

Патоморфология мастоцитоза кожи

Е.И. Касихина^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Н.Н. Потекаев^{2,3}, О.Р. Катунина^{2,3}, М.Н. Острецова¹, О.В. Жукова^{1,2}, М.А. Медникова¹

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Мастоцитоз развивается в любом возрасте в результате инфильтрации тучными клетками кожи и других органов. Актуальность данной работы определяется отсутствием в отечественной и зарубежной литературе систематизированных данных о патоморфологических особенностях клинических форм и типов кожного мастоцитоза, определенных Консенсусной европейско-американской группой по мастоцитозу и классификацией ВОЗ в 2016 г. Вариабельность клинических проявлений на коже у детей и взрослых, сложности в интерпретации лабораторных исследований создают проблему верификации диагноза и дальнейшего ведения больных.

Цель. Определить основные патогистологические особенности клинических форм и типов кожного мастоцитоза.

Материал и методы. В статье использовались данные обследования пациентов, находившихся на лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в 2019–2022 гг.

Результаты. Систематизированы литературные и собственные данные, касающиеся характерных патоморфологических паттернов, которые имеют значение для диагностики мастоцитоза с поражением кожи у детей и взрослых. Патоморфологический субстрат высыпаний при диффузном кожном мастоцитозе и мастоцитоме представлял собой массивный инфильтрат из тучных клеток в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Гистологическая картина при мономорфном типе пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (ППКМ) у детей отличалась относительно меньшей плотностью инфильтрации тучными клетками папиллярной дермы по сравнению с другими клиническими формами мастоцитоза. Также у детей плотность тучных клеток в пораженной коже была значительно выше по сравнению со взрослыми. Кроме того, у взрослых с ППКМ папиллярная дерма в наблюдениях была менее инфильтрирована тучными клетками, что подтверждает мнение о том, что мономорфный тип ППКМ у детей фенотипически сходен с ППКМ у взрослых.

Выводы. Дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами может позволить сделать выводы о прогностическом значении патоморфологического исследования при мастоцитозе у взрослых и детей.

Ключевые слова: мастоцитоз кожи, гистология, мастоцитоз у детей, мастоцитомы, системный мастоцитоз

Для цитирования: Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Катунина О.Р., Острецова М.Н., Жукова О.В., Медникова М.А. Патоморфология кожного мастоцитоза. *Медицинский совет.* 2023;17(6):201–208. <https://doi.org/10.21518/ms2023-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathomorphology of cutaneous mastocytosis

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Nikolay N. Potekaev^{2,3}, Oksana R. Katunina^{2,3}, Maria N. Ostretsova¹, Olga V. Zhukova^{1,2}, Mariya A. Mednikova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Mastocytosis as a result of mast cell infiltration of the skin and other organs develops at any age. The relevance of this work is determined by the lack of systematic data on the pathomorphological features of the clinical forms and types of cutaneous mastocytosis, defined by the Consensus European-American Mastocytosis Group and the WHO classification in 2016. The variability of dermatological clinical manifestations in children and adults, the difficulties in interpreting laboratory tests create a problem for verifying the diagnosis and further treatment.

The aim. To determine the main pathohistological features of clinical forms and types of cutaneous mastocytosis.

Material and methods. The article includes data from patients who were treated and monitored at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology in 2019–2022.

Results. The literature and own data on the characteristic pathomorphological patterns that are important for the diagnosis of mastocytosis with skin lesions in children and adults are systematized. The pathological substrate of lesions in diffuse cutaneous mastocytosis and mastocytoma was a massive infiltrate of mast cells in the papillary and reticular layers of the dermis. The histological picture in the monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM) in children was character-

ized by a relatively lower density of mast cell infiltration of the papillary dermis compared to other clinical forms of mastocytosis. Also, in children, the density of mast cells in the affected skin was significantly higher compared to adults. In addition, in adults with PPCM, the papillary dermis was less infiltrated with mast cells. This confirms the opinion that the monomorphic type of MPCM in children is phenotypically similar to MPCM in adults.

Conclusions. Further prospective follow-up of patients may allow conclusions to be drawn about the prognostic value of pathological examination in mastocytosis in adults and children.

Keywords: cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis, children, adults, histopathology, cutaneous mastocytoma

For citation: Kasikhina E.I., Potekaev N.N., Katunina O.R., Ostretsova M.N., Zhukova O.V., Mednikova M.A. Pathomorphology of cutaneous mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):201–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-109>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз развивается в любом возрасте в результате инфильтрации тучными клетками (ТК) кожи и других органов [1]. С момента открытия и первого описания тучных клеток немецким ученым-микробиологом Р. Ehrlich в 1878 г. и вплоть до недавнего времени ТК рассматривалась только как эффекторная клетка острых аллергических реакций [2]. С конца XX в. интерес к более детальному изучению ТК перевел их в статус важных иммунорегуляторных клеток, участвующих во многих физиологических и иммунопатологических реакциях. Исследованиями было показано, что ТК являются нормальными резидентами слизистых оболочек и кожи [3]. В дерме здорового человека количество ТК может варьировать в зависимости от анатомического расположения. Например, в коже челюстно-лицевой области обнаруживается больше тучных клеток, чем в коже туловища, а поверхностные слои дермы содержат больше тучных клеток, чем более глубокие [4]. Количество ТК может изменяться при патологических иммунных реакциях, инфекционных и других заболеваниях. Патологическая роль ТК доказана в развитии аллергических реакций немедленного типа и анафилаксии, артрита, атеросклероза и канцерогенеза. С другой стороны, функция ТК определена как протективная благодаря их участию в процессе восстановления поврежденных тканей и в защите хозяина от бактерий, паразитов, ядов [5]. Многогранные возможности и функции ТК реализуются за счет синтеза и высвобождения из гранул множества медиаторов: биогенных аминов (гистамин), протеаз и ферментов (триптаза, химотриптаза, карбоксипептидаза, кислые гидролазы), цитокинов и хемокинов (ФНО- α (фактор некроза опухоли), катепсин G, лейкотриены, интерлейкины) [6]. Клетки-предшественники ТК экспрессируют рецептор тирозинкиназы KIT, мутация которого (c-kit, CD117) приводит к аномальной сигнальной активности и пролиферации клеток. CD117 в организме человека представляет собой протоонкоген. Его измененные варианты ассоциированы с некоторыми типами опухолей и мастоцитозом [7]. Таким образом, мастоцитоз представляет собой гетерогенную группу нарушений с участием ТК и их CD34+/CD117+-предшественников. Это группа редких клональных заболеваний костномозгового происхождения, характеризую-

щихся аномальным ростом и/или накоплением клональных ТК преимущественно в коже и костном мозге [8].

Мастоцитоз может развиваться у людей любого возраста, но клинический фенотип мастоцитоза в детстве отличается от такового во взрослом возрасте. У детей мастоцитоз в основном ограничен кожей (кожный мастоцитоз – КМ), тогда как у подавляющего большинства взрослых пациентов диагностируют системный мастоцитоз (СМ) [9]. Для СМ характерно гистопатологическое выявление повышенного количества ТК по крайней мере в одном органе за пределами кожи, и практически всегда для формирования окончательного диагноза СМ необходимо исследование костного мозга [10]. Наличие системности процесса у большинства взрослых с СМ сопровождается поражением кожи. В 2016 г. учеными Европейской сети компетенций по мастоцитозу (ECNM) была разработана классификация мастоцитоза, которая в дальнейшем была одобрена ВОЗ [4]. Согласно классификации, у взрослых поражение кожи обычно представляет собой мономорфный тип пятнисто-папулезного КМ (ППКМ), ранее известный как пятнистый вариант мастоцитоза (или пигментная крапивница), тогда как у детей может развиваться несколько клинических форм: одиночные и множественные мастоцитомы, диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ), полиморфный и мономорфный типы пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза [4]. Данная классификация удобна для фенотипирования поражений кожи, т. к. позволяет стратифицировать мастоцитоз у детей на различные категории в зависимости от осложнений и прогноза. Установление диагноза мономорфного типа ППКМ с определенной долей вероятности может быть связано с развитием СМ у детей или персистирующего течения в подростковом и взрослом возрастах [11, 12]. В то же время исследования последних лет демонстрируют высокую вариабельность клинических проявлений КМ. В частности, дифференцировать мономорфный тип от полиморфного только по клинической картине в ряде случаев сложно, что, в свою очередь, может приводить к ошибкам при оценке долгосрочного прогноза [11, 12]. Следовательно, результат патоморфологического исследования биоптата необходим для установления правильного диагноза и, таким образом, обеспечения более точной прогностической информации о течении заболевания.

Диагностика мастоцитоза кожи у детей официально требует оценки типичных поражений кожи, связанных с положительным феноменом Дарье – Унны, и при необходимости – результата одного из двух второстепенных критериев: гистологических признаков увеличенного количества тучных клеток в биоптатах и/или наличия активирующей KIT-мутации [4, 10].

Данные о патогистологических особенностях различных подтипов КМ в доступной литературе скудны и разрозненны. Первые сообщения об измерении количества ТК в коже различных участков тела были опубликованы в 1950 г. В 90-х гг. прошлого столетия было установлено, что количество ТК в норме может варьировать от 44 до 50 ТК/мм² [13]. Количество ТК > 75–100/мм² считается патологическим независимо от места биопсии [14]. Р. Drabent et al. продемонстрировали на большой группе пациентов с мастоцитозом (103 человека, включая детей и взрослых), что процентное содержание ТК > 40% является специфичным для мастоцитоза [15]. Авторами был предложен показатель распределения ТК в коже (ТК/мм²), который позволил проводить дифференциальный диагноз мастоцитоза с воспалительными заболеваниями, в патогенезе которых определена роль тучных клеток (атопический дерматит, псориаз, пруриго, простой лихен, красный плоский лишай, мелазма). Средний показатель количества ТК был достоверно выше при мастоцитозе (202 ТК/мм²), чем при воспалительных заболеваниях (38,2 ТК/мм²) и в образцах контрольной группы без признаков воспаления (25,1 ТК/мм²) [15]. В среднем количество тучных клеток увеличивается в 4–8 раз в пораженной дерме пациентов с КМ по сравнению с таковым в коже здоровых людей (около 40 ТК/мм²) и примерно в 2–3 раза по сравнению с таковыми в коже пациентов с воспалительными кожными заболеваниями [15].

На сегодняшний день нет окончательного единого мнения о количестве тучных клеток в пораженной коже у пациентов с мастоцитозом, на основании которого можно классифицировать заболевание по типам. Есть данные, что у пациентов с мастоцитозом число ТК в дерме может значительно варьировать, а в некоторых случаях даже не отличаться от такового в здоровой коже [16].

Предполагается, что у детей полиморфный вариант ППКМ демонстрирует большее количество тучных клеток по сравнению с мономорфным вариантом. Однако количество тучных клеток, как правило, существенно выше у пациентов с ДКМ и мастоцитомами [3].

Морфологические изменения дермы в основном заключаются в увеличении количества меланоцитов и отложении значительного количества пигмента меланина на разных уровнях слоя. Наиболее характерной для мастоцитоза является инфильтрация дермы мастоцитами, располагающимися сгруппированно или рассеянно в периваскулярных зонах и вокруг придатков кожи. При везикуло-буллезных проявлениях обнаруживаются пузыри [17, 18].

Большинство зарубежных и российских авторов [17, 18] склоняются к двум сценариям развития гистологических изменений при мастоцитозе:

1. Умеренно выраженный рассеянный клеточный инфильтрат, локализующийся в верхней трети дермы, представленный в основном тучными клетками веретенообразной формы с удлинёнными ядрами, плотным хроматином и немного эозинофильной инфильтрированной цитоплазмой, немногочисленными гранулами, с четкой метахромазией.
2. Диффузный инфильтрат, занимающий почти всю дерму, иногда доходящий до гиподермы, окружающий сально-волосяные фолликулы и потовые железы, состоящий преимущественно из тучных клеток овальной и кубовидальной формы с округлым ядром, резко выраженной эозинофилией цитоплазмы и большим количеством гранул, принимающих более гомогенный вид при окраске анилиновыми красителями.

В зарубежной литературе предпринимались единичные попытки систематизировать морфологические изменения в зависимости от клинических форм заболевания [19]. При ППКМ наблюдался рассеянный периваскулярный инфильтрат в верхней трети дермы; при мастоцитоме – диффузный, опухолевидный инфильтрат из тучных клеток, пронизывающий всю дерму и доходящий до гиподермы [7, 19].

Цель исследования – определить основные патогистологические особенности клинических форм и типов кожного мастоцитоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа использовались данные обследования пациентов, находившихся на лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в 2019–2022 гг.

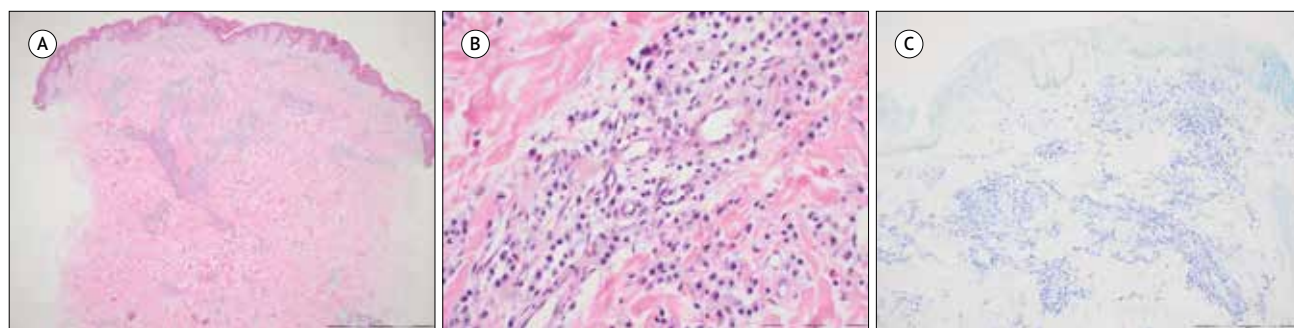
Патоморфологические изменения при мономорфном типе ППКМ

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. Дермо-эпидермальная граница четкая. Дерма несколько отечна, усилен сосудистый рисунок, эндотелий сосудов набухший, просветы расширены, иногда заполнены эритроцитами, встречаются отдельные экстравазаты.

У детей клеточный инфильтрат может быть довольно густым и охватывать сосуды в виде муфт. Периваскулярные инфильтраты состоят преимущественно из тучных клеток с примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов. Тучные клетки овальной и кубовидальной форм. При окраске толудиновым синим определяется яркая метахромазия цитоплазмы. Большинство тучных клеток встречаются в виде дегранулированных форм со свободно лежащими в тканях гранулами. Контур дегранулированных клеток размыты. Вокруг волосяных фолликулов, сальных и потовых желез наблюдаются скопления тучных клеток (*рис. 1*).

У взрослых пациентов клинические проявления кожного пятнисто-папулезного мастоцитоза характеризуются пятнистыми мономорфными высыпаниями. В данных случаях

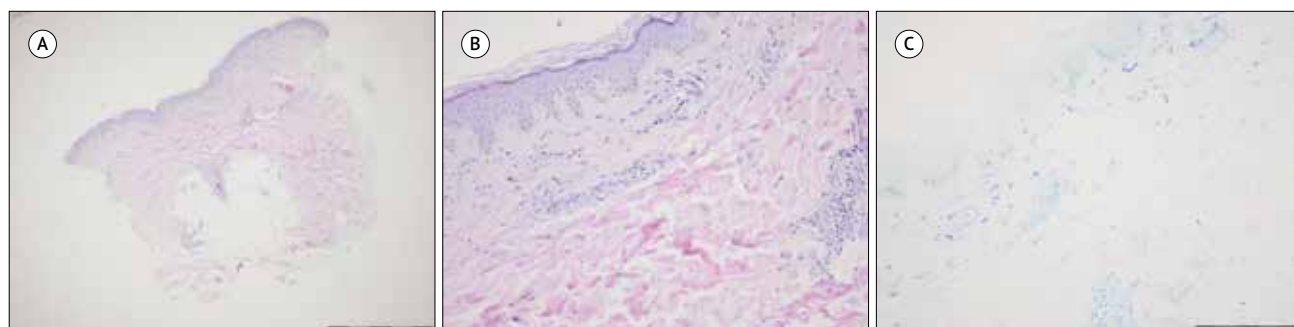
- **Рисунок 1.** Мономорфный тип ППКМ, пациент Д., 17 лет
● **Figure 1.** Monomorphic type of MPCM, patient D., 17 years old



А – фрагмент кожи без подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины. В дерме поверхностные и глубокие периваскулярные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 40$; В – инфильтраты образованы тканевыми тучными клетками, в цитоплазме которых присутствуют базофильные гранулы. В составе инфильтратов определяется небольшая примесь эозинофильных гранулоцитов. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 400$; С – при окрашивании толуидиновым инфильтрат образован преимущественно тканевыми тучными клетками. Окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 200$

A – a fragment of skin without subcutaneous adipose tissue, lined with an epidermis of normal thickness. There are superficial and deep perivascular infiltrates in the dermis. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 40$; B – infiltrates are formed by tissue mast cells with basophilic granules in the cytoplasm. In the infiltrates, a small admixture of eosinophilic granulocytes is determined. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 400$; C – the infiltrate is formed mainly by tissue mast cells. Stained with toluidine blue, magnification $\times 200$

- **Рисунок 2.** Мономорфный тип ППКМ, пациентка Т., 57 лет
● **Figure 2.** Monomorphic type of MPCM, patient T., 57 years old



А – фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 40$; В – в дерме поверхностные периваскулярные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$; В – при окрашивании толуидиновым синим в составе инфильтрата выявляется примесь тканевых тучных клеток вытянутой формы. Часть тучных клеток распространяется интерстициально. Окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 200$

A – a skin fragment with a subcutaneous adipose tissue area, lined with an epidermis of normal thickness with hyperpigmentation of keratinocytes of the basal layer. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 40$; B – superficial perivascular infiltrates in the dermis. Hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 200$; C – an admixture of tissue mast cells of an elongated shape is detected in the infiltrate. Some mast cells spread interstitially. Stained with toluidine blue, magnification $\times 200$

могут наблюдаться рассеянные периваскулярные инфильтраты. Основу их составляют тучные клетки, фибробласты, гистиоциты, эозинофилы. 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. В отдельных клетках наблюдается легкая метахромазия, хотя в большинстве тучных клеток метахромазия выраженная. Тучные клетки чаще имеют вытянутую, веретенообразную форму, иногда встречаются клетки овальной и округлой форм (рис. 2).

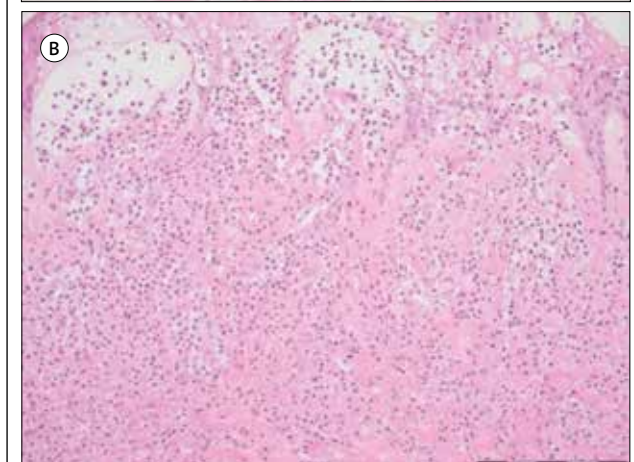
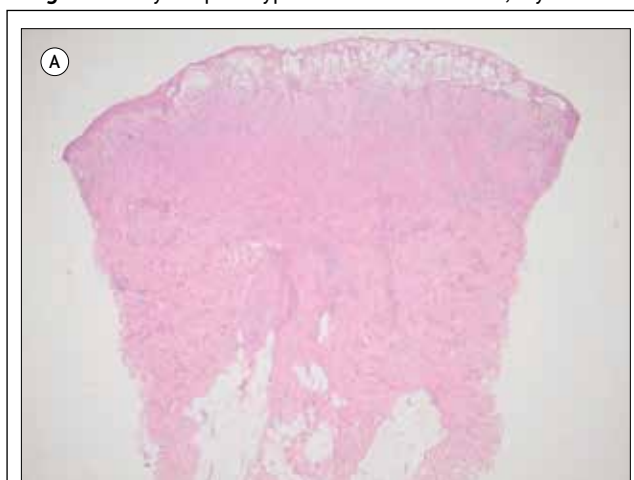
В отличие от детей у взрослых реже наблюдаются дегранулированные клетки со свободнолежащими гранулами. Встречаются единичные молодые формы тучных клеток с интенсивно окрашенной цитоплазмой, продолговатой формы. Коллагеновые волокна могут быть набух-

шими, иногда фрагментированы в верхней части дермы, слабо окрашиваются пикрофуксином. Эластическая сеть под эпидермисом и в зоне инфильтрата в большинстве случаев разрежена, а иногда и совсем отсутствует. В более глубоких слоях эластическая сеть не изменена.

Патоморфологические изменения при полиморфном типе ППКМ

При морфологическом исследовании кожи, взятой из очагов поражения 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. Сосудис-

- **Рисунок 3.** Полиморфный тип ППКМ. Пациентка С., 3 года
 ● **Figure 3.** Polymorphic type of МРКМ. Patient S., 3 years old

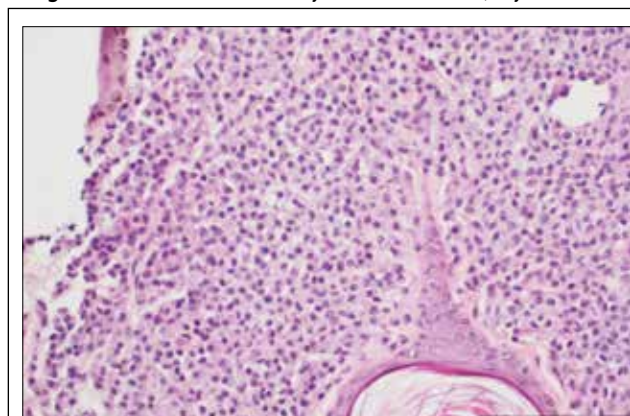


А – фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя без признаков выпадения пигмента. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 40; В – отмечается диффузная инфильтрация верхней трети дермы тканевыми тучными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

A – a skin fragment with a subcutaneous adipose tissue area, lined with an epidermis of normal thickness with hyperpigmentation of keratinocytes of the basal layer without signs of pigment loss. Hematoxylin-eosin stain, magnification x 40; B - there is diffuse infiltration of the upper third of the dermis with tissue mast cells, detachment of the epidermis with the formation of subepidermal cracks. Hematoxylin-eosin stain, magnification x 200

тый рисунок усилен, эндотелий набухший, просветы капилляров расширены. Определяется густая инфильтрация вокруг сосудов, состоящая из лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов и скопления ТК с округлым или овальным ядром, цитоплазма которых слегка базофильна. Наряду с периваскулярными инфильтратами, встречаются скопления клеток в межтканевном веществе. При окраске толuidиновым синим периваскулярные сливающиеся инфильтраты состоят преимущественно из большого количества кубоидальных тучных клеток с выраженной метакромазией цитоплазмы. Контуры таких клеток размыты – «клетки тени». Коллагеновые волокна в верхней трети дермы и в зоне инфильтрата гомогенизированы и фрагментированы. Эластическая сеть в верхней части дермы разрежена, а в зоне инфильтрата отсутствует (рис. 3).

- **Рисунок 4.** Мастоцитомы кожи. Пациент Р., 1 год
 ● **Figure 4.** Cutaneous mastocytoma. Patient R., 1 year old



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

A skin fragment with a subcutaneous adipose tissue area, lined with an epidermis of normal thickness with hyperpigmentation of keratinocytes of the basal layer without signs of pigment loss. Diffuse infiltration of the dermis layers by mast cells with a small admixture of lymphocytes, fibroblasts, histiocytes. Hematoxylin-eosin stain, magnification x 400

Патоморфологические изменения при мастоцитоме

У больных мастоцитомой в эпидермисе наблюдается неравномерный акантоз, увеличение содержания меланина в клетках базального и нижних отделах шиповатого слоя. Базальная мембрана четкая. В дерме наблюдается небольшой отек. Просветы сосудов расширены, иногда заполнены эритроцитами, эндотелий набухший. Массивный клеточный инфильтрат при мастоцитоме 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. Клетки представлены выраженным ядерным полиморфизмом с двудольными и многодольными ядрами [20, 21]. Тучные клетки овальной и кубоидальной форм, значительная часть их дегранулирована, контуры размыты, цитоплазма слабоокрашена. В окружающих тканях обнаруживается множество свободнолежащих гранул. Скопления тучных клеток в виде капсулы наблюдаются также вокруг потовых и сальных желез и особенно вокруг волосных фолликулов. Коллагеновые волокна в верхней части дермы гомогенизированы, фрагментированы, а в более глубоких слоях набухшие. Эластическая сеть полностью отсутствует (рис. 4).

Патоморфологические изменения при диффузном кожном мастоцитозе

Для диффузного КМ характерна диффузная инфильтрация тучными клетками папиллярной и ретикулярной дермы. Некоторые авторы при диффузной форме кожного мастоцитоза отмечали наличие в верхней части дермы полосовидного инфильтрата, состоящего из ТК неправильной округлой и овальной формы [22]. Для диффузного КМ патогномонично развитие субэпидермальных

пузырей и фиброза. В то же время следует учитывать, что фиброз трудно оценить в дерме на ранней стадии заболевания. Кроме того, фиброз кожи никогда не наблюдается в случаях с малым количеством тучных клеток (рис. 5).

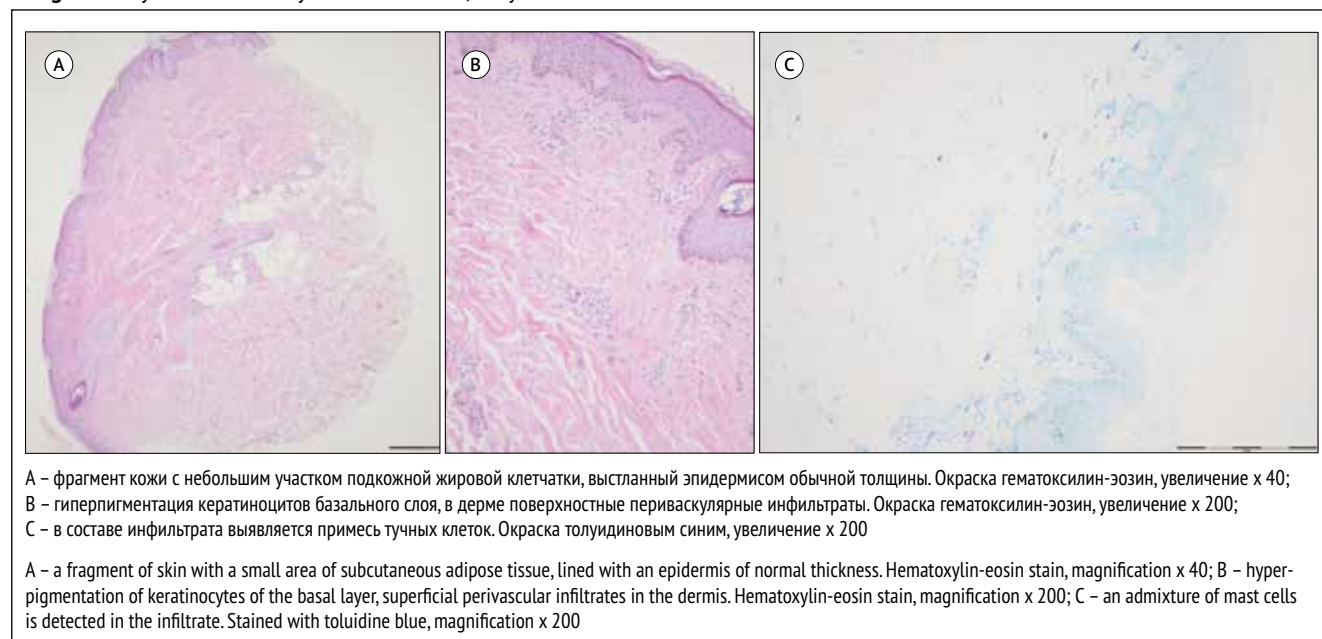
Патоморфологические признаки, характерные для системного мастоцитоза

Вовлечение кожи при системном мастоцитозе наиболее характерно для индолентного системного мастоцитоза. Микроскопическое описание среза кожи у большинства пациентов демонстрирует пигментацию базального слоя эпидермиса. Сосочковый слой дермы может быть отеком, в нем отмечается периваскулярная инфильтрация из веретеновидных клеток с наличием в цитоплазме базофильных гранул, примесь мелких лимфоидных клеток (рис. 6).

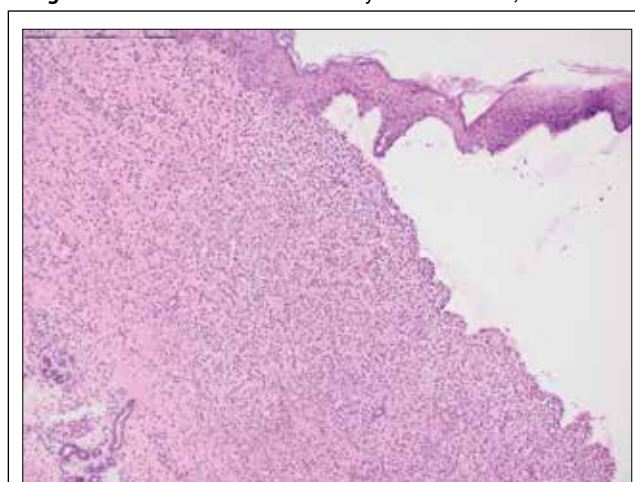
Необходимо отметить, что при всех клинических разновидностях мастоцитоза, наряду с тучными клетками, в инфильтрате имеется примесь лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов и значительное количество эозинофилов. Эозинофилия в биоптатах пораженных тканей и в крови обусловлена тем, что ТК в числе других медиаторов выделяет хемотаксический фактор эозинофилов [1].

Обнаружение при цитологическом и гистохимическом исследовании ТК с крупными ядрами, митотически активных, содержащих увеличенное количество метакроматических гранул, указывает на злокачественный характер процесса. Кроме того, по мнению некоторых авторов, изменение выраженности метакромазии ТК при различных значениях pH при окраске толуидиновым синим также позволяет дифференцировать добро- и злокачественность процесса при мастоцитозе. Отдельные авторы считают, что преобладание незрелых ТК при гистологическом исследовании, особенно у взрослых, свидетельствует о возможном развитии злокачественного мастоцитоза [1].

● **Рисунок 6.** Системный мастоцитоз. Пациентка Г., 55 лет
● **Figure 6.** Systemic mastocytosis. Patient G., 55 years old



● **Рисунок 5.** Диффузный кожный мастоцитоз. Пациент С., 2 мес.
● **Figure 5.** Diffuse cutaneous mastocytosis. Patient S., 2 months old



Морфологическое исследование биоптата кожи. Плотный лимфомоноцитарный инфильтрат в верхней половине дермы. Отслойка эпидермиса с формированием субэпидермального пузыря. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 100

Dense lymphomonocytic infiltrate in the upper dermis. Hematoxylin-eosin stain, x100; Detachment of the epidermis with the formation of a subepidermal layer. Hematoxylin-eosin stain, magnification x 100

Консенсусная группа по мастоцитозу рекомендует использовать антитела против триптазы в качестве стандартного иммуногистохимического маркера для обнаружения и количественного определения тучных клеток в срезах кожи [4]. Опытный дерматовенеролог может также распознать нормальные тучные клетки в срезах, окрашенных по Гимзе или толуидиновым синим, но гипогранулированные тучные клетки можно не заметить с помощью гистохимического окрашивания и их легче обнаружить иммуногистохимическим методом с использованием антител к триптазе [3].

По мнению Н.С. Потекаева, обнаружение в гистологическом препарате увеличенного количества тучных клеток не может однозначно указывать на мастоцитоз, т. к. тучно-клеточная пролиферация может наблюдаться как реакция (реактивная мастоцитоплазия) при целом ряде заболеваний, особенно опухолевой природы (гемангиома, дерматофиброма, гистиоцитома, лимфома, лимфогранулематоз и др.). В то же время отсутствие тучных клеток не позволяет в полной мере и отвергнуть диагноз («старый» очаг – тучные клетки в небольшом количестве, нарушение техники биопсии – дегрануляция тучных клеток и др.) [18].

ВЫВОДЫ

Мастоцитоз является редким заболеванием. Вариабельность клинической картины при разных клинических формах и типах заболевания затрудняет своевременную диагностику мастоцитоза у взрослых и детей. К сожалению, в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации, затрагивающие проблему патоморфологии мастоцитоза [1, 17, 18]. Согласно рекомендациям Консенсусной европейско-американской группы по мастоцитозу и ВОЗ с 2016 г. при появлении характерных высыпаний необходимо определять феномен Дарье – Унны, который является важным диагностическим крите-

рием кожного мастоцитоза. В случаях отрицательного результата феномена Дарье – Унны и развития у пациента атипичных высыпаний рекомендация по гистологическому исследованию биоптата кожи считается следующим обязательным шагом в диагностическом алгоритме [4, 10]. Патоморфологический субстрат высыпаний при диффузном кожном мастоцитозе и мастоцитоме представляет собой плотный инфильтрат из ТК. Гистологическая картина при мономорфном типе ППКМ отличается относительно меньшей плотностью инфильтрации ТК сосочкового слоя дермы по сравнению с другими клиническими формами мастоцитоза у детей. Также у детей плотность ТК в пораженной коже значительно выше по сравнению со взрослыми. Кроме того, у взрослых с ППКМ верхняя треть дермы (папиллярная дерма) в наблюдениях была менее инфильтрирована ТК, что подтверждает мнение о том, что мономорфный тип ППКМ у детей фенотипически сходен с ППКМ у взрослых. Таким образом, дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами может позволить сделать выводы о прогностическом значении патоморфологического исследования при мастоцитозе у взрослых и детей.



Поступила / Received 10.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Горячева С.Р., Колошейнова Т.И., Вахрушева М.В., Ковригина А.М. и др. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):127–134. <https://doi.org/10.17116/terarkh20148612127-134>. Melikjan A.L., Subortseva I.N., Goriacheva S.R., Kolosheina T.I., Vakhrusheva M.V., Kovrigina A.M. et al. Mastocytosis. Review of the literature and description of clinical cases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):127–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh20148612127-134>.
2. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntniss der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. *Arch Anat Physiol*. 1879;(3):166–169.
3. Reber L.L., Sibillano R., Mukai K., Galli S.J. Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2015;8(3):444–463. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.131>.
4. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M. C., Alvarez-Twose I. et al. 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 Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>.
5. Rönnberg E., Melo F.R., Pejler G. Mast cell proteoglycans. *J Histochem Cytochem*. 2012;60(12):950–962. <https://doi.org/10.1369/0022155412458927>.
6. Metcalfe D.D., Mekori Y.A. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:487–514. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100312>.
7. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res*. 2013;3(2):159–172. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23593539>.
8. Chatterjee A., Ghosh J., Kapur R. Mastocytosis: a mutated KIT receptor induced myeloproliferative disorder. *Oncotarget*. 2015;6(21):18250–18264. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4213>.
9. Berezowska S., Flaig M.J., Rüff F., Walz C., Haferlach T., Krokowski M. et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*. 2014;27(1):19–29. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.117>.
10. Valent P., Akin C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420–1427. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>.
11. Matito A., Azaña J.M., Torrelo A., Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):351–363. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.04.001>.
12. Wiechers T., Rabenhorst A., Schick T., Preussner L. M., Förster A., Valent P., et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1581–1590.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.034>.
13. Eady R.A., Cowen T., Marshall T.F., Plummer V., Greaves M.W. Mast cell population density, blood vessel density and histamine content in normal human skin. *Br J Dermatol*. 1979;100(6):623–633. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1979.tb08065.x>.
14. Janssens A.S., Heide R., den Hollander J.C., Mulder P.G., Tank B., Oranje A.P. Mast cell distribution in normal adult skin. *J Clin Pathol*. 2005;58(3):285–289. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.017210>.
15. Drabent P., Polivka L., Agopian J., Duong Van Huyen J.P., Thiebaut P.A., Dubreuil P. et al. Establishing diagnostic criteria for mastocytosis in skin biopsies. *Histopathology*. 2022;80(3):501–514. <https://doi.org/10.1111/his.14573>.
16. Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):259–270. <https://doi.org/10.2165/11588890-000000000-00000>.
17. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. *Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней*. 2-е изд. М.: Медицина; 2010. 512 с.
18. Paltsev M.A., Potekaev N.N., Kazantseva I.A., Kryazheva S.S. *Clinical and morphological diagnostics and principles of treatment of skin diseases*. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2010. 512 p. (In Russ.)
19. Скрипкин Ю.К. (ред.). *Кожные и венерические болезни*. В 4 томах. М.: Медицина; 1996. Т. 3. 432 с.
20. Skripkin Yu.K. (ed.). *Skin and venereal diseases*. In 4 volumes. Moscow: Meditsina; 1996. Vol. 3. 432 p. (In Russ.)
21. Di Raimondo C., Del Duca E., Silvaggio D., Di Prete M., Lombardo P., Mazzeo M. et al. Cutaneous mastocytosis: A dermatological perspective. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):e1–e7. <https://doi.org/10.1111/ajd.13443>.
22. Exposito-Serrano V., Agut-Busquet E., Leal Canosa L., Herreras Moreno J., Saez A., Luelmo J. Pleomorphic mastocytoma in an adult. *J Cutan Pathol*. 2018;45(2):176–179. <https://doi.org/10.1111/cup.13080>.
23. Tirado M., Dobin S.M., Fernandez M.P., Rao A. Pleomorphic mastocytoma associated with loss of chromosome 5, PDGFRA, and HRAS mutations: A case of cutaneous mastocytosis with severe atypia and indolent behavior. *J Cutan Pathol*. 2021;48(1):116–122. <https://doi.org/10.1111/cup.13868>.
24. Hosking A.M., Makdisi J., Ortenzio F., de Feraudy S., Smith J., Linden K. Diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e348–e352. <https://doi.org/10.1111/pde.13651>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Касихина Е.И.**

Концепция и дизайн исследования – **Касихина Е.И., Потекаев Н.Н.**

Написание текста – **Касихина Е.И., Острецова М.Н., Медникова М.А.**

Сбор и обработка материала – **Касихина Е.И., Медникова М.А., Катунина О.Р.**

Обзор литературы – **Касихина Е.И., Острецова М.Н., Медникова М.А.**

Анализ материала – **Потекаев Н.Н., Касихина Е.И., Катунина О.Р.**

Редактирование – **Потекаев Н.Н., Касихина Е.И., Жукова О.В.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Потекаев Н.Н.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena I. Kasikhina**

Study concept and design – **Elena I. Kasikhina, Nikolay N. Potekaev**

Text development – **Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mariya A. Mednikova**

Collection and processing of material – **Elena I. Kasikhina, Mariya A. Mednikova, Oksana R. Katunina**

Literature review – **Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mariya A. Mednikova**

Material analysis – **Nikolay N. Potekaev, Elena I. Kasikhina, Oksana R. Katunina**

Editing – **Nikolay N. Potekaev, Elena I. Kasikhina, Olga V. Zhukova**

Approval of the final version of the article – **Nikolay N. Potekaev**

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Катунина Оксана Рахимовна, д.м.н., врач-патологоанатом, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>; katunina9@gmail.com

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Медникова Мария Александровна, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-4094-0430>; mashulyamed@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Oksana R. Katunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>; katunina9@gmail.com

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Mariya A. Mednikova, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4094-0430>; mashulyamed@mail.ru