

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5	Венозные мальформации	109
Авторский коллектив	6	Сосудистые поражения кожи при артериовенозных мальформациях	114
Список сокращений и условных обозначений	8	Мальформации лимфатических сосудов	117
Глава 1. Пигментные новообразования кожи у детей	10	Сосудистые мальформации, ассоциированные с другими аномалиями	120
<i>Часть I. Меланома</i>	<i>10</i>	Методы диагностики сосудистых мальформаций кожи у детей	<i>131</i>
Список литературы	19	Лечение сосудистых мальформаций кожи у детей	132
<i>Часть II. Меланоцитарные невусы</i>	<i>21</i>	Список литературы	<i>135</i>
Простое лентиго и лентигинозный меланоцитарный невус	21	Глава 3. Генодерматозы высокого онкологического риска: клинико- морфологические и молекулярно- генетические аспекты	140
Пограничный, сложный (смешанный) и внутридермальный невус	23	Пигментная ксеродерма	140
Врожденный меланоцитарный невус	25	Синдром Ротмунда–Томсона	144
Диспластический невус	31	Синдром Блума	146
Пятнистый невус (невус <i>spilus</i>)	34	Синдром Пейтца–Егерса	148
Акральный невус	35	Синдром линейного невуса сальных желез Шиммельпеннинга–Фейерштейна– Мимса	151
Невусы особых анатомических локализаций	37	Синдром Протея	154
Невус Мейерсона	40	Синдром Блоха–Сульцбергера	156
Рецидивный (возвратный, персистирующий) невус	41	Туморозный кальциноз	160
Галоневус	42	Буллезный эпидермолиз	161
Дермальные меланоцитозы	44	Глазокожный альбинизм	164
Молекулярные пути развития меланомы. Взаимосвязь с предсуществующими меланоцитарными поражениями кожи	61	Ихтиоз	168
Список литературы	65	KID-синдром	172
Глава 2. Сосудистые новообразования кожи у детей	73	Кардиофациокожный синдром	174
<i>Часть I. Сосудистые опухоли</i>	<i>75</i>	Эпидермодисплазия верруциформная	<i>177</i>
Доброкачественные опухоли	75	Синдром Горлина–Гольца	178
Другие сосудистые опухоли	86	Синдром Коудена	182
Опухоли промежуточной степени злокачественности (локально агрессивные и редко метастазирующие)	88	Туберозный склероз	185
Злокачественные опухоли	92	Нейрофиброматоз	192
Список литературы	96	Синдром семейных атипичных множественных невусов и меланомы – FAMMM-синдром	196
<i>Часть II. Сосудистые мальформации</i>	<i>98</i>	Список литературы	<i>197</i>
Капиллярные мальформации	98	Глава 4. Паранеопластические дерматозы	208
Капиллярные мальформации с гиперплазией костей и/или мягких тканей	105	Гангренозная пиодермия	209
		Дерматомиозит	211

Паранеопластическая пузырьчатка	214	Анапластическая крупноклеточная лимфома	239
Красный волосяной лишай	214	Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественниц	240
Синдром Базекса	215	Лимфома Беркитта	241
Некролитическая мигрирующая эритема	216	Редкие варианты неходжкинских лимфом	242
Симптом Лезера–Трела	217	Список литературы	243
Ладонно-подошвенные кератодермии	217	Глава 7. Поражение кожи при лейкозах	244
Лишай ротонда	218	Лечение	245
Синдром Свита	219	Список литературы	245
Список литературы	222	Глава 8. Дерматологическая токсичность при лечении злокачественных опухолей у детей	246
Глава 5. Поражение кожи при гистиоцитарных опухолях	227	Поражения кожи, обусловленные лекарственной токсичностью	246
Классификации гистиоцитарных опухолей	227	Принципы профилактики и лечения поражений кожи, обусловленных медикаментозной токсичностью, у детей, получающих противоопухолевую лекарственную терапию	253
Лангергансоклеточный гистиоцитоз	227	Принципы профилактики и лечения поражений кожи, обусловленных лучевой терапией	255
Болезнь Эрдгейма–Честера	230	Факторы риска лучевого дерматита	260
Диссеминированная ювенильная ксантогранулема	231	Профилактика	260
Гистиоцитарная саркома	231	Лечение	261
Саркома из клеток Лангерганса	233	Факторы риска развития мукозита слизистой оболочки полости рта, связанные с заболеванием	263
Опухоль из дендритических клеток неуточненной	233	Факторы риска развития мукозита слизистой оболочки полости рта, связанные с пациентом	264
Саркома из интердигитирующих дендритных клеток	234	Список литературы	265
Фолликулярная дендритноклеточная саркома	234	Предметный указатель	269
Фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток	235		
Список литературы	236		
Глава 6. Поражение кожи при лимфомах	238		
Классификация неходжкинских лимфом, наиболее часто встречаемых у детей. Всемирная организация здравоохранения, 2016	238		



ПРЕДИСЛОВИЕ

Изменения кожного покрова у детей — проблема распространенная и сложная, так как в возможный круг нозологий для проведения дифференциальной диагностики следует включить как частые болезни аллергической, аутоиммунной или инфекционной этиологии, так и серьезные онкологические заболевания. Причем у пациентов детского возраста различные новообразования, в том числе злокачественные, также отличаются большой вариабельностью и могут являться как признаками самостоятельных заболеваний, так и симптомами комплексных патологий.

В настоящем руководстве с современных позиций представлены клинические, морфоиммунологические и цитогенетические характеристики пигментных и сосудистых новообразований кожи, лимфо- и миелопролиферативных заболеваний с дерматологическими проявлениями. Широко обсуждаются методы ведения этой сложной группы пациентов, причем, помимо традиционных лучевой и химиотерапии, в книге широко освещено и применение в детской онкологии таргетной и иммунотерапии — методов лечения, сопровождающихся новыми (иммуноопосредованными) вариантами дерматологической токсичности. Особое внимание в руководстве уделено генодерматозам высокого онкологического риска, которые традиционно сопряжены с поздней диагностикой.

Дифференциальная диагностика в детской онкодерматологии до сих пор представляет сложности из-за отсутствия у медиков онкологической настроженности и низкой осведомленности о разнообразии нозологий у пациентов детского возраста. Для успешного решения этой важной медицинской проблемы необходимы мультидисциплинарный

подход и слаженная работа команды врачей — педиатров, детских онкологов, гематологов, дерматологов, генетиков, иммунологов, аллергологов и других специалистов. Именно поэтому практическое руководство для врачей-клиницистов, которые сталкиваются с необходимостью правильно интерпретировать дерматологические симптомы опухолевых заболеваний в своей рутинной практике, является крайне необходимым. В настоящем руководстве представлена исчерпывающая информация, основанная на результатах наиболее актуальных исследований в области онкологии, дерматологии, онкогематологии, генетики.

Практическое руководство содержит уникальный иллюстративный материал из собственного богатого опыта клинических наблюдений авторов.

Данное руководство, безусловно, будет полезно как для сотрудников учреждений, специализирующихся на лечении опухолевых заболеваний у детей, так и для врачей-педиатров первичного звена, на которых лежит основное бремя по раннему распознаванию дерматологических признаков тех состояний, которые требуют вмешательства профильных специалистов. Кроме того, выражаю надежду, что книга привлечет внимание научных сотрудников, занятых фундаментальными исследованиями в области молекулярной генетики и разработки инновационных методик в диагностике и лечении рака.

Почетный президент Союза педиатров России,
главный внештатный специалист педиатр
Минздрава России, академик РАН

 А.А. Баранов

Глава 1

Пигментные новообразования кожи у детей

ЧАСТЬ I. МЕЛАНОМА

К.В. Орлова, Т.С. Бельшева, И.С. Клецкая, Т.В. Наседкина, Я.В. Вишневецкая, А.М. Строганова, М.Б. Дорошенко, С.Н. Михайлова, Л.В. Демидов, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева

Меланома — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов (пигментных клеток), расположенных преимущественно в коже [1]. В норме меланоциты представлены в различных органах, включая слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), половых путей, мозговые оболочки, сосудистую оболочку глаза и др. Именно поэтому первичная опухоль может возникнуть в любом из этих органов [2]. В таких случаях опухоль называют меланомой соответствующего органа, например «меланома слизистой оболочки прямой кишки» или «меланома сосудистой оболочки глаза».

Эпидемиология. Меланома является одной из наиболее агрессивных опухолей кожи и представляет собой социально значимое заболевание, в том числе в возрастной группе 15–29 лет [3]. Заболеваемость меланомой значительно повышается с возрастом с уровня 1,1 случая на 1 млн населения в возрасте от 1 до 4 лет до 10,4 случая на 1 млн населения в возрасте от 15 до 19 лет [4].

Анализ базы данных SEER (surveillance, epidemiology and end results) в возрастной группе младше 15 лет в целом демонстрирует стабильные показатели заболеваемости меланомой с 2000

по 2018 г. в пределах 0,2 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости пациентов женского пола несколько выше, чем мужского. При детальном анализе обращает на себя внимание резкое увеличение заболеваемости с 0,3 на 100 тыс. населения в возрастной группе 10–14 лет до 1,1 на 100 тыс. населения в возрастной группе 15–19 лет среди женского пола и с 0,2 до 0,6 на 100 тыс. населения мужского пола соответственно [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что частота выявления меланомы у подростков в возрасте 15–19 лет увеличилась за прошлое десятилетие в 3 раза, но осталась неизменной в младшей возрастной группе.

В 2018 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 11 258 человек, из них 19 — в возрасте до 18 лет (0–17 лет). В возрастной группе 0–14 лет опухоль была диагностирована у 6 человек (4 мальчиков и 2 девочек), в возрасте 15–17 лет — у 13 пациентов [6]. В табл. 1.1 и 1.2 приведены данные по заболеваемости и смертности от меланомы у детей в России в 2018 г. [6, 7].

В табл. 1.3 и 1.4 представлены данные по заболеваемости и смертности от меланомы у детей в нашей стране в 2020 г. [8]. В 2020 г. в России диагностирован 3751 случай злокачественных новообразований у детей до 17 лет [8]. Среди них меланома кожи выявлена у 13 человек (5 мальчиков и 8 девочек), тогда как у пациентов в возрасте до 19 лет в 2020 г. в России было зарегистрировано 27 случаев меланомы.

Таблица 1.1. Заболеваемость меланомой кожи в России по полу и возрасту среди детей в 2018 г. (количество заболевших и расчет на 100 тыс. населения того же возраста)

Пол/Возраст	0–4 года	5–9 лет	10–14 лет	15–19 лет
Оба пола	1 (0,01 на 100 тыс.)	3 (0,03 на 100 тыс.)	2 (0,03 на 100 тыс.)	27 (0,39 на 100 тыс.)
Мальчики	0 (0,00 на 100 тыс.)	2 (0,04 на 100 тыс.)	2 (0,05 на 100 тыс.)	17 (0,48 на 100 тыс.)
Девочки	1 (0,02 на 100 тыс.)	1 (0,02 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	10 (0,30 на 100 тыс.)

Таблица 1.2. Смертность от меланомы кожи в России по полу и возрасту среди детей в 2018 г. (количество умерших и расчет на 100 тыс. населения того же возраста)

Пол/Возраст	0–4 года	5–9 лет	10–14 лет	15–19 лет
Оба пола	0 (0,00 на 100 тыс.)	2 (0,02 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	1 (0,01 на 100 тыс.)
Мальчики	0 (0,00 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	1 (0,03 на 100 тыс.)
Девочки	0 (0,00 на 100 тыс.)	2 (0,05 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)

Таблица 1.3. Заболеваемость меланомой кожи в России по полу и возрасту среди детей в 2020 г. (количество заболевших и расчет на 100 тыс. населения того же возраста)

Пол/Возраст	0–4 года	5–9 лет	10–14 лет	15–19 лет
Оба пола	2 (0,02 на 100 тыс.)	2 (0,02 на 100 тыс.)	3 (0,04 на 100 тыс.)	20 (0,28 на 100 тыс.)
Мальчики	1 (0,02 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	2 (0,05 на 100 тыс.)	8 (0,22 на 100 тыс.)
Девочки	1 (0,02 на 100 тыс.)	2 (0,04 на 100 тыс.)	1 (0,03 на 100 тыс.)	12 (0,34 на 100 тыс.)

Таблица 1.4. Смертность от меланомы кожи в России по полу и возрасту среди детей в 2020 г. (количество умерших и расчет на 100 тыс. населения того же возраста)

Пол/Возраст	0–4 года	5–9 лет	10–14 лет	15–19 лет
Оба пола	1 (0,01 на 100 тыс.)	1 (0,01 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	3 (0,04 на 100 тыс.)
Мальчики	1 (0,02 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	1 (0,03 на 100 тыс.)
Девочки	0 (0,00 на 100 тыс.)	1 (0,02 на 100 тыс.)	0 (0,00 на 100 тыс.)	2 (0,06 на 100 тыс.)

Этиология. Единый этиологический фактор меланомы не установлен. В качестве наиболее значимого фактора риска спорадических (ненаследственных) форм меланомы кожи в настоящее время рассматривают воздействие на кожу ультрафиолетового (УФ) излучения типов А (длина волны 320–400 нм) и В (длина волны 290–320 нм). При этом чувствительность кожи к УФ-воздействию различается в зависимости от фототипа кожи, которых всего шесть. Из них 1-й и 2-й фототипы характеризуются максимальной чувствительностью (и вероятностью развития солнечного ожога), тогда как для 5-го и 6-го фототипов характерна минимальная чувствительность к УФ-излучению [9].

Этиологические факторы меланомы кожи у детей активно изучаются, при этом не исключается возможность взаимодействия наследуемых факторов и факторов окружающей среды. К общеизвестным факторам риска у детей относят врожденный гигантский меланоцитарный невус (ВГМН) (размером более 20 см) и множествен-

ные врожденные невусы [10], ретинобластому, пигментную ксеродерму, герминальные мутации гена *CDKN2A* [11], случаи семейной меланомы [12]. Кроме того, в качестве факторов риска рассматривают врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, обусловленный необходимостью терапии иммуносупрессивными препаратами, состояние после трансплантации органа) [13]. Одним из факторов риска меланомы является ассоциированный с герминальной мутацией *VAP1* синдром предрасположенности к возникновению опухолей.

Выделяют три варианта меланомы у детей, которые различаются по этиологии, механизмам канцерогенеза и особенностям клинических проявлений [13, 14]:

- 1) меланома, возникшая на фоне ВГМН (рис. 1.1), – редкий вариант меланомы с наиболее неблагоприятным прогнозом [15];
- 2) меланома Шпитц (рис. 1.2), частота выявления составляет примерно 50% всех меланом у подростков, описаны случаи и у детей более ран-

него возраста. Опухоль характеризуется относительно благоприятным прогнозом [16, 17];

- 3) «классическая» (конвенциональная, типичного строения) меланома, на которую приходится порядка 40–50% всех меланом кожи у детей. Наиболее часто опухоль возникает в подростко-

вом возрасте, по биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам во многом сходна с меланомой кожи у взрослых [меланомы, ассоциированные с низкой дозой кумулятивного солнечного повреждения/поверхностно-распространяющиеся (low-CSD)] [18].



Рис. 1.1. а — Меланома кожи, развившаяся у пациентки 14 лет. Состояние до хирургического лечения; б — та же пациентка после иссечения первичного очага. T4bN0M0 (IIC)



Рис. 1.2. Меланома Шпитц у пациента 2 лет

Патогенез и молекулярно-генетические характеристики меланомы у детей. Для меланом характерно наличие множественных изменений числа хромосом (выявляется методом сравнительной геномной гибридизации).

Меланома, возникающая на фоне ВГМН, часто ассоциирована с мутациями гена *NRAS* [19, 20].

В меланомах Шпитц, как и в невусах Шпитц, по определению, присутствуют химерные гены тиро-

зинкиназ и серин-треониновых киназ, возникшие в результате перестроек генов *ROS1*, *NTRK1*, *NTRK3*, *ALK*, *RET*, *MET*, *BRAF* или *HRAS*, при этом точечные мутации *BRAF* не определяются [21]. К злокачественной трансформации приводит возникновение второй мутации (биаллельная инактивация *CDKN2A*, промоторные мутации *TERT*) [22].

Для «классических» (low-CSD) меланом у детей характерны аналогичные таковым для опухолей у взрослых молекулярные механизмы развития, включая мутации *BRAF* p.V600, биаллельную инактивацию *CDKN2A*, промоторные мутации *TERT* [18].

В меланомах, возникших из голубого невуса (встречаются редко), определяются мутации генов *GNAQ* и *GNA11* (аналогично голубому невусу) [23], в качестве второй мутации часто регистрируются мутации гена *VAP1* [24].

Гистологические характеристики. Меланома, возникшая в ВГМН, наиболее часто представляет собой узловую внутридермальную пролиферацию (рис. 1.3, 1.4). Неопластическая ткань построена из эпителиоидных, веретеновидных или «бластоидных» клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (рис. 1.5). Дифференциальную диагностику необходимо проводить с пролиферативными узлами во врожденном меланоцитарном невусе.



Рис. 1.3. Меланома во врожденном гигантском меланоцитарном невусе, макроскопическое исследование. На фоне врожденного гигантского меланоцитарного невуса определяется экзофитный узел неправильной формы

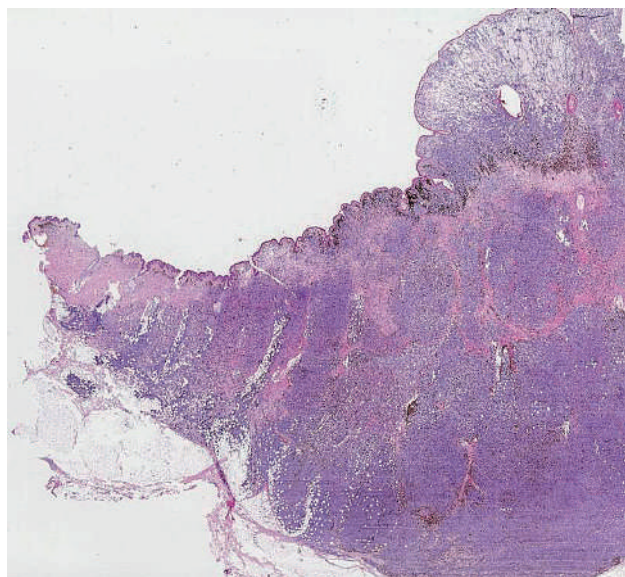


Рис. 1.4. Меланома во врожденном гигантском меланоцитарном невусе, гистологическое исследование. Экзофитная интрадермальная опухоль, инвазирующая подкожную жировую ткань. Окр. гематоксилин-эозином (Г-Э), $\times 40$

Критерии, свидетельствующие в пользу меланомы: наличие четкой границы опухолевого пролиферата без признаков «созревания» к периферии, значительно выраженный экспансивный характер роста, плеоморфизм, опухолевый некроз, высокая митотическая активность с наличием патологических фигур митоза (за исключением данных признаков у новорожденных, поскольку в этом случае высокая митотическая активность допустима) [20, 25, 26].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование при меланоме у детей имеет ограниченное значение, тем не менее в ряде публикаций отмечается потенциальная возможность использования антител к PRAME (рис. 1.6) и H3K27me [27, 28].

Пролиферативная активность по экспрессии Ki-67 (ИГХ-исследование) в меланомах, как правило, высокая – превышает 15–20% (рис. 1.7).

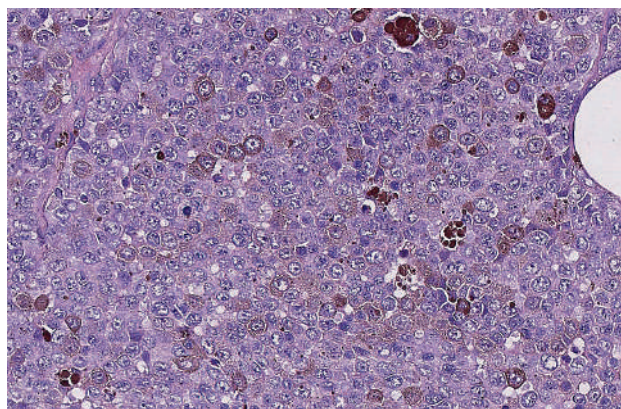


Рис. 1.5. Меланома во врожденном гигантском меланоцитарном невусе, гистологическое исследование. Пролиферация атипичных униформных «бластоидных» клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, в части элементов определяется пигмент коричневого цвета. Г-Э, $\times 300$

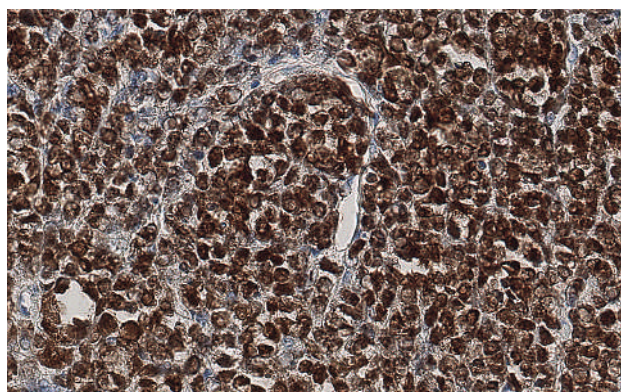


Рис. 1.6. Меланома во врожденном гигантском меланоцитарном невусе, иммуногистохимическое исследование. Тотальная ядерная экспрессия PRAME в клетках опухоли. $\times 300$

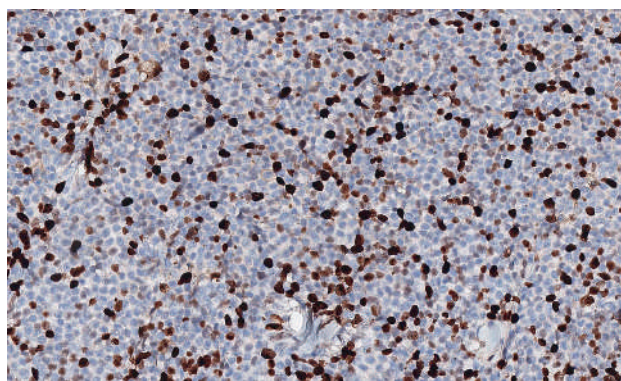


Рис. 1.7. Меланома во врожденном гигантском меланоцитарном невусе, иммуногистохимическое исследование. Пролиферативная активность, по экспрессии Ki-67, — до 25–30%. $\times 200$