УДК 616.514.4-053.2

Т.Ю. Лебедева[1], О.Б. Федерякина[1], Вл.В. Дубенский[2], О.Р. Катунина[3]

МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ

[1] Кафедра педиатрии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России;
[2] кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России;
[3] отделение патоморфологии, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России

Мастоцитоз – группа сравнительно редко встречающихся заболеваний, обусловленных пролиферацией тучных клеток в различных органах и тканях. Чаще первые проявления возникают в раннем детском возрасте, но могут заболеть дети более старшего возраста и взрослые. Нередко признаки заболевания обнаруживаются при рождении. В статье приводятся данные российской и зарубежной литературы о клинических формах, представлениях в отношении этиологии и патогенеза, современных возможностях диагностики и лечения, прогнозе мастоцитоза у детей разного возраста.

Ключевые слова: *мастоцитоз, дети, новорожденные, клиническая картина, диагностика, лечение.*

MASTOCYTOSIS IN CHILDREN

T.Y. Lebedeva[1], O.B. Federyakina[1], Vl.V. Dubensky[2], O.R. Katunina[3]

[1] Chair of Pediatrics, Faculty of Pediatrics Tver State Medical Academy;
[2] Chair of Dermatovenerology Tver State Medical Academy;
[3] Russian State Scientific and Research Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Department of Pathomorphology

Mastocytosis is a comparatively rare condition caused by the proliferation of mast cells in different organs and tissues. The onset of mastocytosis usually occurs in early childhood, but the disease can also develop in older children and adults. The primary symptoms of the disease are often identified at birth. The article summarizes Russian and foreign studies of the clinical manifestations of the disease, presents its etiology and pathogenesis, evaluates approaches to improve ways of diagnosing and treating mastocytosis, analyses the prognosis for children of early age.

Key words: *mastocytosis, children, newborns, clinical picture, diagnostics, treatment.*

Мастоцитоз – группа заболеваний, обусловленных аномальной пролиферацией и накоплением в одной или нескольких системах органов тучных клеток (мастоциты, гепариноциты), высвобождающих биологически активные вещества [7, 21]. Истинная **распространенность** мастоцитоза в общей популяции неизвестна. Считается, что она составляет от 1 на 1000 до 1 на 8000 больных в дерматологи-

ческих клиниках. Оба пола поражаются одинаково часто [3, 8, 18]. В Англии, например, ежегодная заболеваемость мастоцитозом составляет 1 на 150 000 человек. Кожные формы составляют от 0,1 до 0,8% от всех дерматологических консультаций и наиболее распространены среди населения Кавказа, с более высокой частотой у мужчин (по крайней мере для форм с детским дебютом) [20]. Первые проявления заболевания возникают у детей в возрасте от 1 до 12 месяцев в 70–75% случаев, но могут заболеть и новорожденные, а также дети более старшего возраста и взрослые. Имеются два пика заболеваемости: первый – от 6 месяцев до 2 лет (55% случаев), второй – от 20 до 40 лет (35% случаев).

Впервые мастоцитоз был описан в 1869 г. E. Nettleship и W. Tay у девочки 2 лет под названием «хроническая крапивница, оставляющая после себя бурые пятна». В 1878 г. A. Sangster предложил название «пигментная крапивница», подчеркивая симптом уртикарного набухания пигментных пятен. Именно под этим названием заболевание прочно вошло в медицинскую практику. Термин «мастоцитоз», применяемый в настоящее время, в 1936 г. ввел A. Sezarg и соавт. Гистологически в коже им был выявлен инфильтрат, состоящий главным образом из тучных клеток (mastzellen). Истинная природа пигментной крапивницы определена P. Unna (1887) при гистологических исследованиях. В 1949 г. Ellis установил системный характер заболевания [4].

В отношении **этиологии** мастоцитоза единой точки зрения нет. Причина гиперпролиферации тучных клеток неизвестна. В связи с этим мастоцитоз рассматривается в различных группах заболеваний. Большинством авторов признается, что это системное заболевание ретикулогистиоцитарной системы, как при остальных ретикулезах. Наличие семейных случаев, в том числе у однояйцевых близнецов, свидетельствует о возможной роли генетических факторов. Не исключается как аутосомно-доминантное наследование с вариабельной пенетрантностью, так и аутосомно-рецессивное. Имеется предположение о связи этой болезни с нарушениями гемопоэза, и рядом авторов рассматривается в группе опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани [4, 9, 15].

Тучные клетки являются высокодифференцированными полифункциональными элементами соединительной ткани, происходящими из CD34+ клеток-предшественников гемопоэза через стадию базофильного лейкоцита или минуя ее [15]. В здоровом организме мастоциты в значительном количестве содержатся в коже (в поверхностных слоях дермы) и слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, периваскулярно, в слюнных железах, миндалинах, вилочковой железе, брюшине, рассеяны в лимфатических узлах и селезенке, легких, мочевом пузыре, обнаруживаются в центральной и периферической нервной системе. При мастоцитозе скопления тучных клеток существенно отличаются от естественного нахождения мастоцитных клеток. Данные скопления не имеют ничего общего с мастоцитными пролиферациями при различных воспалительных процессах, опухолях, а также в молодой грануляционной и фиброзной тканях.

В **патогенезе** мастоцитоза наиболее полно изучена роль гистамина, меньше – гепарина. Роль пептидаз, за исключением эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии, остается неясной. Высвобождение гистамина, гепарина и пептидаз происходит в процессе дегрануляции, когда гранулы из центра клетки продвигаются к ее периферии и затем выходят в экстрацеллюлярное пространство. Дегрануляция происходит при воздействии на мастоциты иммунных и неиммунных активаторов. Механизм первых связан с наличием у мастоцитов гликопротеиновых рецепторов, высокочувствительных к IgE. Неиммунные активаторы представлены лекарственными средствами (кодеин, ацетилсалициловая кислота, полимиксин В, тиамин, хинин, морфин), бактериальными токсинами, ядами змей и пчел, пищевыми продуктами (специи, сыры, спиртные напитки), физическими факторами (тепло, холод, трение, давление, инсоляция, ультрафиолетовые лучи), физическим и эмоциональным напряжением, а также рядом других воздействий. Допускают возможность высвобождения гистамина и без дегрануляции. Результаты действия высвободившегося гистамина многообразны: увеличение сосудистой проницаемости, расширение капилляров, венул и терминальных артериол, приводящие к снижению давления, сокращению больших кровеносных сосудов; стимуляция желудочной секреции и др. Гистамин повреждающе действует на тромбоциты, помогая высвобождению из них серотонина, вследствие чего повышается уровень 5-оксииндолуксусной кислоты [7, 21]. Гепарин, обусловливающий метахроматичность гранул, способствует развитию геморрагических проявлений, наблюдаемых иногда при мастоцитозе (носовое кровотечение, мелена, петехиальные и пурпурозные высыпания в очагах поражения). Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии обусловливает умеренную эозинофилию – частое явление при мастоцитозе [7].

Патоморфологическую суть мастоцитоза составляет скопление в пораженных тканях пролиферирующих мастоцитов без признаков атипии. Только у взрослых в пролифератах иногда обнаруживают незрелые мастоциты, служащие основой для малигнизации процесса. Возможна малигнизация как при кожных, так и при висцеральных формах заболевания. Малигнизация в некоторых случаях приводит к летальному исходу в течение 2 лет. Наиболее иллюстративным примером злокачественного мастоцитоза может служить тучноклеточный лейкоз. По своей природе мастоцитоз – доброкачественная неоплазия, которая может подвергаться злокачественной трансформации [7].

Клиническая картина мастоцитоза характеризуется большой вариабельностью и обусловлена биологически активными веществами, высвобождающимися при дегрануляции тучных клеток. В течение многих лет был известен лишь один вид

мастоцитоза – пигментная крапивница. Изучением проблемы мастоцитоза занимался французский дерматолог R. Degos (1953), который на основании клинико-морфологических и эволютивных признаков выделил пигментный, пятнистый и эруптивный мастоцитоз, узловатый мастоцитоз с подформами: ксантелазмоидная, многоузелковая глобулезная и узловато-сливающаяся формы, а также буллезный мастоцитоз, папулезный мастоцитоз, мастоцитома, диффузный мастоцитоз [15]. Однако дальнейшие наблюдения показали, что выделение указанных подформ узловатого мастоцитоза нецелесообразно, так как проявления их не отличаются по течению и морфологии [5].

В настоящее время единой классификации мастоцитоза нет. Из многих вариантов классификаций выделяют доброкачественные (кожные и системные) и злокачественные (лейкемические) формы. По классификации, предложенной M. Parvaresch и соавт. (1985), различают кожный мастоцитоз (пигментная крапивница, мастоцитома), генерализованный мастоцитоз (системный – с первичным поражением кожи (кожно-висцеральный), злокачественный – без первичного поражения кожи, или тучноклеточный лейкоз) и тучноклеточную саркому. D. Stein (1986) описал следующие формы: пигментная крапивница, солитарная мастоцитома, диффузный кожный мастоцитоз, телеангиэктазия пятнистая стойкая (пятнистая эруптивная персистирующая телеангиэктазия, *teleangiectasia macularis eruptive perstans*) и системный мастоцитоз. Н.С. Потекаев и Н.Н. Потекаев (1999) выделяют кожный мастоцитоз (примерно 90% всех случаев); кожный мастоцитоз с поражением костей; системный мастоцитоз с поражением кожи (10% случаев); системный мастоцитоз без поражения кожи (1% всех случаев); злокачественный лейкемический мастоцитоз [2, 5, 9].

Наиболее часто встречающейся и доброкачественной считается **кожная форма** заболевания, или **пигментная крапивница**. Длительное время считали, что пигментная крапивница – болезнь только детского возраста. Эта точка зрения была опровергнута на заседании Дерматологического общества в Париже в 1905 г., где была продемонстрирована больная 19 лет, страдавшая пигментной крапивницей с 16 лет. В настоящее время общепризнано, что пигментная крапивница может развиться в любом возрасте, но чаще возникает у детей. Заболевание обычно начинается в первые два года жизни ребенка и заканчивается чаще всего спонтанным выздоровлением в пубертатном периоде.

Пигментная крапивница имеет определенную стадийность: прогрессирующая стадия, стабилизация процесса и регрессирующая стадия.

Для прогрессирующей стадии характерны приступообразность и значительный полиморфизм высыпаний в виде пятен, папул, волдырей, пузырьков и у детей отличается выраженным экссудативным компонентом. Высыпания появляются по типу многократных атак с интервалами различной продолжительности. Вначале появляются зудящие волдыри, у новорожденных – нередко везикулы. Высыпания располагаются преимущественно на коже туловища, но могут определяться на любом участке кожного покрова, в том числе на коже конечностей, лице, волосистой части головы и на слизистой оболочке полости рта. Ладони и подошвы обычно остаются свободными от высыпаний. Волдыри и везикулы появляются на видимо здоровой коже или на пятнах и папулах, отличающихся отечностью и отчетливым розово-красным оттенком. Регресс волдырей приводит к образованию стойких гиперпигментированных пятен буровато-коричневого цвета, на фоне которых затем могут развиваться папулезные элементы. Пятна имеют округлые или овальные очертания, темно-красный, светло- или темно-коричневый цвет, четкие границы, плоские, не бледнеющие при диаскопии. Размер их – от просяного зерна до 2–3 см в диаметре. Могут сливаться, образуя диффузные очаги поражения с неправильными фестончатыми очертаниями, сплошь покрывающими туловище ребенка, что придает коже вид «стеганого одеяла». Высыпания в прогрессирующей стадии периодически исчезают и появляются вновь, приобретая постепенно более темную, почти коричневую окраску. У взрослых уртикарную стадию обычно не выявляют – сразу возникают гиперпигментированные пятна, папулы или их сочетание.

В стадии стабилизации, которая может наступить на 2-м году жизни и позднее, прекращается появление новых элементов сыпи.

Спустя 5–6 лет от начала болезни или к периоду полового созревания экссудативные проявления исчезают, заболевание переходит в регрессирующую стадию и характеризуется постепенным побледнением и разрешением элементов. Клинические проявления ограничиваются гиперпигментированными пятнами и папулами, которые постепенно бесследно регрессируют.

Общее состояние при пигментной крапивнице не страдает. Субъективные симптомы чаще отсутствуют, но иногда бывает зуд. Если присутствует большое количество очагов тучных клеток, зуд может быть тяжелым и трудно поддается лечению. В большинстве случаев пигментная крапивница, развившаяся в раннем возрасте, самостоятельно регрессирует к периоду полового созревания [4]. Однако такой благополучный исход бывает не всегда. Заболевание, которое начинается после 10-летнего возраста, обычно персистирует всю жизнь [8]. Процесс может прогрессировать и принять системный характер.

Высыпания при пигментной крапивнице на местах давления и трения, после тепловых процедур, особенно горячих ванн, инсоляции и других физических воздействий, становятся отечными (у детей вплоть до образования пузырьков), усиливается розово-красный фон, который может полностью маскировать основную буро-коричневую окраску. Присоединяется зуд, от умеренного до мучительного. Высыпания (пятна и папулы) приобретают уртикаро-

подобный вид. Искусственно вызванный отек кожи и розово-красный цвет в пределах элемента известны как «феномен воспламенения», или феномен Унны–Дарье. Феномен Унны–Дарье может выходить далеко за пределы участка трения. Диагностическая роль этого феномена велика – он может быть легко воспроизведен трением пальцами или шпателем либо уколом иглой [7].

Узловатая форма кожного мастоцитоза встречается преимущественно у детей в первые два года жизни, особенно у новорожденных. Клинически можно выделить три разновидности узловатого мастоцитоза: ксантелазмоидную, многоузловую и узловато-сливную [7]. Для ксантелазмоидной разновидности характерны изолированные или сгруппированные плоские узелки либо узловатые элементы диаметром до 1,5 см, овальных очертаний, с четкими границами. Они имеют плотную консистенцию, гладкую или типа апельсиновой корки поверхность и светло-желтую либо желтовато-коричневую окраску, что придает им сходство с ксантелазмами и ксантомами. Некоторые элементы могут увеличиваться и приобретать насыщенно коричневую окраску, напоминая в этом случае пигментный невус. При многоузловом мастоцитозе полушаровидные высыпания имеют диаметр 0,5–1,0 см, розовый, красный или желтоватый цвет, диссеминированные по всему кожному покрову. Поверхность их гладкая, консистенция плотная. Узловато-сливная разновидность отличается от многоузловой слиянием узловатостей, особенно в подмышечных, паховых и межъягодичных складках, с образованием крупных очагов.

При узловатом мастоцитозе независимо от его разновидностей феномен Унны–Дарье выражен слабо, а в грудном и раннем детском возрасте не выявляется вовсе. На поверхности узловатостей и на внешне здоровой коже могут появляться пузырьки и пузыри. Их эволюция сопровождается образованием эрозий и корок. Симптом Никольского всегда отрицательный.

При всех узловатых формах мастоцитоза у новорожденных и детей до двух лет наблюдаются периодические внезапно наступающие приступы локальной (вокруг высыпаний) и генерализованной гиперемии как выражение гистаминового шока, сопровождающиеся выделением с мочой повышенного количества гистамина. Приступы могут возникать внезапно, спонтанно или под влиянием различных воздействий (механическое раздражение, теплая ванна, перегревание, инсоляция, плач и др.). Общее состояние ребенка ухудшается: усиливается зуд; возникает покраснение и отек кожи; появляется беспокойство, раздражительность, плаксивость; тахикардия, головная боль; могут проявляться симптомы нарушения со стороны пищеварительной системы в виде анорексии, болей в животе, метеоризма, тошноты и диареи [4].

В исключительно редких случаях кожный мастоцитоз может выражаться только буллезными эфлоресценциями (буллезный мастоцитоз), которые выявляются главным образом у новорожденных и детей до двух лет. Буллезные высыпания нередко предшествуют разнообразным проявлениям мастоцитоза или сочетаются с ними [7]. Этим обстоятельством объясняется тот факт, что не все авторы выделяют буллезные проявления при мастоцитозе в качестве самостоятельной формы. Буллезная сыпь наиболее часто сочетается с узловатыми и реже с пятнисто-пигментными проявлениями. Во всех случаях пузыри напряжены, диаметром 20 мм и более. Они обычно расположены субэпидермально, содержимое серозное или иногда геморрагическое. Реже формируются внутриэпидермальные и даже субкорнеально расположенные пузыри. Экссудат пузырей обладает гепариновыми антикоагулянтными свойствами [7, 13]. Эволюция буллезных высыпаний происходит в течение нескольких дней и заканчивается без атрофии, полным восстановлением тканей, однако после регресса элементов могут оставаться стойкие гиперпигментированные пятна [10]. Симптом Никольского при буллезном варианте мастоцитоза отрицательный. По общему виду поражение при буллезном мастоцитозе может напоминать буллезное импетиго, болезнь Дюринга или врожденный буллезный эпидермолиз. В содержимом пузырей можно обнаружить мастоцитные клетки, но они могут и отсутствовать. Чаще обилие таких клеток обнаруживают в мазках материала, взятого со дна пузыря, где всегда имеется инфильтрат из тучных клеток.

Особое место занимает мастоцитома, на долю которой у детей приходится 10–25% случаев кожного мастоцитоза. Чаще она наблюдается у детей до двух лет, как правило, в первые 3 месяца жизни, иногда – с рождения. Мастоцитома представлена одиночным (редко 3–4 элемента) опухолевидным образованием на коже диаметром от 2 до 6 см, коричневатого или коричневато-желтоватого, желто-оранжевого, иногда розового или красного цвета, с округлыми или овальными очертаниями и четкими границами, каучукоподобной консистенции. Поверхность мастоцитомы напоминает апельсиновую корку. Излюбленная локализация в области шеи, плечевого пояса, конечностей. Может локализоваться в костях, селезенке, легких. Феномен Унны–Дарье положительный, может сопровождаться появлением пузырьков и пузырей. Некоторые авторы мастоцитому относят к тучноклеточным невусам. Мастоцитома, как правило, спонтанно регрессирует [12, 14].

Диффузный мастоцитоз встречается у взрослых и детей. Клиническая картина весьма вариабельна. Обычно болезнь проявляется крупными желтовато-коричневыми очагами в подмышечных, паховых и межъягодичных складках. Очаги неправильных или округлых очертаний, с четкими границами и плотноватой консистенцией. На поверхности очагов легко возникают изъязвления, трещины, экскориации. При прогрессировании диффузный мастоцитоз может распространиться на большие участки кожного покрова, вплоть до эритродермии. Субъективно отмечают сильный, порой мучительный зуд. Легкая травма приводит к образованию пузырей. Клини-

ческие проявления диффузного мастоцитоза схожи с атопическим дерматитом, папиллярно-пигментной дистрофией кожи, эластической псевдоксантомой. Диффузный мастоцитоз, как правило, со временем переходит в системный, особенно у детей.

У взрослых встречается редкая форма мастоцитоза кожи – телеангиэктазия пятнистая *стойкая*, при которой высыпания обильны и сопровождаются появлением телеангиэктазий на фоне гиперпигментации. Локализуются преимущественно на туловище и конечностях. Симптом Унны–Дарье положительный; дермографизм уртикарный. При этой форме заболевания чаще, чем при других, у больных отмечаются симптомы гистаминового шока, которые были описаны выше.

Системный, или **кожно-висцеральный, мастоцитоз** у детей раннего возраста встречается редко, наблюдается в основном в случае развития заболевания в старшем возрасте [11]. Для этой формы мастоцитоза характерно поражение внутренних органов в сочетании с изменениями кожных покровов или без таковых, при этом картина системности процесса появляется только во взрослом возрасте [7]. Отмечаются местные кожные (зуд, жжение, краснота и отечность кожных покровов типа приливов, пузыри на месте высыпаний) и системные проявления (лихорадка, профузные поты, потеря веса, головные боли, головокружения, тахиаритмии, носовые кровотечения, артериальная гипотензия и др.). Данная группа симптомов связана с функциональной активностью мастоцитов, а именно – с синтезом и освобождением биологически активных веществ, среди которых наиболее важное значение имеют гепарин и гистамин. Иногда явления со стороны кожи сравнительно ограничены, локализуются предпочтительно в области естественных складок (подмышечных, паховых), где кожа кажется дряблой, гипертрофической, с желтоватыми узелками [13]. В редких случаях заболевание протекает без поражения кожи [10]. Часто выявляется поражение желудочно-кишечного тракта – у 25–50% больных системным мастоцитозом наблюдаются такие симптомы, как тошнота, рвота, боли в животе, перемежающиеся поносы. У 10% взрослых с системным мастоцитозом диагностируются желудочные и дуоденальные язвы, реже гепатоспленомегалия. Возможно безболезненное увеличение лимфатических узлов (чаще паховых, подмышечных, заушных), артралгии. В клиническом анализе крови отмечают эозинофилию, лимфоцитоз, моноцитоз, увеличение СОЭ. Редко как следствие гиперспленизма выявляются умеренная тромбоцитопения и анемия [4, 11]. В плазме и моче иногда определяют повышенное содержание гистамина. При системном мастоцитозе обнаруживают паратрабекулярные скопления тучных клеток с примесью эозинофилов в костном мозге, диффузную инфильтрацию ими красной пульпы селезенки, перипортальные инфильтраты в печени, часто сопровождающиеся фиброзом, и тучноклеточную инфильтрацию перифолликулярных и паракортикальных зон лимфатических узлов. На секции скопления тучных клеток наблюдаются в сердце, почках, слизистой желудочно-кишечного тракта [12]. Также могут быть вовлечены в патологический процесс скелет (поражение костей обычно выявляется при рентгенологическом исследовании в виде ограниченного остеопороза или остеосклероза) и центральная нервная система [18]. Характер проявлений и течения системного мастоцитоза варьирует от доброкачественных вялотекущих до агрессивных форм, быстро приводящих к фатальному нарушению функции внутренних органов или тяжелому геморрагическому синдрому.

К злокачественным формам системного мастоцитоза относят редко встречающийся **тучноклеточный лейкоз**. Одновременно с поражением кожи (которое в ряде случаев может отсутствовать), костей и внутренних органов быстро развивается миелоидная лейкемия и амилоидоз, что приводит к молниеносному течению заболевания, развитию полиорганной недостаточности и быстрому летальному исходу.

В диагностике мастоцитоза используют определение патогномоничного для данного заболевания симптома Унны–Дарье, когда при трении шпателем или пальцем пятна или папулы или после прикосновения к ним теплого предмета вскоре появляются покраснение и набухание этого элемента – он приобретает волдыреобразный характер. В таком виде элемент сохраняется от нескольких минут до многих часов, это часто сопровождается ощущением зуда или жжения. Симптом Унны–Дарье обусловлен тем, что механическое или термическое раздражение вызывает высвобождение из гранул тучных клеток большого количества гистамина, гепарина, серотонина и гиалуроновой кислоты и, как следствие, расширение сосудов, повышение проницаемости их стенок, выход жидкости в окружающие ткани и усиление зуда. В этом случае появляется отек близлежащих пятен, не подвергшихся трению. Вызвать этот феномен на коже, свободной от высыпаний, не удается [1, 4]. Симптом Унны–Дарье может быть и отрицательным, особенно у взрослых.

Более точная диагностика мастоцитоза основывается на выявлении инфильтрации тучными клетками биоптатов пораженных органов и тканей. Морфология тучных клеток характеризуются сильной изменчивостью, поэтому гистологический анализ гематоксилин-эозиновых препаратов необходимо дополнять гистохимическим исследованием с окраской толуидиновым синим. Данная реакция выявляет специфическую для мастоцитов метахроматическую окраску цитоплазматических гранул, содержащих комплексы гепарина и основных белков. Для идентификации тучных клеток применяются также иммуногистохимические реакции с антителами против специфических антигенов мастоцитов: c-kit (CD117) и триптазы (G3). Гистопатологическая картина при различных вариантах мастоцитоза одинаковая, обнаруживает количественные различия в степени мастоцитной пролиферации и топографии инфильтрата. Биоптат элемента мастоцитоза представлен в верхней

части дермы состоящим из тучных клеток инфильтратом, иногда захватывающим всю толщу дермы или проникающим в подкожную жировую клетчатку. Диагностическим признаком является значительное повышение числа тучных клеток вокруг сосудов [8]. В базальном слое эпидермиса определяется большое количество пигмента бурого цвета, в ряде случаев наблюдается акантоз. В дерме может содержаться примесь небольшого количества лимфоцитов, гистиоцитов, фибробластов и эозинофилов. Некоторая атипия тучных клеток, обнаруженная при мастоцитоме, подтверждает предположение о ее невоидном происхождении [12].

Пункция и трепанобиопсия костного мозга. При системном мастоцитозе диагностическими признаками являются цитологическая картина обилия тучных клеток в пунктате костного мозга и множественные очаговые скопления мастоцитов в трепанобиоптате, реже наблюдаются очагово-диффузные и диффузные инфильтраты (в 18% случаев у детей с пигментной крапивницей). *Хромосомный анализ* клеток костного мозга выявляет у 30–40% больных мастоцитозами клональные аномалии, чаще связанные с делециями 5, 7, 11 и 20-й хромосом. *Молекулярный анализ* клеток костного мозга у большинства больных мастоцитозами обнаруживает активирующие мутации в поверхностном рецепторе (c-kit) для фактора роста тучных клеток (SCF).

Определение в крови или моче высокой концентрации продуктов секреции мастоцитов (гистамин, триптаза) или медиаторов, ассоциированных с функциональной активностью тучных клеток (растворимые CD117 и CD25, SCF), служит дополнительным диагностическим признаком опухолевого мастоцитоза. Наиболее информативно определение сывороточной концентрации триптазы с помощью иммуноферментного анализа. При системном мастоцитозе вне зависимости от симптоматики отмечается повышенный уровень α-триптазы. Уровень β-триптазы у пациентов с анафилаксией, связанной или не связанной с мастоцитозом, повышен. Общий уровень α- и β-триптазы сыворотки крови может зависеть от распространенности патологического процесса в коже. Уровень общей триптазы сыворотки крови, превышающий 75 нг/мл, четко указывает на системный процесс, в то же время у 50% пациентов с уровнем триптазы от 20 до 75 нг/мл диагностируются системные патологические процессы. В суточной моче больных системным мастоцитозом или при распространенных кожных высыпаниях может определяться повышение уровня гистамина или экскреции метаболитов гистамина. Следует помнить, что уровень гистамина в моче повышается при употреблении продуктов с повышенным его содержанием (шпинат, баклажаны, сыр, красное вино).

Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки степени тяжести поражения костей (остеопороз или остеофиброз). Денситометрия и магнитно-резонансная томография являются более чувствительными методами и позволяют выявить поражение костей на ранних стадиях.

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография печени и селезенки позволяют выявить их поражение и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности лечения.

Фиброгастроскопия и колоноскопия необходимы для выявления специфического поражения слизистой желудочно-кишечного тракта [3, 19].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с реактивными гиперплазиями тучных клеток на фоне аллергических и опухолевых заболеваний, а также со всеми заболеваниями, протекающими с гепато- и спленомегалией, поражением кожи и костей: крапивница, буллезное импетиго, лентигинозные пятна типа «кофе с молоком», болезнь Дюринга, линеарный IgA-дерматоз, врожденный буллезный эпидермолиз, себорейный дерматит, экзема, псориаз, гемобластозы и лимфопролиферативные заболевания, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, ювенильная ксантогранулема, невусы, укусы насекомых. Доброкачественную мастоцитому следует дифференцировать с саркомой из тучных клеток, которая представляет собой локализованную опухоль из атипичных мастоцитов, характеризуется деструктивным ростом и неблагоприятным прогнозом [3, 8, 19].

Лечение мастоцитоза симптоматическое. Большое значение в терапии данного заболевания придают устранению нежелательного воздействия факторов внешней среды, таких как резкое снижение или повышение температуры окружающего воздуха, купание в горячей воде, устранение воздействия механических раздражителей. Необходимо избегать потенциальных неиммунологических дегрануляторов тучных клеток, к которым следует отнести лекарственные средства, такие как аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, опиаты (кодеин, морфин), спирт, симпатомиметики (амфетамины, эфедрин, декстрометорфан), полимиксина В сульфат, нейромышечные блокирующие средства (используемые при общей анестезии), кеторолак, скополамин, системный лидокаин, тиопентал, декстран; рентгенконтрастные вещества; препараты, содержащие йод; яды (укусы змей, насекомых) и жалящее действие медуз [3, 8]. Больному назначается диета с исключением экстрактивных веществ и аллергезирующих продуктов. Хороший эффект при мастоцитозе оказывают антигистаминные препараты. Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов второго поколения (цетиризин, лоратадин и фексофенадин) являются более эффективными, чем блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов первого поколения (дифенгидрамин, гидроксизина гидрохлорид). Отмечается положительный терапевтический эффект от сочетанного применения антибрадикининовых и антигистаминных препаратов (тавегил, фенкарол, фенистил, лоратадин). В настоящее время наиболее часто используется кетотифена фумарат (задитен), обладающий антигистаминным и мембраностаби-

лизирующим действием. Есть данные об эффективности использования кромолина натрия в сочетании с антигистаминными препаратами. При диффузных и системных вариантах заболевания применяют глюкокортикостероиды. В случае злокачественного течения процесса используют цитостатические препараты (циклоспорин А) и α-интерферон. Наружно возможно применение кортикостероидных мазей (бетаметазон) под повязку или внутриочаговое введение кортикостероидов (при изолированных очагах) [4, 9, 11, 21]. Хороший эффект при диффузных кожных поражениях может оказать умеренное воздействие солнечного света [3]. Фотохимиотерапия – псорален + ультрафиолет спектра А – может быть полезна в случаях распространенного заболевания [8], однако у детей до 12 лет не применяется. Хирургическое иссечение или местное лечение высокими дозами кортикостероидов иногда рекомендуется для детей с мастоцитомой кожи [20, 21].

Прогноз благоприятный при кожном мастоцитозе и солитарной мастоцитоме; неопределенный – при системном мастоцитозе (от длительно протекающих доброкачественных форм до быстропрогрессирующих); крайне неблагоприятный – при тучноклеточном лейкозе [19]. В детском возрасте младше 10 лет прогноз в основном благоприятный, у большинства детей проявления мастоцитоза с возрастом постепенно разрешаются (в половине случаев к пубертатному периоду и еще в 25% случаев – во взрослом возрасте) [3, 8, 12]. Между тем из-за возможности трансформации мастоцитоза у взрослых в ретикулез детей необходимо взять под диспансерное наблюдение.

Несмотря на достаточно подробное описание различных форм мастоцитоза в отечественной и зарубежной литературе, в повседневной практике врача-педиатра, неонатолога, дерматолога это заболевание встречается не столь часто, что иногда приводит не только к неправильной диагностике, но и к неадекватным терапевтическим мероприятиям.

Литература

1. *Актуальная* дерматология / Под ред. проф. В.П. Адаскевича. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – С. 67–68.

2. *Гасич Н.А., Давиденко Е.Ю.* Случай мастоцитоза у новорожденного ребенка // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2008. – № 3. – С. 20–23.

3. *Детская* дерматология. Цветной атлас и справочник / Кей Шу-Мей Кэйн и др. Пер. с англ. Под ред. О.Л. Иванова, А.Н. Львова. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 496 с.: ил.

4. *Зверькова Ф.А.* Болезни кожи детей. – СПб., 1994. – С. 208–212.

5. *Каламкарян А.А., Касимов Н., Ковалев В.М.* К клинике и терапии узловатого мастоцитоза // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 3. – С. 53–57.

6. *Касимов Н.* Об эффективности задитена в терапии мастоцитоза у детей // Вестник дерматологии и венерологии. – 1985. – № 10. – С. 52–54.

7. *Клиническая* дерматовенерология: в 2 т. / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – Том II.

8. *Кожные* болезни: диагностика и лечение / Томас П. Хэбиф. Пер. с англ. Под общ. ред. акад. РАМН, проф. А.А. Кубановой. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 92–95.

9. *Кожные* болезни и инфекции, передаваемые половым путем: рук-во для врачей / Под ред. Ю.С. Бутова. – М., 2002. – С. 260–264.

10. *Лукина Е.А., Соловьева Т.И.* Абдоминальный синдром у больного мастоцитозом // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12. – № 2. – С. 77–81.

11. *Макарова С.Г., Чистова Л.В., Балаболкин И.И., Субботина О.А.* Кожно-висцеральная форма мастоцитоза с гепатолиенальным синдромом у ребенка 5 лет // Педиатрия. – 1998. – № 2. – С. 100–103.

12. *Персина И.С., Касимов Н.* Морфология мастоцитоза // Архив патологии. – 1987. – Вып. 7. – С. 26–32.

13. *Попхристов П.* Кожные болезни в детском возрасте. – София: Медицина и физкультура, 1963. – С. 585–592.

14. *Потекаев Н.С., Бирюков А.В., Зернов А.А., Персина И.С.* Системный мастоцитоз с типичным поражением кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 5. – С. 49–52.

15. *Редкие* кожно-висцеральные синдромы / Пономарев А.А., Куликов Е.П., Караваев Н.С. и др. – Рязань, 1998. – С. 527–536.

16. *Руководство* по детской дерматовенерологии / Скрипкин Ю.К., Зверькова Ф.А., Шарапова Г.Я., Студницин А.А. – М.: Медицина, 1983. – С. 303–305.

17. *Терещенко В.Н., Лесникова М.Н., Корнилов А.Б.* Генерализованная узловато-инфильтративная форма мастоцитоза // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. – 2005. – № 3. – С. 29–31.

18. *Golkar L., D Bernhard J.* Mastocytosis // The Lancet, 1997. – V. 349. – P. 1379–1385.

19. *Гематологический* научный центр РАМН [сайт]. URL: http://www.granulema.ru/mastocitosis/.

20. *Flageul B.* Mastocytose cutanee / Encyclopedie Orphanet. Octobre 2006. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/MastocytoseCutanee-FRfrPro10894v01.pdf.

21. *Klaus W.* Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, fifth edition / Klaus Wolf, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz / Medical, 2008, P. 1436–1443.

Лебедева Татьяна Юрьевна (контактное лицо) – ассистент кафедры педиатрии педиатрического факультета ТГМА. Адрес: 170000, г. Тверь, наб. С. Разина, д. 22а. Тел. 8 (4822) 35-56-21.