

# Иммунопрофилактика у детей с мастоцитозом

ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

Кафедра внутренних болезней № 4

ассистент кафедры **Пушкарук В.В.**

Донецк

22.06.2023г.

# Мастоцитоз

(первичная апудома) - это мультифакторная гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся аномальной локальной или диффузной пролиферацией и накоплением неопластических тучных (маст-) клеток в коже и/или различных внутренних органах (костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах и др.)



- ▶ **Вследствие IgE-опосредованных и IgE-неопосредованных механизмов активации тучных клеток высвобождается огромное количество биологически активных веществ, которые и приводят к широкому спектру клинических проявлений заболевания, таких как тахикардия, бронхоспазм, генерализованная гиперемия, крапивница, ангионевротический отек, ринорея, гастроинтестинальные нарушения, зуд и головная боль («синдром мастоцитоза»), а также жизнеугрожающих состояний (синкопе, тяжелая гипотензия, вплоть до развития анафилактического шока и смерти). Таблица 1**

**Таблица 1****Медиаторы тучных клеток, отвечающие за определенные клинические проявления мастоцитоза [23]**

<b>Медиаторы</b>	<b>Симптомы / биологические эффекты</b>
Гистамин, простагландин D2 (PG D2)	Головная боль
Гистамин, PG D2, лейкотриены (LT), фактор активации тромбоцитов (FAT)	Гипотензия
FAT, тумор-некротический фактор-альфа (TNF- $\alpha$ )	Аритмия
Гистамин, АФЕ, лейкотриены, PG D2	Анафилактический шок
Гистамин, LT, FAT, фактор роста эндотелия сосудов (GFЕV)	Повышение проницаемости сосудов
Фактор роста эндотелия сосудов (GFЕV), онкостатин-М (OS-M)	Стимуляция неоангиогенеза
Онкостатин-М, трансформирующий фактор роста-бета (TGF- $\beta$ ), фактор роста фибробластов (GFF)	Фиброз
Интерлейкины (IL-3, IL-5)	Эозинофилия
Цитокины, хемокины, интерлейкины, FAT	Гиперкоагуляция
Гепарин, триптаза	Антикоагуляция, кровотечения
Гепарин	Фибринолиз, кровотечения
Триптаза	Угнетение синтеза фибриногена
Гистамин, IL-31	Зуд кожи
Гистамин, лейкотриены, FAT	Крапивница
Гистамин, лейкотриены, GFЕV, цитокины	Отек
Гистамин, PG D2, лейкотриены, FAT, эндотелин	Нарушение проходимости бронхов
Гистамин, лейкотриены, FAT	Отек легких
Гистамин, лейкотриены	Гиперсекреция желудка
Гистамин, лейкотриены, FAT	Боли в животе
Гистамин	Диарея
Триптаза, IL-6, фактор роста фибробластов (GFF)	Изменения костной структуры
Гепарин, протеазы	Остеопороз

► Помимо влияния на тучные клетки, мутация гена *KIT* приводит к нарушению работы клеток Кахаля в кишечнике, а также меланоцитов.

Высокая активность меланоцитов обнаруживается типичными пигментными высыпаниями у многих пациентов.



- ▶ **Иммунный механизм связан с наличием у мастоцитов гликопротеиновых рецепторов, высокочувствительных к иммуноглобулинам класса E.**
- ▶ **Но при мастоцитозе нет высокой аффинности с IgE-рецепторами, поэтому физиологические эффекты преимущественно связаны с неиммунными механизмами активации мастоцитов. Перечисленные выше симптомы могут возникать в результате спонтанной дегрануляции тучных клеток или под действием различных факторов, что отражено в табл. 2.**
- ▶ **Многочисленность факторов, способных вызвать дегрануляцию тучных клеток, приводит к тому, что у пациентов с системным мастоцитозом в самых тяжелых случаях частым осложнением является анафилактический шок. Однако частота аллергических реакций в таких ситуациях подобна их частоте в общей популяции, о чем свидетельствует нормальный уровень общего IgE .**
- ▶ **Возможно, гепарин является причиной развития геморрагического синдрома: от петехиальных элементов до носовых и желудочно-кишечных кровотечений.**

**Таблица 2****Факторы, провоцирующие дегрануляцию тучных клеток [22]**

<b>Физические факторы</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– Тепло (часто): пациентам рекомендуется не использовать слишком горячую воду для ванны/душа, а также исключить активное трение кожи полотенцем.</li><li>– Холод (часто).</li><li>– Давление и трение кожи (часто): особенно часто при мастоцитозе кожи головы. В тяжелых случаях не рекомендуется использовать для диагностики симптом Дарье – Унны.</li><li>– Физическая нагрузка (изредка).</li><li>– Эндоскопические процедуры (в исключительных случаях).</li><li>– Манипуляции и операции на желудочно-кишечном тракте</li></ul>
<b>Эмоциональные факторы</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– Стресс (часто).</li><li>– Беспокойство (часто).</li><li>– Плач у детей (часто)</li></ul>
<b>Лекарственные и наркотические средства</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– НПВП (часто): аспирин (ацетилсалициловая кислота), бутибуфен, диклофенак, фенбуфен, фенилбутазон, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамат, метамизол, мелоксикам, напроксен, пропифеназон и другие.</li><li>– Опиоиды и производные морфина (редко): морфин, кодеин, бупренорфин, меперидин, декстрометорфан, фентанил, трамадол и другие.</li><li>– Миорелаксанты (редко).</li><li>– Местные анестетики (исключительно при использовании амидных производных: тримекаин, лидокаин, бупивакаин, мепивакаин).</li><li>– Контрастные вещества (редко).</li><li>– Интерферон-альфа (в исключительных случаях).</li><li>– Гидроксимочевина (в исключительных случаях).</li><li>– Коллоиды (редко)</li></ul>
<b>Пищевые продукты и напитки</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– Алкоголь (часто).</li><li>– Сыры (редко).</li><li>– Другая пища (часто) – индивидуальная непереносимость тех или других продуктов питания</li></ul>
<b>Укусы насекомых</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– Пчелы (часто).</li><li>– Красные муравьи (редко, исследовано для Европы)</li></ul>
<b>Разные провокаторы</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– Инфекции или лихорадка любой этиологии (часто, особенно у детей).</li><li>– Прорезывание зубов у детей (редко).</li><li>– Вакцинация (редко, за исключением детей с диффузным кожным мастоцитозом)</li></ul>

# Диагностика

В большинстве случаев диагноз мастоцитоза устанавливается клинически.

Европейской рабочей группой по мастоцитозу в 2016 г. были определены следующие диагностические критерии заболевания .

## ***Большие критерии:***

- ▶ □ Характерная клиническая картина высыпаний;
- ▶ **Патогномоничным для мастоцитоза является положительный симптом «воспаменения», или симптом Унны – Дарье** □

При механическом воздействии на очаг (около 5 раз), с использованием умеренного давления с помощью шпателя в течение нескольких минут, отмечается появление отека и покраснения в области высыпаний, с последующим регрессом в течение нескольких часов. У маленьких детей с мастоцитомой или полиморфным вариантом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза выявление симптома Дарье может спровоцировать внезапное покраснение всего кожного покрова и/или системную гипотензию, в связи с чем проведение данного диагностического метода у таких пациентов не рекомендуется.



# Симптом Дарье - Унны



▶ **Малые критерии:**

▶ Гистологическое исследование кожи;

▶ ДНК-диагностика мутаций гена c-KIT в коже.

▶ В целях исключения системного мастоцитоза все больные должны подвергаться тщательному клинико-лабораторному обследованию:

▶ Общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы.

▶ Общий анализ мочи.

▶ Биохимический анализ крови с определением щелочной фосфатазы, аминотрансфераз.

▶ Определение уровня альфа-триптазы в сыворотке крови.

Показатели альфа-триптазы от 15-20 нг/мл вызывают подозрение на системное поражение (норма менее 11 нг/мл).

▶ Определение гистамина и его метаболитов (N-метилгистамина, 1,4-метилмидазоловой уксусной кислоты) в сыворотке крови и моче.

▶ Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и др.

# Лечение мастоцитоза

- ▶ Детский мастоцитоз заболевание, склонное к спонтанному регрессу. Так, по данным различных авторов, 84% пациентов из общего числа детей, наблюдавшихся с пигментной крапивницей, почувствовали значимое улучшение в течение года после установления диагноза. В целом у половины пациентов к подростковому возрасту болезнь полностью регрессировала самостоятельно, у остальных наступило значимое улучшение. Учитывая благоприятный прогноз, основными задачами наблюдающего врача являются подбор симптоматической терапии и информирование родных ребенка о мерах профилактики и действиях при развитии симптомов мастоцитоза.
- ▶ К факторам, которые провоцируют реакцию дегрануляции тучных клеток, относятся некоторые лекарственные препараты. К таким препаратам относятся в т.ч. аспирин, некоторые нестероидные противовоспалительные средства, опиаты, атропин, новокаин и др. Однако строгих противопоказаний к применению тех или иных лекарственных препаратов при мастоцитозе нет, и возможно их использование при нормальной переносимости.

# Лечение мастоцитоза

- ▶ В качестве основных препаратов для симптоматического лечения применяют антигистаминные средства 2-го и 3-го поколений, стабилизаторы мембран тучных клеток (кетотифен, кромогликат натрия), малые дозы преднизолона, антидепрессанты с противозудным действием.

Данные препараты являются эффективными и безопасными для длительного, в т. ч. многолетнего приема .

Из немедикаментозных способов терапии необходимо отметить солнечный свет. Ультрафиолет за счет альфа-фракции, проникая через кожу, уменьшает активность тучных клеток, поэтому многие пациенты отмечают улучшение самочувствия, уменьшение зуда после умеренного загара .

- ▶ Интересно, что, несмотря на некоторые патогенетические параллели, частота атопии у пациентов с пигментной крапивницей такая же, как и в популяции, поэтому десенсибилизирующая терапия, гипоаллергенный быт и прочие мероприятия имеют крайне малую эффективность в профилактике приступов мастоцитоза .
- ▶ Минимальная, но достаточная лекарственная поддержка, простые меры по профилактике приступов (исключение факторов, вызывающих реакцию дегрануляции) дают возможность ребенку «пережить» болезнь, обеспечивая приемлемое качество жизни.

# Вакцинация

- ▶ Вакцинация — очень важный инструмент защиты человека от тяжелых инфекций. Иммунопрофилактика необходима и для пациентов с мастоцитозом, которые из-за избытка мастоцитов и их большой активности нередко очень тяжело переносят болезни, поэтому маленькие и взрослые пациенты должны получать вакцины в соответствии с вакцинальным планом. Чтобы снизить риск болезненных реакций, желательно принять антигистаминный препарат за 1 час до прививки. Если развиваются болезненные реакции после прививки (их может и не быть), достаточно принять жаропонижающие или противоаллергические препараты. Если они не помогают, назначают коротким курсом гормональные препараты в малой дозе.
- ▶ При развитии анафилактической реакции с артериальной гипотензией применяются препараты адреналина Эпипен и Эпипен Юниор.

# Адреналин

- ▶ Дозировка:
- ▶ При массе тела более 30 кг применяется Эпипен 0,3мг адреналина-0,3мл в/м в переднюю поверхность бедра, можно через одежду.
- ▶ При массе тела 15-30 кг применяется Эпипен Юниор 0,15 мг адреналина-0,15 мл в/м или п/к
- ▶ При массе тела менее 15 кг Эпипен Юниор не применяется из-за невозможности точной дозировки. Раствор адреналина 0,1% 0,1 мл в/м или п/к, предварительно растворив в 0,3 мл физ. раствора.

- ▶ Учитывая выше сказанное, вакцинацию детей с мастоцитозом рекомендовано проводить по индивидуальному графику, после всестороннего обследования, в условиях стационара, в медицинском учреждении которого имеется отделение реанимации и интенсивной терапии.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**