоз – наиболее распространенная форма системного мастоцитоза, клинические проявления которой связаны с симптомами, вызванными активацией тучных клеток;

- медиаторы воспаления – биологически активные химические вещества, синтезируемые тучными клетками; мессенджеры, которые воздействуют на кровеносные сосуды и /или клетки, стимулируя воспалительную реакцию;

- тучные клетки – многофункциональные эффекторные клетки врожденного иммунитета, происходящие из полипотентных ТК-коммитированных CD34+-стволовых клеток костного мозга, которые далее транслоцируются в периферическую кровь и периферические ткани большинства экстрамедуллярных органов;

- феномен Дарье–Унны – покраснение и уртикарный отек очага на коже после его механического раздражения (поглаживания или трения);

- флашинг-реакции – приливы крови (субъективное ощущение тепла, которое сопровождается покраснением кожи на любом участке тела, но преимущественно на лице, шее и верхней половине туловища).

Введение

Мастоцитоз относится к гетерогенной группе заболеваний, характеризующихся патологическим накоплением тучных клеток в одном или нескольких органах [15]. По клинической картине мастоцитоз можно разделить на три основные формы: кожный мастоцитоз (КМ), который представляет собой заболевание, ограниченное кожей; системный мастоцитоз (СМ) с поражением костного мозга и/или внутренних органов; тучноклеточная саркома, проявляющаяся как внекожная агрессивная опухоль [23, 27, 36]. Кожный и системный мастоцитоз могут развиваться в любом возрасте. Пик заболеваемости кожным мастоцитозом приходится на первые два года жизни [21].

Согласно международному консенсусному заявлению, в КМ выделяют [20, 23]:

- пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ) с двумя вариантами течения (мономорфный тип и полиморфный тип);
- диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ);
- кожную мастоцитому.

Среди клинических форм системного мастоцитоза у детей преимущественно диагностируется индолентный (ИСМ) [6, 25, 30]. Современное течение кожного мастоцитоза не во всех случаях характеризуется спонтанным излечением в пре- и пубертатном возрасте. Высыпания, дебютирующие у детей с мономорфным типом ППКМ, продолжают персистировать у взрослых с определенным риском развития системного процесса [1, 34].

Большинство детей с мастоцитозом страдают от симптомов, связанных с дегрануляцией тучных клеток и высвобождением медиаторов воспаления. У пациентов с обширными поражениями кожи и волдырями могут развиваться тяжелые реакции гиперчувствительности вплоть до анафилактического шока [24, 25, 28, 32]. Все дети с мастоцитозом нуждаются в обследовании и наблюдении специалистов.

1. Актуальность

Мастоцитоз – уникальное заболевание со сложным патогенезом и вариабельным клиническим течением. Типичным проявлением данного заболевания у 80% детей является кожный мастоцитоз, при котором инфильтрация тучных клеток ограничена кожей [16, 21, 37]. Длительное время мастоцитоз представлял собой серьезную диагностическую проблему, что связано с разнообразием клинических проявлений, сложностью дифференциальной диагностики. Рост числа пациентов, страдающих мастоцитозом и другими болезнями с вовлечением в патогенез тучных клеток (ТК), привлекает внимание ученых во всем мире. Аномальная активность тучных клеток у пациентов с мастоцитозом способствует формированию хронических аллергических болезней кожи, бронхиальной астмы, хронической крапивницы, а также играет роль в развитии аутоиммунных, гематологических и онкологических заболеваний [2, 13, 16, 31, 38].

2. Эпидемиология, патогенез и патофизиология

Эпидемиология. Сведения о первичной и общей заболеваемости мастоцитозом у детей в мире крайне скудны и противоречивы [18, 28]. Немецкий ученый Hartmann К. в одной из своих работ в 2001 г. отмечал, что «точная эпидемиологическая информация о мастоцитозе отсутствует; в любом случае, это очень редкое заболевание» [12].

По оценкам европейских ученых, уровни заболеваемости аналогичны или даже выше, чем при мастоцитозе у взрослых. По данным Европейской сети компетенций по мастоцитозу (ECNM), общая заболеваемость мастоцитозом (как системным, так и кожным) в Европе составляет 1 случай на 10 000 населения. Распространенность системного мастоцитоза в Европе составляет 1 случай на каждые 8000–10000 взрослого населения [15, 18].

В Москве, по сведениям организационно-методического отдела ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», количество зарегистрированных случаев мастоцитоза составило в 2019 г. – 77 случаев, в 2020 г. – 81 случай, в 2021 г. – 293 случая, в 2022 – 368 случаев. Число первичных обращений детей и подростков (0–17 лет) за период с 2019 по 2022 г. выросло в 4,8 раза. Значительный рост впервые выявленных случаев кожного мастоцитоза произошел в 2021 г.: число заболевших детей в возрастной категории 0–14 лет по сравнению с 2020 г. увеличилось в 3,8 раза, в 2022 г. – в 1,2 раза. В подростковой группе детей до 2020 г. регистрировались единичные случаи выявления заболевания. В 2021 и 2022 гг. суммарно был зарегистрирован 31 случай мастоцитоза у подростков. Дебют в подростковом возрасте связан с развитием мономорфного типа пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (ППКМ), который в структуре всех форм КМ занимает незначительную долю.

Следует отметить, что в 2019 г. на 1834 обращения детей (возрастная категория 0–17 лет) по поводу кожных заболеваний приходился 1 случай заболевания мастоцитозом, в 2020 г. это соотношение составило 1863:1, в 2021 г. – 491:1, в 2022 г. – 376:1.

По данным ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», первичная заболеваемость мастоцитозом среди детского населения составила в 2019 г. 3,63 случая на 100 000 населения, а в 2022 г. – 16,61 случая на 100 000 населения соответствующего возраста [3]. Ежегодный рост числа детей с вновь выявленными случаями КМ можно связать с улучшением диагностики данной патологии в г. Москве. Динамику роста числа случаев заболевания мастоцитозом среди детского населения отмечают и в ряде европейских стран [10, 35].

Патогенез и патофизиология. Решающую роль в патогенезе заболевания играют соматические активирующие точечные мутации в гене *c-KIT*. *KIT* (CD117) представляет собой тирозинкиназу рецептора III типа, экспрессируемую ТК. Взаимодействие между *KIT* и его лигандным фактором стволовых клеток (SCF) определяет процессы дифференцировки, созревания, адгезии, хемотаксиса и продолжительности жизни ТК [27]. Соматические мутации в тирозинкиназном домене *KIT* приводят к нарушению регуляции этих процессов, что способствует усилению роста и накоплению ТК в различных тканях. Мастоцитоз как в детстве, так и во взрослом возрасте имеет клональную природу [11, 25]. Установлено, что мутация D816V *KIT* в экзоне 17 наиболее часто встречается у взрослых с СМ (в 90% случаев). Напротив, у детей мутация D816V *KIT* была обнаружена в пораженной коже только у 36% пациентов [11]. Другие мутации *KIT*, в основном затрагивающие экзоны 8, 9, 10 или 11, были зарегистрированы примерно у 40% педиатрических пациентов, тогда как у 25% пациентов мутаций *KIT* не было выявлено (*KIT*-дикий тип). Как правило, педиатрический мастоцитоз не является наследственным заболеванием, связанным с зародышевыми мутациями *KIT* [11, 27]. В некоторых случаях семейной ДКМП были обнаружены мутации зародышевой линии, такие как S451C, A533D и вариант *KIT c.1598C>A* (*p.Ala533Asp*) [11, 29]. Существуют предположения о связи зародышевых и соматических мутаций *KIT* при мастоцитозе с развитием туберозного склероза и стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта [31, 32]. Исследования, направленные на изучение роли генетических изменений в развитии кожного мастоцитоза у детей, а также патогенетических особенностей его морфотипов, продолжаются.

Патологическая активация ТК у больных мастоцитозом приводит к высвобождению множества медиаторов. Одним из важных путей является активация ТК, специфичная для аллергических реакций немедленного типа, с помощью рецепторов с высоким сродством к иммуноглобулину E (IgE) [2]. Кроме того, множество агентов, таких как продукты питания, лекарства, рентгеноконтрастные среды, некоторые цитокины, анафилатоксины,

нейропептиды, иммунные комплексы иммуноглобулина G (IgG), продукты комплемента бактерий или паразитов, а также физические факторы, включая жару, холод, стресс, воздействие солнечных лучей и физические усилия, могут провоцировать активацию и дегрануляцию ТК, а также выступать в качестве кофакторов при аллергических и анафилактических реакциях [5, 18].

На первом этапе патологической активации ТК при мастоцитозе происходит быстрая дегрануляция (высвобождение предварительно сформированных медиаторов, хранящихся в цитоплазматических гранулах, включая гистамин, серотонин, гепарин, химазу, хондроитинсульфат, карбоксипептидазу, триптазу и TNF- α) [18]. За этой начальной фазой следует de novo синтез медиаторов мембранного липидного происхождения, главным образом простагландина D₂ (PGD₂), цистеиниловых лейкотриенов (LTC₄, D₄ и E₄) и фактора активации тромбоцитов (PAF). По мере продолжения активации МС вновь синтезируется набор цитокинов, как провоспалительных, так и противовоспалительных. К ним относятся интерлейкины (TNF- α , IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13), хемокины, а также такие факторы роста, как фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста нервов (NGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерфероны [5, 18]. Формирование субэпидермальных пузырей у детей связано с высвобождением триптазы [33].

Анализ значений триптазы в разных возрастных группах показал, что ряд случаев тяжелой анафилаксии у пациентов с патологией тучных клеток связан с уровнями триптазы > 8 нг/мл [33]. Высокий уровень базальной сывороточной триптазы в сочетании с распространенными высыпаниями на коже у детей с мастоцитозом коррелировал с возможностью развития серьезных симптомов активации ТК [9]. Уровни триптазы были достоверным предиктором анафилактических событий у детей в ретроспективном исследовании, включавшем 102 ребенка с КМ [26].

3. Классификация

В таблице 1 приведена обновленная международная консенсусная классификация мастоцитоза (ИСС), разработанная консенсусной группой ВОЗ и Европейского союза/США [38].

Табл. 1. Консенсусная классификация мастоцитоза (2022 г.)

Клинические формы и варианты течения	Контингент	Предполагаемая частота, %
Кожный мастоцитоз (КМ)		
Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ)	Дети	30–60
Мономорфный тип ППКМ		
Полиморфный тип ППКМ		
Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ)	Дети	< 10
Мастоцитомы кожи Изолированная Множественная	Дети	< 5
Системный мастоцитоз (СМ)		
Формы СМ, не склонные к прогрессированию (Nonadvanced forms of SM)		
Индолентный СМ (ИСМ)	Взрослые, дети	30–50
Мастоцитоз костного мозга	Взрослые	< 10
Тлеющий СМ (ТСМ)	Взрослые	5
Формы СМ с прогрессированием (Advanced forms of SM)		
СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием (АГН)	Взрослые	5
Агрессивный СМ (АСМ)	Взрослые	< 5
Тучноклеточный лейкоз	Взрослые	< 1
Локализованная агрессивная тучноклеточная опухоль		
Тучноклеточная саркома	Взрослые	< 0,1

4. Клинико-диагностические критерии кожного мастоцитоза

4.1. Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, полиморфный тип

Полиморфный тип ППКМ – наиболее распространенная клиническая форма у детей с мастоцитозом [1, 21, 27]. Высыпания появляются в возрасте до двух лет, иногда – с рождения. Для полиморфного типа характерны множественные высыпания, представленные бляшками, папулами, волдырями, пузырями и пятнами. Размеры высыпаний могут варьироваться от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Типичными локализациями являются волосистая часть головы, лоб, виски, шея, спина и конечности (рис. 1).

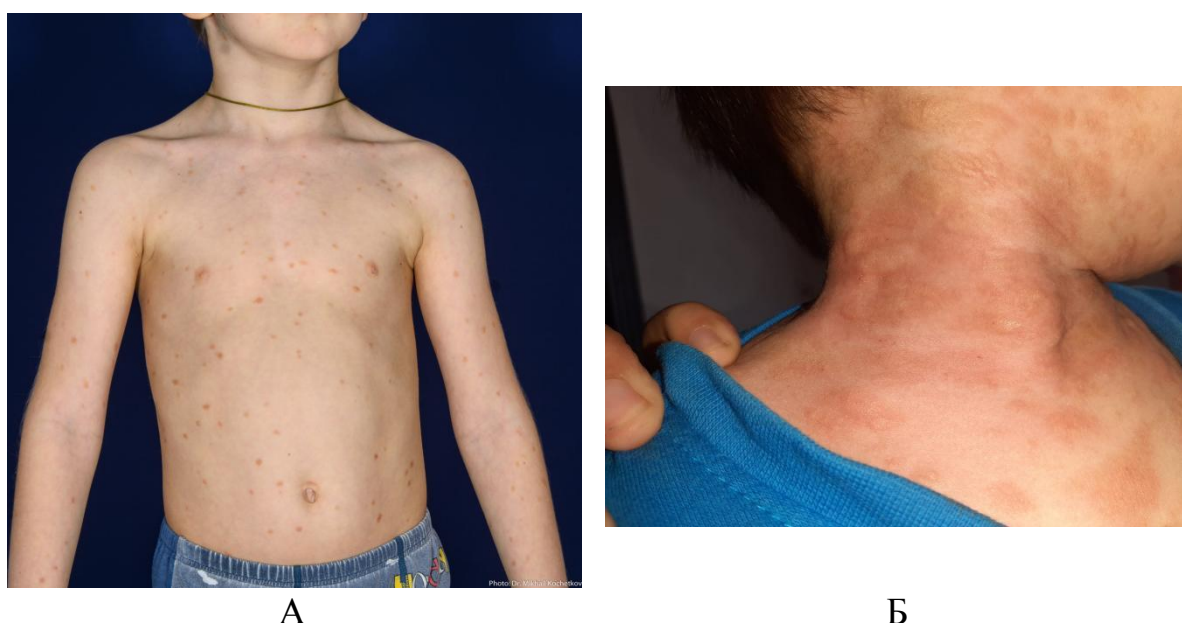


Рис. 1. Высыпания при полиморфном типе ППКМ на коже туловища, рук (А), на коже шеи (Б)

При полиморфном типе морфология высыпаний кожи может меняться с возрастом ребенка. Образование пузырей на поверхности очагов с локализацией на травмирующихся местах (затылочная область, спина, локти, колени) характерно в младенчестве и прекращается по достижении трехлетнего возраста [27]. Нодулярные очаги, если они присутствуют в младенчестве, могут трансформироваться в бляшки в возрасте 5–10 лет, а затем регрессировать в период полового созревания или сглаживаться со временем и имитировать анетодермию [21, 27]. У большинства пациентов с полиморфными поражениями процесс ограничен кожей. Уровни сывороточной триптазы обычно не превышают 11 мкг/л, за исключением детей с обширными поражениями кожи [9, 24, 27, 33]. Дети с ППКМ часто страдают от симптомов, связанных с медиаторами ТК, которые более

выражены у детей с обширными поражениями кожи [18, 27]. Дети с полиморфным типом должны наблюдаться у аллерголога-иммунолога в связи с риском развития аллергических заболеваний кожи и дыхательных путей [2].

Полиморфный тип ППКМ характеризуется благоприятным прогнозом и постепенной регрессией кожных поражений к взрослому возрасту [28, 29, 30, 33]. У некоторых детей с полиморфным типом может наблюдаться атипичная форма с желтыми папулами или узлами, напоминающими ксантомы (рис. 2), которые представляют собой атипичный, редкий вариант, называемый ксантелазмоидным КМ [27].



Рис. 2. Ксантелазмоидный вариант ППКМ у ребенка 8 лет

Характерными проявлениями кожного мастоцитоза являются феномен Дарье–Унны и выраженный уртикарный дермографизм [1, 13]. Любая травматизация кожи (расчесывание, трение, давление) провоцирует патологическую активацию ТК и высвобождение медиаторов. Как следствие, развиваются покраснение кожи (вплоть до развития флашинг-реакции), волдыри и/или пузыри. Данную реакцию определяют как феномен (признак, симптом) Дарье–Унны (рис. 3, 4).



Рис. 3. Феномен Дарье–Унны у больного мастоцитозом



Рис. 4. Гиперемия и набухание элементов при незначительном трении у ребенка с полиморфным типом ППКМ

4.2. Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, мономорфный тип

Мономорфный («взрослый») тип, обычно наблюдаемый у взрослых, реже встречается в педиатрической популяции [1, 20, 38]. Именно к этой форме в современной междисциплинарной практике применим термин «пигментная крапивница». С помощью этого термина гематологи уточняют наличие кожных высыпаний у взрослых пациентов с клиническими формами системного мастоцитоза, не склонных к прогрессированию (табл. 1). Отсутствие кожных высыпаний не противоречит диагнозу СМ, но может свидетельствовать о тяжести системного процесса.

У большинства пациентов с мономорфным типом высыпания появляются в возрасте старше двух лет [1, 32]. Мономорфный тип характеризуется небольшими коричневатыми макулопапулезными поражениями одинаковой формы и размера, расположенными преимущественно на туловище и бедрах (рис. 5). Волдыри возникают редко. Феномен Дарье–Унны выражен слабо или отсутствует [1]. Симптомы, связанные с активностью тучных клеток, можно выяснить при тщательном сборе анамнеза. Явления слабости, диареи, головные боли, депрессию, гипотонию пациенты, как правило, не связывают с мастоцитозом и с другими диагнозами и наблюдаются у врачей разных специальностей. Высыпания на коже не имеют тенденцию к спонтанному регрессу, могут сохраняться во взрослом возрасте и представлять собой кожные проявления СМ [11, 38]. Уровни сывороточной триптазы варьируются от нормальных до значительно повышенных значений [9, 26, 33]. Определение мутаций в гене *KIT* необходимо для определения риска развития СМ и показаний для исследования костного мозга, особенно при сопутствующей гепато- и спленоmegалии.



Рис. 5. Высыпания на коже у подростка с мономорфным типом ППКМ

4.3. Диффузный кожный мастоцитоз

Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) – самая редкая форма КМ (1–5% всех случаев мастоцитоза у детей) [8, 27, 28, 32]. Дебют ДКМ наблюдается в неонатальном или младенческом возрасте [8, 20, 22, 27, 32]. Для пациентов с ДКМ характерно развитие эритродермии и пахидермии (утолщение кожи вследствие фиброза) с образованием субэпидермальных пузырей в результате массивной инфильтрации кожи ТК [22, 32]. У всех детей определяются резко выраженный дермографизм и феномен Дарье–Унны [8, 32]. Любое незначительное раздражение кожи провоцирует выброс воспалительных медиаторов ТК. Как следствие, развивается генерализованное покраснение кожи и формирование многочисленных волдырей и пузырей. Спонтанное образование пузырей наблюдается у всех пациентов с ДКМ и может быть первым проявлением заболевания (рис. 6).



А



Б

Рис. 6. ДКМ у ребенка 3 месяцев на коже туловища (А), лица и головы (Б)

Интенсивность буллезных высыпаний снижается в возрасте 2–3 лет (рис. 7).



А



Б

Рис. 7. Динамика течения ДКМ у ребенка через 2 года на коже туловища (А), лица и головы (Б)

Диагноз ДКМ правомочен только у детей с генерализованным утолщением и более темным оттенком кожи [19]. Современная классификация мастоцитоза (см. табл. 1) не выделяет буллезный мастоцитоз как отдельную форму заболевания, поскольку активное образование пузырей может возникать также при полиморфном типе ППКМ и мастоцитоме.

При ДКМ наблюдается развитие тяжелых симптомов, связанных с воспалительными медиаторами ТК (зуд, приливы, гипотония, головная боль, спазмы в животе или диарея), и более высокий риск развития анафилактического шока, чем при других формах КМ [13, 32]. Массивная инфильтрация ТК и вовлечение в процесс значительной площади поверхности тела сопровождаются значительным повышением базального уровня триптазы в сыворотке крови [19]. Детям с ДКМ может потребоваться госпитализация в круглосуточный стационар. У большинства детей кожные поражения часто разрешаются к подростковому возрасту [32]. Высыпания на коже, идентичные ДКМ, могут возникать у детей с СМ, у которых развитие буллезного процесса приводит к летальному исходу [22, 32].

4.4. Мастоцитомы кожи

Мастоцитомы кожи – одна из часто регистрируемых клинических форм КМ. У большинства пациентов мастоцитомы представлены единичным образованием. По этой причине до 2016 г. дерматологами использовался официальный термин «солитарная мастоцитомы». В консенсусном отчете Европейской сети компетенций по мастоцитозу, Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии и Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии было рекомендовано использовать термин «мастоцитомы кожи» для описания данной формы КМ.

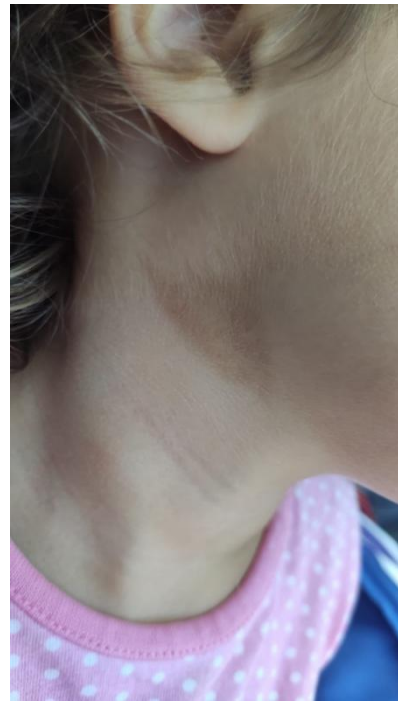
Согласно классификации ВОЗ (2016), мастоцитомы кожи могут быть изолированной (1 элемент) или множественной (2–3 элемента) [36]. Если у пациента выявлено 4 или более поражений, то процесс определяется как пятнисто-папулезный КМ [23, 36].

В подавляющем большинстве случаев мастоцитомы кожи регистрируются у детей грудного и раннего детского возраста. Не исключена возможность развития мастоцитомы в подростковом и во взрослом возрастах [30].

Мастоцитомы представляют собой локализованное скопление тучных клеток, которое клинически может проявляться круглым или овальным пятном, папулой или бляшкой, цвет которых варьируется от желтовато-розового до красно-коричневого. Поверхность может быть гладкой или морщинистой по типу «апельсиновой корки». Феномен Дарье–Унны положительный с формированием волдыря или пузыря. С течением времени очаги становятся гиперпигментированными, что объясняется локальной выработкой меланина при активации пролиферации меланоцитов тучными клетками (рис. 8).



А



Б

Рис. 8. Мастоцитомы кожи: А – «свежий» элемент; Б – элемент в стадии разрешения

Локализация мастоцитом может быть самая разнообразная и на любом участке кожного покрова. Элементы локализуются чаще на коже туловища, конечностей, особенно в области сгибов. Наиболее характерна локализация мастоцитом в местах, подвергающихся травматизации. У пациентов с кожными мастоцитомами крупных размеров (более 2 см в диаметре) существует риск развития анафилаксии. Есть мнение, что этот риск значительно ниже, чем при других формах КМ [13]. Внекожные (системные) симптомы, связанные с медиаторной активностью тучных клеток при мастоцитоме, могут проявляться в виде приливов, головных болей, желудочно-кишечных расстройств (диарея и боль в животе).

5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику мастоцитоза проводят с:

- ✓ ювенильной ксантогранулемой;
- ✓ лицевой гранулемой;
- ✓ меланоцитарным невусом;
- ✓ гемангиомой;
- ✓ врожденным буллезным эпидермолизом;
- ✓ лангергансоклеточным гистиоцитозом;
- ✓ буллезным импетиго;
- ✓ синдромом Блоха-Сульцбергера (недержанием пигмента);
- ✓ многоформной экссудативной эритемой.

Ювенильная ксантогранулема (ЮКГ) относится к группе нелангергансоклеточных гистиоцитозов (НЛКГ). Для клинической картины ЮКГ характерны папулонодулярные образования куполообразной формы желтоватого цвета на коже. Важным гистологическим критерием ЮКГ служит наличие в срезах из очагов поражений гистиоцитарных инфильтратов без гранул Лангерганса. В ранних очагах обнаруживаются мноморфные нелипидосодержащие гистиоцитарные инфильтраты, расположенные в верхней части или во всей толще дермы. В зрелых элементах ЮКГ содержатся пенистые макрофаги и гигантские клетки Тутона с локализацией в поверхностном слое дермы, наличие которых считается основным отличительным признаком ЮКГ. В застарелых поражениях может присутствовать фиброз, отмечается положительное окрашивание на присутствие жира. Феномен Дарье–Унны отрицательный.

Лицевая гранулема – это редкий доброкачественный воспалительный дерматоз, который обычно протекает бессимптомно в виде множественных коричнево-красных бляшек, узелков или папул, в основном на лице. Считается, что повреждение сосудов является ведущим триггером в патогенезе заболевания. Классические патоморфологические признаки включают наличие зоны Гренца, кожные теленгиэктазии и воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток и/или эозинофилов.

Меланоцитарный невус – это доброкачественное новообразование кожи меланоцитарного происхождения. Феномен Дарье–Унны отрицательный. Отсутствует изменение рельефа кожи в виде «апельсиновой корки». На поверхности невуса возможно развитие гипертрихоза и темно-коричневой пигментации. Дерматоскопически определяется пигментная сеть, гранулы, точки.

Гемангиома – это доброкачественная сосудистая опухоль с признаками пролиферации клеток и типичной картиной развития. Ограниченные, ярко-красные, приподнятые узлы или бляшки губчатой консистенции, которые при надавливании частично бледнеют.

Дифференциальный диагноз с **врожденным буллезным эпидермолизом** проводят у новорожденных и младенцев при распространенных пузырьных высыпаниях при ДКМ и полиморфном типе ППКМ. Врожденный буллезный эпидермолиз – наследственное заболевание, при котором пузыри существуют с момента рождения ребенка. Диагноз подтверждается наличием типичных мутаций генов, характерных для каждого подтипа заболевания (простого, пограничного, дистрофического). Гистологическое исследование биоптата кожи из очагов и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с антителами против триптазы и/или CD117 необходимы для постановки диагноза КМ. Данный объем исследований проводится также для исключения **лангергансоклеточного гистиоцитоза (ЛКГ)**, при котором при ИГХ выявляются антитела против CD1a, CD207 (лангерин) и S100. Феномен Дарье–Унны при врожденном буллезном эпидермолизе и ЛКГ отрицательный.

Буллезное импетиго характеризуется пузырьными высыпаниями, наполненными серозно-гнойным содержимым и окруженными розовым венчиком. После вскрытия пузырей образуются эрозии, покрытые тонкими листовидными корочками. Не характерно повторное образование волдырей на одном участке кожи, после заживления видимых следов на коже не остается, результат бактериологического (культурального) исследования положительный.

Синдром Блоха-Сульцбергера (семейная форма недержания пигмента, нейрокожный меланобластоз) – редкое генетическое заболевание, при котором выявляются сочетанные пороки развития зубов, глаз, волос ногтей, сопровождающиеся нарушением пигментации кожи. Тип наследования – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой с повреждением гена IKBKG. Болеют только девочки. Начало заболевания с рождения или в первые месяцы жизни. В течении синдрома отмечается стадийность. Дебют с появления эритематозной сыпи в виде пятен и линий, с последующим развитием гиперкератоза, постепенно сменяющимся пятнами и последующей гипопигментацией с атрофией кожи в очагах.

При **многоформной эксудативной эритеме** наряду с пятнами и папулами могут возникать пузырьки, пузыри, волдыри. На слизистых оболочках образуются пузыри, которые вскрываются с образованием болезненных эрозий. По периферии пятен и/или отежных папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок (симптом «мишени», или «радужной оболочки», или «бычьего глаза»). Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Высыпания склонны к слиянию с образованием гирлянд и дуг. Высыпания появляются в течение 10–15 дней и могут сопровождаться ухудшением общего состояния: недомоганием, головной болью, повышением температуры. Затем в течение 2–3 недель они постепенно регрессируют, не оставляя рубцов; на их месте может наблюдаться пигментация.

6. Диагностика

Диагноз КМ устанавливается на основании клинических проявлений и результатов лабораторных исследований.

Объективные клинические проявления клинических типов КМ, выявляемые при физикальном обследовании, описаны в соответствующем разделе (см. раздел «Клинико-диагностические критерии кожного мастоцитоза»).

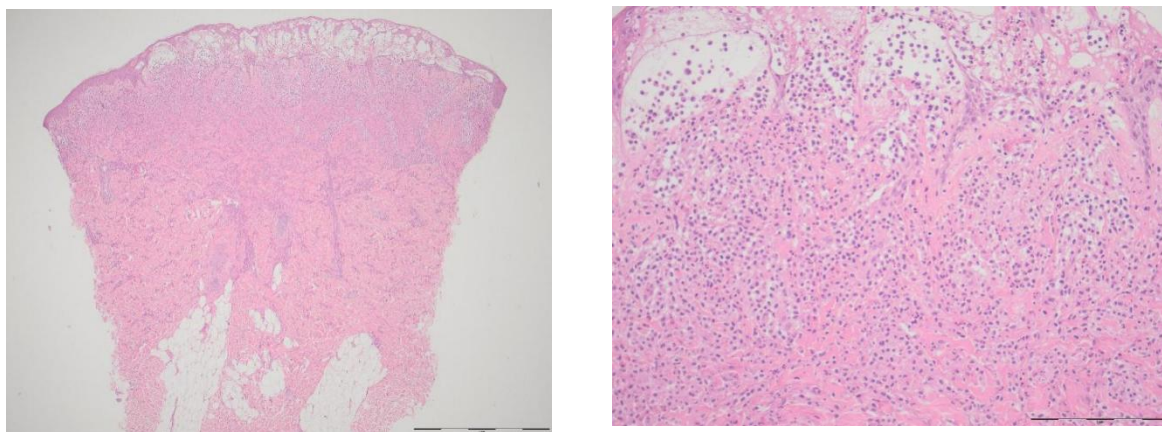
Диагноз КМ может быть установлен на основании клинических данных, но только у детей с типичными высыпаниями, соответствующими ППКМ, ДКМ и мастоцитоме, а также положительным феноменом Дарье–Унны. Необходимо уточнить, что феномен Дарье–Унны считается патогномоничным только в том случае, если он положительный, что можно наблюдать при наличии в коже плотных агрегатов ТК. Во всех клинически неясных случаях, особенно если высыпания при ППКМ дискретны и феномен Дарье–Унны недиагностичен или отрицателен, требуется подтверждение диагноза КМ с помощью патоморфологического исследования.

6.1. Лабораторная диагностика

В качестве лабораторных методов диагностики клинических форм кожного и системного мастоцитоза применяют патоморфологическое и иммуноморфологическое исследование.

Патоморфологическое исследование мастоцитоза

Патоморфологические изменения при полиморфном типе ППКМ. При полиморфном типе ППКМ эпидермис обычной толщины, в отдельных участках базального слоя наблюдается скопление пигмента. В единичных случаях обнаруживаются субэпидермальные пузыри. Базальная мембрана четкая. В верхней трети дермы (сосочковый слой) наблюдается небольшой отек. Сосудистый рисунок усилен, эндотелий набухший, просветы капилляров расширены. В сосочковом (папиллярном) слое дермы определяется густая инфильтрация вокруг сосудов, состоящая из лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов и скопления ТК с округлым или овальным ядром, цитоплазма которых слегка базофильна [4] (рис. 9).



А

Б

Рис. 9. Полиморфный тип ППКМ, пациентка С., 3 года. А – фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя без признаков выпадения пигмента. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 40; Б – отмечается диффузная инфильтрация верхней трети дермы тканевыми тучными клетками, отслойка эпидермиса с формированием субэпидермальных щелей. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 200

Патоморфологические изменения при мономорфном типе ППКМ.

При мономорфном типе ППКМ эпидермис обычно не изменен, но иногда наблюдается небольшой акантоз, местами межклеточный отек. В базальном и отдельных случаях в нижних отделах шиповатого слоя определяется увеличение содержания пигмента. Тучные клетки располагаются вокруг сосудов, определяются в небольшом количестве, часть этих клеток обнаруживается вне связи с сосудами в количестве от 5–7 до 30–35 в поле зрения. Гистологическая картина при мономорфном типе ППКМ у детей характеризуется инфильтрацией ТК преимущественно в сетчатом слое дермы с сохранением папиллярной дермы. У взрослых с ППКМ верхняя треть дермы (папиллярная дерма) в наблюдениях была также менее инфильтрирована ТК, что подтверждает мнение о том, что мономорфный тип ППКМ у детей фенотипически сходен с ППКМ у взрослых [4, 27] (рис. 10).

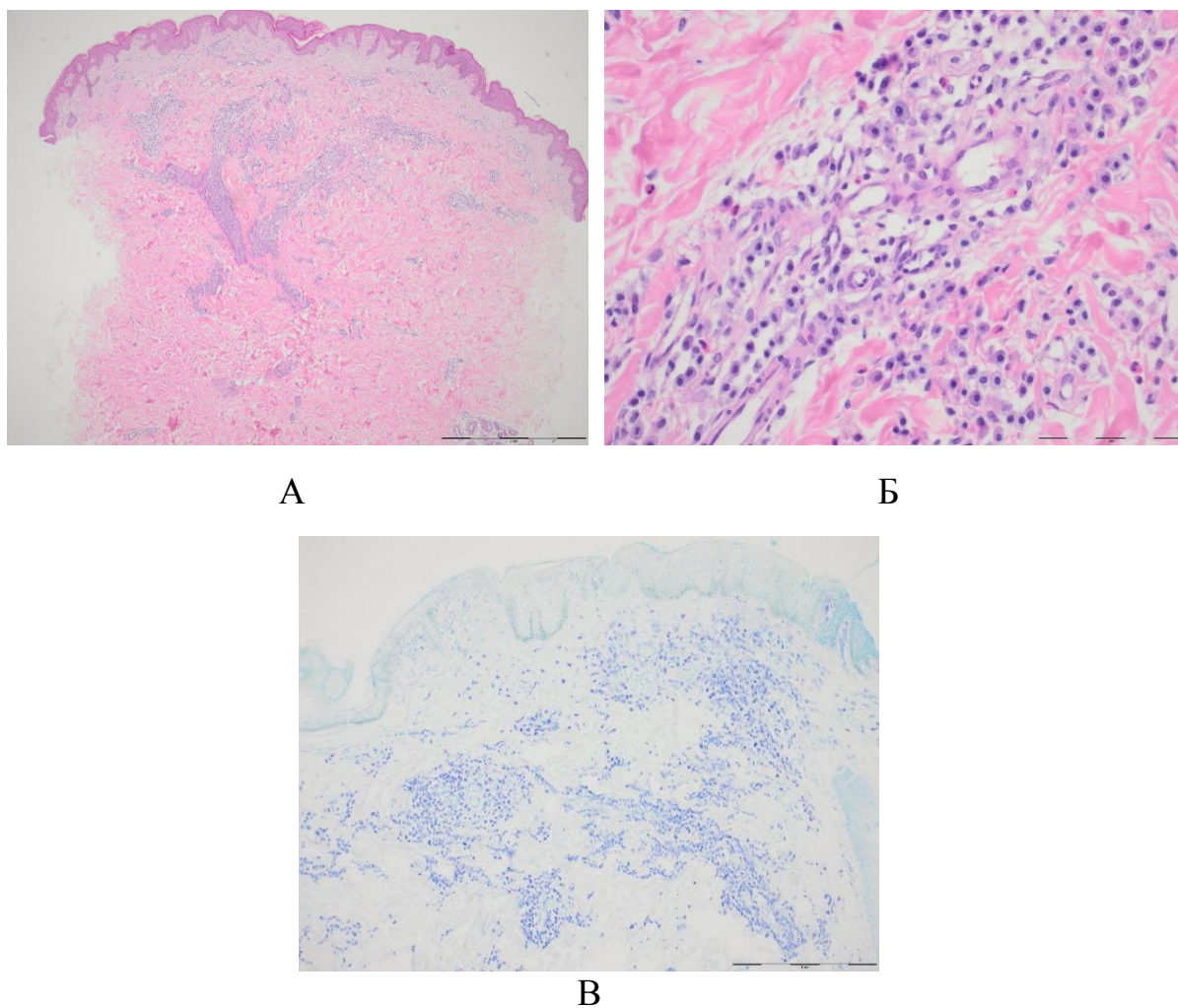


Рис. 10. Мономорфный тип ППКМ, пациент Д., 17 лет. А – фрагмент кожи без подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины. В дерме поверхностные и глубокие периваскулярные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 40; Б – инфильтраты образованы тканевыми тучными клетками, в цитоплазме которых присутствуют базофильные гранулы. В составе инфильтратов определяется небольшая примесь эозинофильных гранулоцитов. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 400; В – при окрашивании толуидиновым инфильтрат образован преимущественно тканевыми тучными клетками. Окраска толуидиновым-синим, увеличение x 200

Патоморфологические изменения при диффузном кожном мастоцитозе. Для диффузного КМ характерна диффузная инфильтрация тучными клетками папиллярной и ретикулярной дермы [4]. Для диффузного КМ патогномонично развитие субэпидермальных пузырей и фиброза (рис. 11).

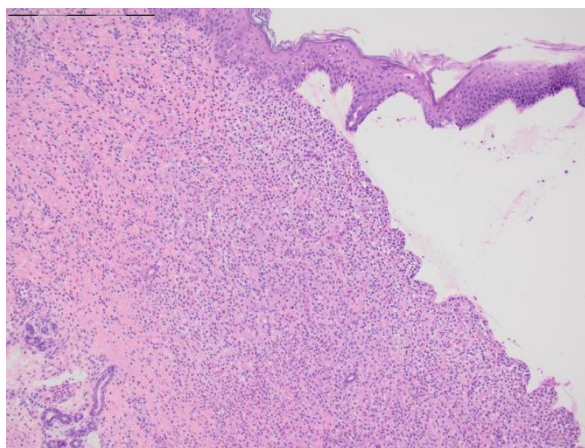


Рис. 11. Диффузный кожный мастоцитоз. Пациент С., 2 месяца. Морфологическое исследование биоптата кожи. Плотный лимфомоноцитарный инфильтрат в верхней половине дермы. Отслойка эпидермиса с формированием субэпидермального пузыря. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100

Необходимо отметить, что у больных ДКМ и мастоцитозами наблюдается более высокая нагрузка ТК в ткани кожи, чем у больных ППКМ.

Патоморфологические изменения при мастоцитозе. Массивный клеточный инфильтрат при мастоцитозе занимает почти всю толщу дермы и доходит до гиподермы. Его основу составляют главным образом тучные клетки с небольшой примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов. Могут встречаться участки со значительным содержанием эозинофилов в инфильтрате. Скопления тучных клеток в виде капсулы наблюдаются вокруг потовых и сальных желез и особенно вокруг волосяных фолликулов. Коллагеновые волокна в верхней части дермы гомогенизированы, фрагментированы, а в более глубоких слоях набухшие. Эластическая сеть полностью отсутствует [4] (рис. 12).

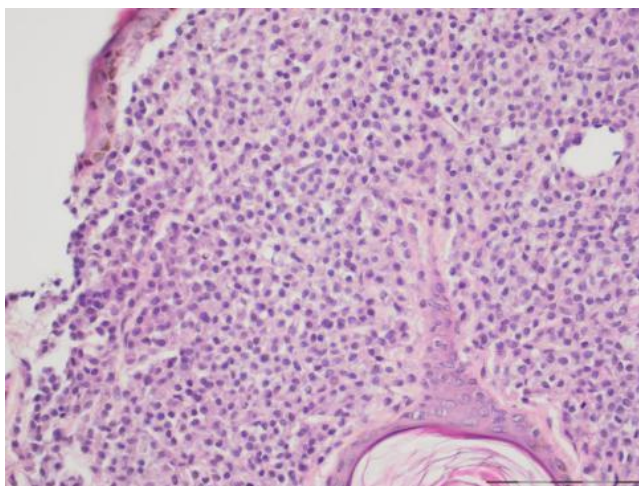


Рис. 12. Мастоцитомы кожи, пациент Р., 1 год. Фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя без признаков выпадения пигмента. Диффузная инфильтрация слоев дермы тучными клетками с небольшой примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 400

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) мастоцитоза. Для проведения иммуногистохимического исследования применяют парафиновые срезы, растянутые на полилизиновых предметных стеклах, полученные из биоптатов кожи, фиксированных в формалине. В этом случае преимущество для пациента заключается в том, что это исследование может быть выполнено без необходимости получения дополнительной биопсии [17]. Использование антител против триптазы и/или CD117 является рекомендуемым иммуногистохимическим маркером ТК для оценки и количественного определения тучных клеток в биоптатах кожи (рис. 13).

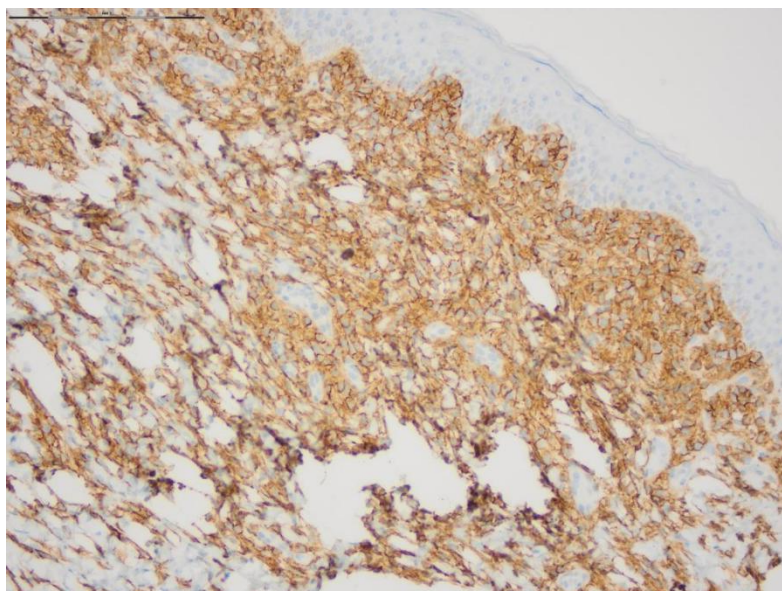


Рис. 13. Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD117, выраженная позитивная реакция на подавляющем большинстве клеток инфильтрата. ИГХ реакция с антителами к CD117, x100

Методом иммунофлюоресценции на твердой фазе (ImmuноCAP) определяют концентрацию триптазы – главного клиничко-лабораторного маркера активации мастоцитов (тучных клеток). Повышение показателей триптазы, стойко превышающее уровень 20,0 мкг/л при отсутствии системных аллергических реакций, является второстепенным диагностическим критерием системного мастоцитоза [27]. Стойкое повышение триптазы – характерный, но не абсолютно специфический признак мастоцитоза (специфичность – около 98 %). Чувствительность анализа на триптазу в отношении мастоцитоза составляет около 83 %, поэтому отрицательный результат не позволяет исключить заболевание [3].

Взятие венозной крови для исследования проводится в течение дня, не ранее чем через 3 часа после приема пищи или утром натощак. Клиническая оценка степени тяжести КМ и сопоставление ее с результатами лабораторного исследования у детей в РФ проводится на основании показателя верхней границы нормального значения триптазы, составляющего 11,0 мкг/л.

Контроль уровня триптазы необходим у детей с мастоцитозом при наличии симптомов активации ТК (зуд, флашинг-реакции, боли в животе, диарея, головные боли, носовые кровотечения, вспышки агрессии, депрессия, гипотония, нарушение ритма сердца, потеря сознания, ангионевротический отек и анафилаксия в анамнезе), при назначении системной терапии (преднизолон, монтелукаст, кетотифен и пр.).

6.2. Дерматоскопическое исследование

Для дерматоскопической картины полиморфного типа ППКМ характерно наличие выраженного сосудистого паттерна и симптома «радуги» [7] (рис. 14).

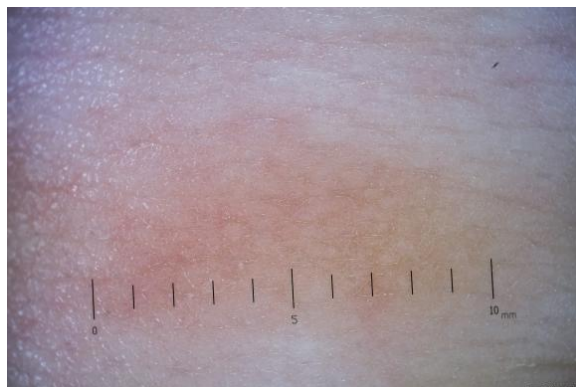
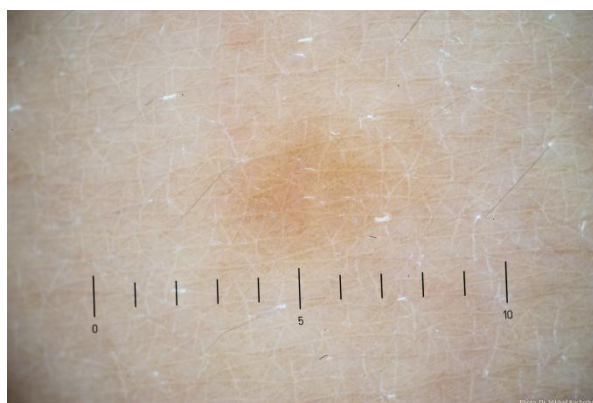


Рис. 14. Симптом «радуги» у грудного ребенка с полиморфным ППКМ при минимальном нажиме дерматоскопом

Для дерматоскопической картины высыпаний при мономорфном типе ППКМ характерны желтое окрашивание очага, точечные сосуды, светло-коричневые пятна, светло-коричневая пигментная псевдосеть [7] (рис. 15А). При мономорфном типе у подростков может выявляться большое количество меланоцитарных невусов (рис. 15Б).



А



Б

Рис. 15. Мономорфный тип ППКМ, пациентка Д., 13 лет: А – желтовато-коричневое окрашивание очага и формирование псевдосети; Б – пятнистые высыпания мастоцитоза на коже туловища, множественные меланоцитарные невусы

При мономорфном типе ППКМ необходимо проводить дерматоскопическое обследование кожи ежегодно, поскольку было обнаружено, что пациенты с КМ имеют более высокий риск развития рака

кожи, особенно злокачественной меланомы и немеланомного рака кожи [12].

При дерматоскопии дебютной мастоцитомы и очагов ДКМ у новорожденных и грудных детей в центре очага можно наблюдать белую (или желтоватую) бесструктурную область фиброза с гиперемией и красными точками [7]. По периферии очаг может быть окружен формирующимся светло-коричневым гиперпигментированным ободком (рис. 16).

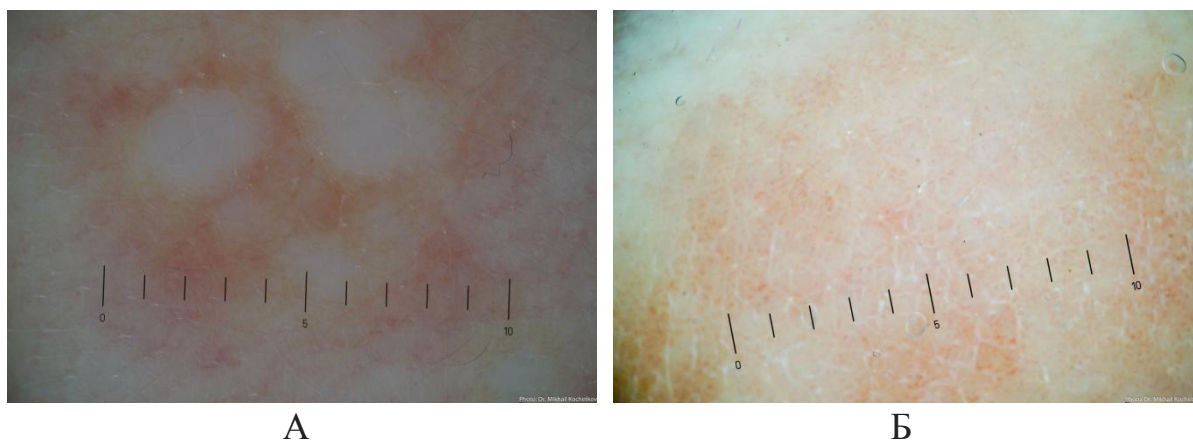


Рис. 16. Развитие фиброза в очагах: А – ДКМ, Б – мастоцитомы

6.3. Иные диагностические исследования

Для определения тяжести состояния больного, риска развития системного процесса, перед началом и во время антимедиаторной терапии, а также во время диспансерного наблюдения (не менее 2-х раз в год) и назначения сопутствующей терапии необходимо проведение следующих исследований:

- ✓ клинический анализ крови;
- ✓ биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, общий белок, белковые фракции);
- ✓ клинический анализ мочи;
- ✓ коагулограмма (с определением протромбинового времени, АЧТВ, МНО, фибриногена) – при носовых кровотечениях;
- ✓ определение уровня витамина D (25-ОН кальциферол) по причине высокого риска развития остеопороза;
- ✓ ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости, мезентериальных лимфатических узлов;
- ✓ уровень общего IgE;
- ✓ специфическое аллергообследование на основании рекомендаций врача – аллерголога-иммунолога;
- ✓ определение гистамина в суточной моче.

7. Лечение кожного мастоцитоза

Лечение КМ направлено на предупреждение действия триггеров и лечение симптомов, связанных с дегрануляцией ТК. Родители и лица, осуществляющие уход за ребенком с КМ, должны быть проинформированы о том, что трение кожи, воздействие тепла, резкие изменения температуры, прорезывание зубов, лихорадка и вакцинация могут спровоцировать обострение поражений кожи, образование волдырей, пузырей или анафилаксию [19]. Предупреждение раздражения кожи – одно из важнейших принципов ухода за кожей детей с КМ.

7.1. Системная (антимедиаторная) терапия

Перед началом терапии следует определить клиническую форму и тип КМ, степень тяжести процесса, а также исходный базальный уровень триптазы в сыворотке крови. Значения триптазы, превышающие 20 мкг/л, указывают на повышенную нагрузку ТК и/или значительный уровень их дегрануляции, поэтому требуется тщательное наблюдение за ребенком и, возможно, решение вопроса о госпитализации.

Терапия первой линии КМ включает антигистаминные препараты, блокирующие H1-рецепторы, и стабилизаторы мембран ТК [21, 32, 34].

Антигистаминные препараты первого поколения (хлоропирамин, дифенгидрамин, гидроксизин) рекомендованы детям с выраженным зудом.

Антигистаминные препараты второго поколения (цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, рупатадин) и стабилизаторы мембран ТК (например, кетотифен и кромогликат натрия) рекомендованы при флашинг-реакциях, формировании пузырей и зуде [21, 34].

В случаях отсутствия эффекта от применения антигистаминных препаратов второго поколения рекомендована консультация аллерголога-иммунолога с целью коррекции дозы лекарственных средств.

При тяжелом течении ДКМ с образованием пузырей, не поддающихся стандартной антимедиаторной терапии (H1 – антигистамины, кромолин-натрий, H2 – антигистамины, ингибиторы протонной помпы и антагонисты лейкотриенов), рекомендуется назначение пероральных глюкокортикостероидных средств (ГКС) в качестве краткосрочной терапии в стартовой дозе 0,5–1 мг на 1 кг массы тела [34].

Поскольку пациенты с КМ подвержены высокому риску анафилаксии, решающее значение имеет обучение родителей и пациентов по использованию аутоинъекторов адреналина (эпинефрина). Введение эпинефрина (адреналина) у детей рекомендуется из расчета 0,01 мг на 1 кг массы тела. В европейских странах в аптечной сети имеются готовые к использованию автоинъекторы в дозировке 0,15 мг для детей весом от 7,5 до 30 кг [13].

В случае развития анафилактического шока следует вводить адреналин внутримышечно в переднебоковую поверхность верхней трети бедра; инъекции можно повторять каждые 5 минут (максимальная доза препарата для ребенка составляет 0,3 мг) [13].

В ряде случаев рекомендованы консультации смежных специалистов:

- гастроэнтеролога – при наличии желудочно-кишечных симптомов с целью решения вопроса о назначении антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы и пероральных стабилизаторов мембран ТК;
- аллерголога-иммунолога – при наличии симптомов, связанных с медиаторами ТК (рецидивирующий зуд, головные боли, боли в мышцах, частые приливы), а также при наличии сопутствующей бронхиальной астмы с целью решения вопроса о назначении антагонистов лейкотриеновых рецепторов;
- гематолога – при системном мастоцитозе с целью решения вопроса о назначении ингибиторов тирозинкиназы [32, 34].

7.2. Наружная терапия кожного мастоцитоза

При интенсивном образовании пузырей и многочисленных эрозиях показано назначение наружных антибактериальных и/или антисептических средств для профилактики вторичного бактериального инфицирования (кремы с фузидовой кислотой, мупироцином, анилиновые красители).

Для уменьшения выраженности зуда и купирования уртикарных высыпаний применяют:

- у детей в возрасте до 4-х месяцев – гель 0,1 % диметинден 2–4 раза в сутки;
- цинка оксид 12,5 % суспензия для наружного применения 2 раза в сутки 7 дней;
- у детей в возрасте старше 4-х месяцев – топические ГКС (крем/эмульсия 0,1 % метилпреднизолона ацепонат) короткими курсами до 10–14 дней;
- у детей с ДКМ – 0,1 % крем мометазона фуроат 14 дней [22].

Топические ГКС следует использовать на ограниченных участках кожи, чтобы избежать развития побочных эффектов.

Для пролонгированной терапии (после ГКС) рекомендуется использование топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) [19]: мазь 0,03 % такролимус, крем 1 % пимекролимус 2 раза в сутки продолжительностью до 6 недель, поддерживающая терапия – 2 раза в неделю (рис. 17).



Рис. 17. Мастоцитома кожи у младенца на границе левой аксиллярной области и спины А – до лечения; Б – тот же очаг на фоне терапии топическим ингибитором кальциневрина через 6 месяцев

7.3. Фототерапия кожного мастоцитоза

В последнее время отмечается тенденция к применению в терапии кожных болезней у детей узких спектров излучения, которые избирательно действуют на структуры кожи и дают менее выраженные побочные эффекты. Узкополосная 311 нм–фототерапия является популярным методом фототерапии в лечении кожных болезней у детей, так как ее эффективность (скорость достижения ремиссии и длительность поддержания результата) при минимуме побочных реакций превосходит другие виды фототерапии. Фототерапия и/или фотохимиотерапия могут рассматриваться как варианты лечения мастоцитоза, поскольку они приводят к частичной ремиссии поражений кожи и уменьшению зуда. Опыт европейских дерматологов продемонстрировал, что использование узкополосной 311 нм–фототерапии актуально в качестве терапии второй линии, когда антигистаминные препараты не приводят к уменьшению симптомов, связанных с медиаторами тучных клеток [28].

7.4. Тактика ведения пациентов с кожным мастоцитозом в амбулаторных условиях

Пациенты с **полиморфным типом ПЖКМ** должны находиться на диспансерном наблюдении дерматовенеролога.

Контроль клинического анализа крови проводят 1 раз в 6 месяцев. Анемия, стабильно повышенные уровни количества моноцитов, базофилов, тромбоцитов и значений триптазы являются показанием для консультации гематолога.

У 40 % пациентов с полиморфным типом наблюдаются атопические и аллергические заболевания. Рекомендовано наблюдение этих детей у аллерголога-иммунолога.

При наличии симптомов, вызванных дегрануляцией ТК (флашинг-реакции, боли в животе, повышенная возбудимость), требуется назначение антимедиаторной терапии.

Решение вопросов о медицинском отводе от вакцинации, применении анестезии при плановых операциях, ограничении физических нагрузок в школе проводится в индивидуальном порядке с учетом степени тяжести процесса и оценки риска развития анафилаксии.

У детей с **мономорфным типом ППКМ** регресс высыпаний по достижении 18 лет, как правило, не происходит.

Учитывая риск развития гепатомегалии и спленомегалии, требуется ежегодный контроль УЗИ органов брюшной полости и контроль биохимических общетерапевтических показателей.

Контроль уровня триптазы проводят 1 раз в год. При значениях триптазы выше 11 мкг/л и тенденции к их росту рекомендуется определение в периферической крови мутаций в гене *KIT* методом ПЦР.

Анемия, тромбоцитопения и моноцитоз являются показаниями для консультации гематолога.

Пациенты с **мастоцитомой** требуют регулярного наблюдения при крупных размерах очага (более 2 см) и множественных мастоцитомах. Размеры очагов напрямую связаны с развитием медиаторных симптомов, вызванных дегрануляцией ТК (флашинг-реакции, боли в животе, повышенная возбудимость).

Уровень триптазы более 5,0 мкг/л, стойкая эозинофилия и повышение уровня тромбоцитов выше $400 \times 10^9/\text{л}$ свидетельствуют об активности ТК и требуют проведения системной (антимедиаторной) терапии (кетотифен, антигистаминные препараты) длительностью не менее 3 месяцев.

Консультация аллерголога-иммунолога рекомендуется не реже 1 раза в год.

Особое внимание следует уделять мастоцитомам, которые подвергаются постоянной травматизации. На их поверхности могут образовываться зудящие или болезненные пузыри, отечные волдыри, сопровождающиеся флашинг-реакциями [14]. Длительность наружной противовоспалительной терапии (топические ГКС, ТИК) при формировании пузырей составляет не менее 6 месяцев.

Дети с **ДКМ** должны находиться под тщательным наблюдением аллерголога-иммунолога и дерматовенеролога в связи с высоким риском развития анафилактического шока. Подбор антимедиаторной терапии проводится индивидуально с учетом интенсивности формирования пузырей, зуда и других проявлений, связанных с активацией ТК. Контроль за показателями клинического и биохимического анализов крови, значениями триптазы проводится каждому ребенку индивидуально.

7.5. Терапевтическая тактика при диспансерном наблюдении

При диспансерном наблюдении тактика ведения пациента состоит в контроле за показателями клинического анализа крови, биохимических показателей и значений сывороточной триптазы, УЗИ органов брюшной полости и определения необходимости в назначении антимаediatorной терапии.

Для предупреждения развития анафилаксии и системного мастоцитоза (у пациентов с мономорфным типом ППКМ), лечения сопутствующих аллергических заболеваний и состояний (дефицит витамина D, психологические расстройства) очень важно вести наблюдение данных пациентов совместно со смежными специалистами (педиатром, аллергологом-иммунологом, гематологом, гастроэнтерологом и др.).

При мономорфном типе ППКМ необходимо проводить ежегодное дерматоскопическое обследование кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост числа детей с распространенными и тяжелыми формами кожного мастоцитоза, разработка и внедрение новых современных методов диагностики болезней ТК свидетельствует о необходимости междисциплинарного подхода к ведению таких детей.

Типичные высыпания при мастоцитоме или ДКМ сопровождаются формированием положительного феномена Дарье–Унны и, следовательно, могут быть диагностированы клинически. С другой стороны, диагностика мономорфного и полиморфного типов ППКМ, при которых феномен Дарье – Унны может быть сомнительным и отрицательным, может стать сложной задачей даже для опытных дерматологов.

При нетипичных высыпаниях, представленных сливными, узловыми или ксантелазмоидными очагами, необходимо проводить патоморфологическое исследование.

Тактика ведения детей с мастоцитозом должна включать контроль и профилактику развития таких заболеваний и состояний, как анафилаксия, рахит, аллергические заболевания, системный мастоцитоз и меланома. Пациенты с симптомами активации ТК должны постоянно находиться под наблюдением врача-дерматовенеролога и смежных специалистов (педиатра, аллерголога-иммунолога, гематолога, гастроэнтеролога, невролога, психиатра и др.).

Обязательному диспансерному контролю подлежат дети с мономорфным и полиморфным типами ППКМ и ДКМ.

Список литературы

1. *Касихина Е. И.* Мастоцитоз: ретроспективный анализ пятнисто-папулезной кожной формы / Е. И. Касихина, Н. Н. Потекаев, М. А. Кочетков, О. В. Жукова и др. // Медицинский Совет. – 2023. – № 6. – С. 180–185.
2. *Касихина Е. И.* Кожный мастоцитоз и аллергические заболевания у детей: одномоментное исследование / Е. И. Касихина, Н. Н. Потекаев, М. Н. Острцова и др. // Российский аллергологический журнал. – 2023. – Т. 20. – № 4. – С. 429–438.
3. *Касихина Е. И.* Клинико-эпидемиологические характеристики кожного мастоцитоза среди детского населения города Москвы / Е. И. Касихина, Н. Н. Потекаев, М. А. Иванова, О. В. Жукова и др. // Российский аллергологический журнал. – 2024. – № 1. – С. 527–536.
4. *Касихина Е. И.* Патоморфология мастоцитоза кожи / Е. И. Касихина, Н. Н. Потекаев, О. Р. Катунина и др. // Медицинский Совет. – 2023. – № 6. – С. 201–208.
5. *Колесникова Н. В.* Тучные клетки при аллергическом и инфекционном воспалении / Н. В. Колесникова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 2 – № 6. – С. 79–84.
6. *Охотникова Е. Н.* Системный мастоцитоз у детей: редкость, сущность, клиническая презентация и последствия (клинический случай) / Е. Н. Охотникова, К. В. Меллина, Е. В. Поночевная и др. // Педиатрия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 594–612.
7. *Потекаев Н. Н.* Дерматоскопия в диагностике кожного мастоцитоза у детей / Н. Н. Потекаев, Е. И. Касихина, М. А. Кочетков // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 1. – № 22. – С. 75–82.
8. *Потекаев Н. Н.* Диффузный кожный мастоцитоз: случай из практики / Н. Н. Потекаев, Е. И. Касихина, М. А. Кочетков и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 5. – № 22. – С. 580–587.
9. *Alvarez-Twose I.* Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis / I. Alvarez-Twose, S. Vañó-Galván, L. Sánchez-Muñoz, J. M. Morgado et al. // Allergy. – 2012. – Vol. 6, № 67. – P. 813–821.
10. *Azaña J. M.* Update on Mastocytosis (Part 2): Categories, Prognosis, and Treatment / J. M. Azaña, A. Torrelo, A. Matito // Actas Dermosifiliogr. – 2016. – Vol. 1, № 107. – P. 15–22.
11. *Bodemer C.* Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations / C. Bodemer, O. Hermine, F. Palmerini, Y. Yang et al. // Journal of Investigative Dermatology. – 2010. – N. 30. – P. 804–815.

12. *Brockow K.* Challenges in the Diagnosis of Cutaneous Mastocytosis / K. Brockow, R. K. Bent, S. Schneider et al. // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – Vol. 2, № 14. – P. 161.
13. *Brockow K.* Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis / K. Brockow, K. Plata-Nazar, M. Lange, B. Nedoszytko et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 5, № 22. – P. 2684.
14. *Bussmann C.* Flushing and increase of serum tryptase after mechanical irritation of a solitary mastocytoma / C. Bussmann, T. Hagemann, J. Hanfland et al. // *European Journal of Dermatology*. – 2007. – Vol. 4, № 17. – P. 332–334.
15. *Cohen S. S.* Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark / S. S. Cohen, S. Skovbo, H. Vestergaard et al. // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 4, № 166. – P. 521–528.
16. *Criscuolo M.* Mastocytosis: One Word for Different Diseases / M. Criscuolo, L. Fianchi, A. M. E. Maraglino, L. Pagano // *Oncology and Therapy*. – 2018. – Vol. 2, № 6. – P. 129–140.
17. *Dabbs D.* Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. In: *Diagnostic Immunohistochemistry*. 4th ed. / D. Dabbs – Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. – 2014. – P. 18–21.
18. *Gülen T. A.* Puzzling Mast Cell Trilogy: Anaphylaxis, MCAS, and Mastocytosis / T. A. Gülen // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 21, № 13. – P. 3307.
19. *Hartmann K.* Mastocytosis: recent advances in defining the disease / K. Hartmann, B. M. Henz // *British Journal of Dermatology*. – 2001. – № 144. – P. 682–686.
20. *Hartmann K.* Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology / K. Hartmann, L. Escribano, C. Grattan, K. Brockow et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 1, № 137(1). – P. 35–45.
21. *Hussain S. H.* Pediatric mastocytosis / S. H. Hussain // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2020. – Vol. 4, № 32. – P. 531–538.
22. *Jenkinson H. A.* Management of a Neonate with Diffuse Cutaneous Mastocytosis: Case Report and Literature Review / H. A. Jenkinson, A. D. Lundgren, M. C. Carter et al. // *Pediatric Dermatology*. – 2019. – № 36. – P. 486–489.
23. *Khoury J. D.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms / J. D. Khoury, E. Solary, O. Abla, Y. Akkari et al. // *Leukemia*. – 2022 – № 36(7). – P. 1703–1719.

24. *Kleewein K.* Diffuse Cutaneous Mastocytosis Masquerading as Epidermolysis Bullosa / K. Kleewein, R. Lang, A. Diem, T. Vogel et al. // *Pediatric Dermatology*. – 2011. – № 28. – P. 720–725.
25. *Lange M.* Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021 / M. Lange, K. Hartmann, M. C. Carter et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – № 22(5). – P. 2586.
26. *Lange M.* The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: A single-center experience / M. Lange, A. Zawadzka, S. Schrors et al. // *Advances in Dermatology and Allergology*. – 2017. – № 34. – P. 306–312.
27. *Ługowska-Umer H.* Current Challenges in the Diagnosis of Pediatric Cutaneous Mastocytosis / H. Ługowska-Umer, J. Czarny, A. Rydz et al. // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – № 13(23). – P. 3583.
28. *Méni C.* Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases / C. Méni, J. Bruneau, S. Georgin-Lavialle et al. // *The British Journal of Dermatology*. – 2015. – № 172. – P. 642–651.
29. *Meni C.* Paediatric mastocytosis: long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study / C. Meni, S. Georgin-Lavialle, L. Le Saché de Peuffeilhoux, J. P. Jais et al. // *British Journal of Dermatology*. – 2018. – № 179(4). – P. 925–932.
30. *Middelkamp Hup M. A.* Comparison of mastocytosis with onset in children and adults / M. A. Middelkamp Hup, R. Heide, B. Tank et al. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2002. – Vol. 2, № 16. – P. 115–120.
31. *Otani I. M.* Diffuse Cutaneous Mastocytosis with Novel Somatic KIT Mutation K509I and Association with Tuberous Sclerosis / I. M. Otani, R. W. Carroll, P. Yager et al. // *Clinical Case Reports*. – 2018. – № 6. – P. 1834–1840.
32. *Rydz A.* Diffuse Cutaneous Mastocytosis: A Current Understanding of a Rare Disease / A. Rydz, M. Lange, H. Ługowska-Umer et al. // *The International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 3, № 25. – P. 1401.
33. *Slot M. C.* Tryptase reference ranges are age-dependent in a large population-based cohort / M. C. Slot, L. H. J. Claessen, J. A. P. Bons et al. // *Allergy*. – 2022. – Vol. 9, № 77. – P. 2833–2834.
34. *Tiano R.* Updates in Diagnosis and Management of Paediatric Mastocytosis / R. Tiano, I. Z. Krase, K. Sacco // *Current Opinion Allergy and Clinical Immunology*. – 2023. – № 23. – P. 158–163.
35. *Vakirlis E.* A retrospective epidemiological study of skin diseases among pediatric population attending a tertiary dermatology referral center in Northern Greece / E. Vakirlis, G. Theodosiou, Z. Apalla et al. // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2017. – № 10. – P. 99–104.
36. *Valent P.* Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts / P. Valent, C. Akin, D. D. Metcalfe // *Blood*. – 2017. – Vol. 11, № 129. – P. 1420–1427.

37. *Valent P.* Personalized Management Strategies in Mast Cell Disorders: ECNM-AIM User's Guide for Daily Clinical Practice / P. Valent, K. Hartmann, J. Schwaab et al. // *The Journal of Allergy Clinical Immunology: In Practice.* – 2022. – № 10(8). – P. 1999–2012. e6.

38. *Valent P.* New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy / P. Valent, C. Akin, W. R. Sperr, H.-P. Horny et al. // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* – 2023. – № 18. – P. 361–386.