

Желудочно-кишечные медиаторные симптомы у детей с мастоцитозом

Е.И. Касихина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

А.Я. Нада¹, <https://orcid.org/0009-0002-1193-3247>, ahmed_nada391@yahoo.com

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

М.Н. Острецова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

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

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

Резюме

Введение. Мастоцитоз – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся патологическим накоплением клональных тучных клеток (ТК) в тканях и органах, включая кожу, костный мозг, печень, селезенку и лимфатические узлы. Клиническую картину при кожном и индолентном системном мастоцитозе формирует широкий спектр симптомов, связанных с активацией ТК. Единичные европейские исследования продемонстрировали широкую вариабельность частоты выявления желудочно-кишечных медиаторных симптомов (ЖКМС) у детей при мастоцитозе (от 15 до 50%).

Цель. Провести анализ частоты встречаемости ЖКМС у детей с разными подтипами и клиническими формами мастоцитоза.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. В исследование были включены данные 289 детей в возрасте от 3 до 17 лет включительно, наблюдавшихся в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Тяжесть симптомов оценивали по педиатрической шкале тяжести мастоцитоза. Клинические проявления реакций, связанных с дегрануляцией ТК, были сопоставлены с данными клинико-лабораторного исследования. Определялись показатели концентрации триптазы и гистамина в сыворотке крови у пациентов. С помощью ультразвукового исследования была определена частота органомегалии и мезентериального лимфаденита у детей с медиаторными симптомами и без симптомов.

Результаты. У 67 (23,2%) пациентов были выявлены ЖКМС. На боли в животе указывали более половины пациентов (51,6%), на наличие диареи – 32,3%. Степень выраженности болевых симптомов коррелировала с уровнем сывороточной триптазы ($p = 0,564$, $p < 0,01$). Частота гепатомегалии и мезаденита у детей с ЖКМС составила 19,4 и 25,4% соответственно. При сравнительном анализе в группах детей (с медиаторными ЖКМС и без) различия в числе выявленных случаев органомегалии и мезаденита были статистически достоверны ($p < 0,001$). Повышенный уровень гистамина в крови был выявлен у половины пациентов с жалобами на изжогу и тошноту.

Заключение. Полученные нами результаты показали, что исследование уровня сывороточной триптазы, УЗИ органов брюшной полости и лимфатических узлов необходимо проводить всем детям с ЖКМС независимо от клинической формы мастоцитоза.

Ключевые слова: мастоцитоз, дети, триптаза, гистамин, желудочно-кишечные медиаторные симптомы

Для цитирования: Касихина ЕИ, Нада АЯ, Жукова ОВ, Острецова МН. Желудочно-кишечные медиаторные симптомы у детей с мастоцитозом. *Медицинский совет.* 2024;18(15):224–230. <https://doi.org/10.21518/ms2024-415>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastrointestinal symptoms in children with mastocytosis

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

Ahmed Yasser Nada², <https://orcid.org/0009-0002-1193-3247>, ahmed_nada391@yahoo.com

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova², <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

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

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

Abstract

Introduction. Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases characterized by the abnormal accumulation of clonal mast cells (MCs) in various tissues and organs, including skin, bone marrow, liver, spleen and lymph nodes. The clinical picture of cutaneous and indolent systemic mastocytosis is formed by a wide range of symptoms associated with activation of mast cells. Single European studies have demonstrated wide variability in the frequency of gastrointestinal symptoms (GI-symptoms) in children with mastocytosis (from 15 to 50%).

Aim. To analyze the frequency of mediator-related GI-symptoms in children with different subtypes and clinical forms of mastocytosis.

Materials and methods. A prospective observational study included data from 289 children aged 3 to 17 years who were under observation at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. Symptoms were assessed using the Pediatric grade scale of symptoms of mastocytosis. Clinical manifestations of reactions caused by mast cell degranu-

lation were compared with data from clinical and laboratory studies. The concentrations of tryptase and histamine in the blood serum of patients were determined. The incidence of organomegaly and mesenteric lymphadenitis in children with mediating symptoms and without symptoms was determined using ultrasound.

Results. 67 (23.2%) patients had GI symptoms. More than half of the patients (51.6%) indicated abdominal pain, 32.3% reported diarrhea. The severity of pain symptoms correlated with the level of serum tryptase ($\rho = 0.564$, $p < 0.01$). The incidence of hepatomegaly and mesadenitis in children with GI-symptoms was 19.4% and 25.4%, respectively. In a comparative analysis in groups of children with and without GI symptoms, the differences in the number of identified cases of organomegaly and mesadenitis were statistically significant ($p < 0.001$). An increase in histamine levels in the blood was detected in half of the patients with complaints of heartburn and nausea.

Conclusion. Our results demonstrated that a study of the level of serum tryptase, ultrasound of the abdominal organs and lymph nodes should be carried out in all children with mediator-related GI-symptoms regardless of the clinical form of mastocytosis.

Keywords: mastocytosis, indolent systemic mastocytosis, children, tryptase, hystamin, gastrointestinal symptoms

For citation: Kasikhina EI, Nada AY, Zhukova OV, Ostretsova MN. Gastrointestinal symptoms in children with mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-415>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз – сложное гетерогенное мультисистемное заболевание, характеризующееся патологической активацией или накоплением неопластических тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах [1, 2]. Исследованиями последних лет было продемонстрировано, что патологическая активация клональных ТК характерна для всех клинических форм (подтипов) мастоцитоза [3]. Согласно данным европейских исследований, в педиатрической популяции преимущественно регистрируется кожный мастоцитоз, реже – индолентный системный мастоцитоз (ИСМ) [4]. Рост заболеваемости кожным мастоцитозом в последние годы [5, 6], увеличение числа пациентов с мономорфным («взрослым») типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (моноППКМ) и диффузным кожным мастоцитозом (ДКМ) [5, 7] диктуют необходимость более тщательно анализировать особенности течения заболевания у детей с целью контроля за медиаторными симптомами, развивающимися при дегрануляции ТК.

Наибольшая концентрация ТК определяется в тканях органов и систем, взаимодействующих с внешней средой, таких как кожа, слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. ТК реагируют на различные раздражители посредством высвобождения биологически активных веществ, которые или уже содержатся в гранулах, или же синтезируются в них *de novo* [8–10].

Клиническую картину при кожном и ИСМ формирует широкий спектр симптомов, связанных с активацией ТК [11]. У детей преобладают кожные проявления, однако могут также наблюдаться желудочно-кишечные, респираторные и неврологические симптомы [12]. Респираторные симптомы (зуд, ринорея, бронхоспазм, свистящее дыхание, стрidor и кашель) наблюдаются у 13% детей с мастоцитозом [12, 13]. Неврологические симптомы, зарегистрированные у 6–18% больных детей, включают агрессивное поведение, тревогу, депрессию и потерю концентрации внимания [12–14]. Сердечно-сосудистые симптомы (тахикардия, гипотония, шок или коллапс)

наблюдаются у детей с обширными поражениями кожи и повышенным уровнем триптазы в сыворотке крови [12, 15]. Скелетно-мышечные симптомы (боль, остеопения, остеопороз и патологические переломы) обнаруживаются у 6–13% детей с мастоцитозом [12, 13]. Частота выявления желудочно-кишечных медиаторных симптомов (ЖКМС) у детей при мастоцитозе варьирует от 15 до 50% [14, 16]. Мнения о патогенезе развития ЖКС при кожном мастоцитозе существенно различаются. Одни авторы придерживаются точки зрения, что развитие ЖКМС происходит вследствие высоких концентраций медиаторов ТК, массово секретируемых дермальными ТК, а не по причине увеличения инфильтрации ТК слизистой кишечника [16]. Другие авторы склоняются к мнению, что диарея и лимфаденопатия могут быть единственными признаками системного мастоцитоза (СМ) [17]. Необходимо учитывать и тот факт, что ТК кожи и кишечника отличаются своей секреторной активностью в отношении синтеза триптазы. G.H. Saughey обнаружил, что концентрация триптазы в гранулах ТК слизистой оболочки ЖКТ ниже, чем в ТК кожи [18]. В эксперименте с крысами было продемонстрировано, что уровень триптазы в сыворотке крови повышается менее резко при кишечной анафилаксии. Более того, некоторое количество триптазы может оказаться в просвете кишечника, а не в кровотоке [19]. Активация кишечных базофилов, а не ТК, является еще одной потенциальной причиной повышения уровня гистамина без сопутствующего повышения уровня триптазы [18].

Гистамин и другие медиаторы провоцируют гиперсекрецию желудочной кислоты, что приводит к повышенной кислотности и может вызывать язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. У детей с мастоцитозом может наблюдаться широкий спектр системных ЖКМС, таких как боль и спазмы в животе, диарея, рвота, тошнота или гастроэзофагеальный рефлюкс. Вышеперечисленные системные симптомы в совокупности с кожными проявлениями могут имитировать симптомы других заболеваний, что усложняет клиническую диагностику мастоцитоза [20]. Данные о лабораторной диагностике медиаторных симптомов у детей с мастоцитозом крайне скудны.

В *табл. 1* суммированы сведения о современных возможностях и ограничениях исследования лабораторных индикаторов медиаторных симптомов, подтверждающих активацию ТК при мастоцитозе [21, 22].

Как видно из *табл. 1*, определение уровня сывороточной триптазы при мастоцитозе является наиболее доступным и понятным методом, который отражает медиаторную нагрузку тучных клеток. Медиана базального уровня триптазы в сыворотке у здоровых людей составляет около 5 мкг/л [23].

Гистамин является хорошо изученным медиатором. В то же время по причине короткого периода полувыведения и циркадных изменений измерение гистамина в плазме редко используется в клинической практике и преимущественно рекомендуется измерение метаболитов гистамина в 24-часовых образцах мочи [3, 21, 22]. Исследованиями показано, что у пациентов с системным мастоцитозом повышение уровней метаболитов гистамина напрямую коррелирует с инфильтрацией ТК в костном мозге и значениями сывороточной триптазы [21, 22]. Исследования роли гистамина в патогенезе мастоцитоза продолжаются, и европейские ученые не рекомендуют полностью отказываться от определения гистамина в плазме крови [21, 24].

Таким образом, клинико-лабораторная оценка симптомов мастоцитоза и особенно количественная оценка их тяжести являются сложной задачей для клинициста, а стандартизированные инструменты оценки симптомов, специально предназначенные для диагностики мастоцитоза, находятся пока на стадии разработки [25].

К сожалению, в настоящее время российские исследования, посвященные изучению частоты развития желудочно-кишечных симптомов и реакций, обусловленных медиаторами ТК у детей с мастоцитозом, отсутствуют.

Цель – провести анализ частоты встречаемости ЖКМС у детей с разными подтипами и клиническими формами мастоцитоза. Изучить уровни триптазы и гистамина в крови у детей с ЖКМС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 до 17 лет включительно;
- клинические формы кожного мастоцитоза;
- индолентный мастоцитоз.

Критерии невключения: отказ родителей от исследования.

Классификация различных типов кожного мастоцитоза была проведена в соответствии с актуальной классификацией ВОЗ [1, 2].

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включали данные 289 детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 г. по январь 2024 г.

Описание медицинского вмешательства и методов измерения целевых показателей

Клиническое обследование включало сбор анамнеза и физикальное обследование. В сомнительных случаях проводилось гистологическое исследование биоптата кожи из области высыпаний. Лабораторные методы исследования выполнялись в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Взятие венозной крови проводилось утром, не ранее чем через 3 ч после приема пищи или утром натощак. Концентрация триптазы в крови определялась методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, «Pharmacia Diagnostics AB», Швеция). Концентрация гистамина в крови определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Референсные значения гистамина составляли 0–9,3 нмоль/л.

Основной исход исследования

Среди пациентов с мастоцитозом определяли долю детей с ЖКМС: боли и спазмы в животе, вздутие живота и метеоризм, диарея, запоры, изжога, тошнота, рвота.

● **Таблица 1.** Биомаркеры медиаторов тучных клеток и их метаболиты в диагностике мастоцитоза

● **Table 1.** Biomarkers of mast cell mediators and their metabolites in the diagnosis of mastocytosis

Биомаркер / материал для исследования	Диагностическое значение	Возможные ограничения при проведении исследования
Триптаза (венозная кровь) [22]	Специфичный показатель активации и пролиферации ТК Диагностическое и прогностическое значение при СМ Диагностика анафилаксии и синдрома активации тучных клеток	Повышенные уровни триптазы могут наблюдаться при наследственной альфа-триптаземии, терминальной стадии почечной недостаточности, нетучноклеточных гематологических заболеваниях
Гистамин (венозная кровь)	Диагностика гистаминовых кризов Определение необходимости назначения антигистаминных препаратов	Не установлены конкретные значения в зависимости от суточных колебаний медиатора
Метаболиты гистамина (суточная моча) [21, 22]	Коррелируют с пролиферацией ТК при СМ Диагностика СМ у пациентов с небольшим повышением уровня триптазы в сыворотке и без поражений кожи	На результаты влияет диета, бактериальное загрязнение и условия хранения Конкретный пороговый уровень не установлен
Метаболиты простагландина D2 (PGD2) (суточная моча) [21, 22]	Коррелируют с симптомами СМ и синдрома активации тучных клеток Используются для решения вопроса о начале терапии аспирином	Не рекомендуется в качестве единственного теста активации ТК Неоднородность предлагаемого порогового значения
Лейкотриен E4 (суточная моча) [21, 22]	Коррелирует с симптомами СМ и синдрома активации ТК Используется для принятия решения о начале антилейкотриеновой терапии	Слабые клинические доказательства

Тяжесть симптомов оценивали по педиатрической шкале тяжести мастоцитоза (табл. 2) [14].

Клинические проявления реакций, связанных с деградацией ТК, были сопоставлены с данными клинико-лабораторного исследования. Определялись показатели концентрации триптазы и гистамина в сыворотке крови у пациентов.

Дополнительный исход исследования

Определена частота органомегалии и мезентериального лимфаденита у детей с ЖКМС и без симптомов.

Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с Локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» № 58 от 31 марта 2022 г.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду редкости патологии. Анализ данных был выполнен с использованием пакета статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала количество и процент пациентов в соответствующих группах детей с КМ (с наличием и отсутствием ЖКМС), а также распределение пациентов по диапазонам значений триптазы и гистамина в сыворотке крови. Результаты исследования представлены в виде Me [P25%; P75%]. Анализ корреляционных связей был проведен с использованием коэффициента Спирмена. Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные 289 детей (176 (60,9%) мальчиков и 113 (39,1%) девочек) с разными подтипами и клиническими формами мастоцитоза в возрасте от 3 до 17 лет включительно (табл. 3).

В процессе наблюдения у 67 (23,2%) из 289 пациентов были выявлены ЖКМС (табл. 4). У 27 (9,3%) детей отмечался только один симптом, сочетание симптомов у 40 (13,8%) детей. У всех 5 пациентов с ДКМ и 2 с ИСМ регистрировались жалобы на наличие ЖКМС. У 8 (8,7%) из 92 детей с мастоцитомой кожи (МК) также регистрировались ЖКМС. Следует отметить, что эта группа была представлена пациентами с крупными по размерам мастоцитомами (более 2 см) и множественными мастоцитомами кожи (не более 3 элементов). На наличие медиаторных симптомов ЖКМС указали 52 (27,3%) из 190 детей с ППКМ.

При дополнительном инструментальном обследовании детей (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) оценивались частота органомегалии (гепатомегалия, спленомегалия) и реакция мезентериальных лимфатических узлов (мезентериальный лимфаденит, мезаденит) (табл. 5). При оценке размера лимфоузлов учитывались особенности нормальных возрастных значений у детей [26].

При сравнительном анализе в группах детей (с медиаторными ЖКМС и без) различия в числе выявленных

случаев органомегалии и мезаденита статистически достоверны ($\chi^2 = 16,27$, $n' = 3$, $p < 0,001$).

У всех детей с ЖКМС был определен уровень сывороточной триптазы (маркер нагрузки тучных клеток) вне эпизодов ЖКМС. Полученные данные оценивались исходя из нормальных значений (от 0 до 5,0 мкг/л), установленных в результате исследований диапазона уровней триптазы у детей и взрослых [23].

● **Таблица 2.** Педиатрическая шкала оценки тяжести мастоцитоза

● **Table 2.** Pediatric grade scale of symptoms of mastocytosis

Степень	Выраженность симптомов
0	Нет симптомов
1	Легкие симптомы, лечение не требуется
2	Средней степени тяжести (умеренные) симптомы, контролируемые препаратами антимаediatorного типа
3	Тяжелые симптомы, недостаточно контролируемые терапией
4	Тяжелые нежелательные явления, требующие неотложной терапии и госпитализации

● **Таблица 3.** Структура подтипов и клинических форм мастоцитоза у детей (абсолютные цифры, %)

● **Table 3.** Subtypes and clinical forms of mastocytosis in children (abs, %)

Подтип / клиническая форма мастоцитоза	Абс.	%
Кожный мастоцитоз		
ПолиППКМ	128	44,4
МоноППКМ	62	21,5
МК	92	31,8
ДКМ	5	1,7
Системный мастоцитоз		
ИСМ	2	0,6
Итого	289	100,0

Примечание. Поли-/моноППКМ – полиморфный / мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза; МК – мастоцитомы кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз; ИСМ – индолентный системный мастоцитоз.

● **Таблица 4.** Структура медиаторных ЖКМС у детей (n = 67) с мастоцитозом (абсолютные цифры, %)

● **Table 4.** Gastrointestinal symptoms in children (n = 67) with mastocytosis (abs, %)

Медиаторные симптомы	Частота	
	Абс.	%
Боли и спазмы в животе	32	51,6
Вздутие живота (метеоризм)	13	21,0
Диарея	20	32,3
Запоры	5	8,0
Изжога	6	9,6
Тошнота, рвота	3	4,8

Уровень триптазы в крови у половины пациентов с ЖКС находился в пределах от 3,7 до 13,1 мкг/л при медиане (Ме) равной 5,1 и амплитуде ряда 1,91–50,0 мкг/л.

Анализ частоты выявления болей и спазмов в животе как проявления желудочно-кишечных медиаторных симптомов отражен в *табл. 6*. Под легкими симптомами (регистрировались в 37,5% случаев) подразумевались редкие кратковременные эпизоды спазмов и болей в животе, связанные с приемом в пищу продуктов-гистаминолибераторов. На легкие симптомы пациенты начинали обращать внимание только после целенаправленной беседы с лечащим врачом. На умеренные симптомы пациенты указывали самостоятельно. Длительность эпизодов ЖКМС составляла 15–30 мин. Боли и спазмы в животе сочетались с диареей, запорами и вздутием живота, нарушением аппетита, астенией. Симптомы средней степени тяжести (умеренные) диагностировались у 16 (50,0%) детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза и ИСМ. Тяжелые симптомы регистрировались преимущественно у пациентов с высокой плотностью кожных высыпаний при полиморфном типе ППКМ и диффузном кожном мастоцитозе. Продолжительность эпизодов составляла несколько часов в зависимости от интенсивности дегрануляции ТК.

● **Таблица 5.** Частота выявления органомегалии и мезентериального лимфаденита у детей с медиаторными симптомами и без них (абсолютные цифры, %)

● **Table 5.** Frequency of organomegaly and mesenteric lymphadenitis in children with and without gastrointestinal symptoms (abs, %)

УЗИ-признаки увеличения органов брюшной полости	Пациенты с ЖКС, n = 67		Пациенты без ЖКС, n = 222		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гепатомегалия	13	19,4	3	1,4	< 0,001
Спленомегалия	6	9,0	2	0,9	< 0,05
Гепатоспленомегалия	4	5,9	-	-	
Мезаденит	17	25,4	7	3,2	< 0,05

Таким образом, между выраженностью болевых симптомов и уровнем триптазы существует прямая корреляционная связь (коэффициент Спирмена $\rho = 0,564$, $p < 0,01$, положительная связь).

У 7 (9,6%) пациентов с жалобами на изжогу, периодически возникающую тошноту и рвоту, которые были расценены как проявления ЖКМС, был определен уровень гистамина в крови. В *табл. 7* отражены данные клинико-лабораторного и инструментального обследований данных пациентов.

Повышенный уровень гистамина (норма до 9,3 нмоль/л) у 4 пациентов не был связан с определенной формой или типом КМ, а также значениями сывороточной триптазы (*табл. 7*). УЗИ-признаки гепатомегалии или спленомегалии были выявлены у 3 детей с повышенным уровнем гистамина, что демонстрирует необходимость консультирования детей с ЖКМС, особенно с симптомами изжоги и тошноты, педиатром и гастроэнтерологом. Полученные нами результаты являются предварительными. Требуется дальнейшее наблюдение за пациентами с симптомами изжоги и тошноты для формирования статистически достоверных результатов исследования и объективных выводов.

● **Таблица 6.** Зависимость выраженности симптома болей в животе от уровня сывороточной триптазы у детей (n = 32)

● **Table 6.** Dependence of the severity of abdominal pain on the serum tryptase level in children (n = 32)

Степень выраженности симптома (боль в животе)	Частота выявления, %	Значения триптазы, $M \pm m$, мкг/л
1-я – легкие симптомы, лечение не требуется	37,5	4,19 ± 0,9
2-я – средней степени тяжести (умеренные) симптомы, контролируемые препаратами антимиаторного типа	50,0	17,9 ± 9,7
3-я – тяжелые симптомы, недостаточно контролируемые терапией	12,5	20,8 ± 6,5

● **Таблица 7.** Значения гистамина и сывороточной триптазы у пациентов в зависимости от наличия симптомов изжоги и тошноты

● **Table 7.** Histamine and serum tryptase levels in patients depending on the presence of symptoms of heartburn and nausea

№	Диагноз	Наличие других медиаторных симптомов	Результаты УЗ-исследования	Гистамин, нмоль/л	Триптаза, мкг/л
1	Изолированная МК	Зуд	Норма	9,3	15,6
2	Множественные МК	Боли в животе	Гепатомегалия, мезаденит, признаки гиперсекреции желудка	14,0	4,22
3	полиППКМ	Флашинг-реакции, ангионевротический отек	Норма	2,0	4,2
4	полиППКМ	Боли в животе, диарея	Гепатомегалия, пневматоз кишечника, УЗИ-признаки деформации желчного пузыря	15,2	2,93
5	моноППКМ	Головные боли, зуд	УЗИ-признаки деформации желчного пузыря	1,4	3,55
6	моноППКМ	Крапивница, зуд	Дуоденит, антральный гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс	5,8	4,37
7	ИСМ	Анафилаксия	Мезаденит, гепатоспленомегалия	12,8	14,1

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе и др.) наблюдались у 23,2% пациентов с мастоцитозом и, возможно, были связаны с локализацией и плотностью инфильтрации тучными клетками. Наиболее частыми симптомами являются вздутие живота и диарея, за которыми следуют боли в животе и тошнота [14, 22]. В исследовании I. Alvarez-Twose et al. диарея регистрировалась у 21% пациентов с ППКМ и ИСМ, спазмы и боли в животе – у 17% [14]. В нашем исследовании в группе детей с ЖКС на боли в животе указывали более половины пациентов (51,6%), на наличие диареи – 32,3%. Степень выраженности болевых симптомов коррелировала с уровнем сывороточной триптазы. Полученные нами данные близки к результатам исследования, проведенного в 2012 г. в Испании. К сожалению, это единственное европейское исследование с участием детей, где были оценены степень тяжести медиаторных симптомов, плотность кожных высыпаний и уровень триптазы [14]. Определение уровня триптазы является обязательным при наблюдении пациента с мастоцитозом [1, 2]. Среднее значение уровня триптазы у детей с ЖКС в нашем исследовании составило 5,1 мкг/л, в испанском исследовании – 6 мкг/л [14]. Изучение уровня гистамина в крови у небольшой группы пациентов (n = 7) с жалобами на изжогу и тошноту продемонстрировало неожиданные результаты. У 4 пациентов мы выявили повышенный уровень медиатора (норма до 9,3 нмоль/л), из них у 3 – УЗИ-признаки органомагии. Следовательно, ведение этих пациентов должно проводиться совместно с педиатрами и гастроэнтерологами и быть направлено на профилактику язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты данного исследования подтверждают необходимость ультразвукового исследования органов брюшной полости и лимфатических узлов у пациентов с симптомами дегрануляции ТК. Частота гепатомегалии и мезаденита у детей с ЖКС составила 19,4 и 25,4% соответственно (табл. 5). При сравнительном анализе в группах детей (с медиаторными ЖКС и без) различия в числе выявленных случаев

органомегалии и мезаденита были статистически достоверны ($p < 0,001$). Следовательно, наблюдение детей с повышенным уровнем триптазы, органомегалией и мезаденитом должно проводиться совместно с гематологом.

Таким образом, анализ данных клинико-лабораторного исследования продемонстрировал, что дети с мастоцитозом требуют тщательного междисциплинарного подхода и диспансерного наблюдения.

Ограничения исследования

Мастоцитоз является редким заболеванием как во взрослой, так и детской популяции. Формирование выборки для проведения исследования требует большего количества времени. Существует вероятность ненадежного предоставления матерями информации о продолжительности и характере медиаторных симптомов, что может повлиять на оценку анамнестических данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации данное исследование впервые продемонстрировало распространенность ЖКС в популяции детей с различными клиническими формами и подтипами мастоцитоза (23,2% случаев). Полученные нами результаты показали, что исследование уровня сывороточной триптазы и УЗИ органов брюшной полости и лимфатических узлов необходимо проводить всем детям с желудочно-кишечными медиаторными симптомами независимо от клинической формы мастоцитоза, в том числе и с изолированными и множественными мастоцитомами кожи. Клинико-лабораторный мониторинг необходим для разработки индивидуальной терапевтической тактики и профилактики развития медиаторных реакций и осложнений, связанных с активацией тучных клеток. Мы предлагаем выделить термин «желудочно-кишечные медиаторные симптомы» в рамках мастоцитоза для использования не только в научных целях, но и в рутинной педиатрической практике при проведении дифференциально-диагностического поиска заболеваний ЖКТ у детей.



Поступила / Received 16.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024

Принята в печать / Accepted 18.06.2024

Список литературы / References

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–1228. <https://doi.org/10.1182/blood.20220115850>.
- Khouri JD, Solary E, Abila O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2021;22(7):1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
- Jackson CW, Pratt CM, Rupprecht CP, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Mastocytosis and Mast Cell Activation Disorders: Clearing the Air. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11270. <https://doi.org/10.3390/ijms222011270>.
- Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2586. <https://doi.org/10.3390/ijms22052586>.
- Касихина ЕИ, Потекаев НН, Иванова МА, Жукова ОВ, Новожилова ОЛ, Острецова МН, Окенаева А. Клинико-эпидемиологические характеристики кожного мастоцитоза среди детского населения города Москвы. *Российский аллергологический журнал*. 2024;21(1):74–81. <https://doi.org/10.36691/RJA16906>.
- Kasikhina EI, Potekaev NN, Ivanova MA, Zhukova OV, Novozhilova OL, Ostretsova MN, Okenaeva A. Clinical and epidemiological features of cutaneous mastocytosis among the pediatric population of Moscow. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA16906>.
- Vakirlis E, Theodosiou G, Apalla Z, Arabatzis M, Lazaridou E, Sotiriou E et al. A retrospective epidemiological study of skin diseases among pediatric population attending a tertiary dermatology referral center in Northern Greece. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:99–104. <https://doi.org/10.2147/CCID.S130126>.
- Касихина ЕИ, Потекаев НН, Кочетков МА, Жукова ОВ, Острецова МН, Медникова МА, Богдель АМ. Мастоцитоз: ретроспективный анализ пятнисто-папулезной кожной формы. *Медицинский совет*. 2023;17(6):180–185. <https://doi.org/10.21518/ms2022-005>.
- Kasikhina EI, Potekaev NN, Kochetkov MA, Zhukova OV, Ostretsova MN, Mednikova MA, Bogdel AM. Mastocytosis: retrospective analysis of maculopapular cutaneous form. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-005>.
- Rastogi V, Singh D, Mazza JJ, Parajuli D, Yale SH. Flushing Disorders Associated with Gastrointestinal Symptoms: Part 1, Neuroendocrine Tumors, Mast Cell Disorders and Hyperbasophilia. *Clin Med Res*. 2018;16(1-2):16–28. <https://doi.org/10.3121/CMR.2017.1379a>.
- Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B et al. Challenges in the Diagnosis of Cutaneous Mastocytosis. *Diagnostica (Basel)*. 2024;14(2):161. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020161>.

10. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77–92. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S206615>.
11. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002266>.
12. Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Valent P. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2684. <https://doi.org/10.3390/ijms22052684>.
13. Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):271–275. <https://doi.org/10.1111/pde.12291>.
14. Alvarez-Twose I, Vaño-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813–821. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x>.
15. Lange M, Nedoszytko M, Renke J, Gleń J, Nedoszytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):97–102. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x>.
16. Broesby-Olsen S, Carter M, Kjaer HF, Mortz CG, Møller MB, Kristensen TK et al. Pediatric Expression of Mast Cell Activation Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):365–377. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.009>.
17. Sandow L, Town A, Heinrich MC. Avapritinib treatment of aggressive systemic mastocytosis with a novel KIT exon 17 mutation. *Leuk Res Rep*. 2023;21:100409. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2023.100409>.
18. Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1411–1414. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.026>.
19. Scudamore CL, Thornton EM, McMillan L, Newlands GF, Miller HR. Release of the mucosal mast cell granule chymase, rat mast cell protease-II, during anaphylaxis is associated with the rapid development of paracellular permeability to macromolecules in rat jejunum. *J Exp Med*. 1995;182(6):1871–1881. <https://doi.org/10.1084/jem.182.6.1871>.
20. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*. 2016;279(3):211–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12410>.
21. Parente R, Giudice V, Cardamone C, Serio B, Selleri C, Triggiani M. Secretory and Membrane-Associated Biomarkers of Mast Cell Activation and Proliferation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7071. <https://doi.org/10.3390/ijms24087071>.
22. Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast Cell Mediators of Significance in Clinical Practice in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):397–410. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.011>.
23. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, Baghestanian M, Schwartz LB, Kundl M et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(5):1097–1105. <https://doi.org/10.1080/10428190290021470>.
24. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):341–384. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2015.07.019>.
25. van Anrooij B, Kluijn-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BM, Oude Elberink JN. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy*. 2016;71(11):1585–1593. <https://doi.org/10.1111/all.12920>.
26. Никитин СС, Гусева НБ, Карцева АА, Леухин МВ, Леписева ИВ. Современный взгляд на дифференциальную диагностику ультразвуковых характеристик лимфатических узлов при мезадените у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(17):231–237. [https://doi.org/10.21518/meditsinskiy_sovet.2023.17\(17\).231-237](https://doi.org/10.21518/meditsinskiy_sovet.2023.17(17).231-237). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-269>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Концепция и дизайн исследования – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Написание текста – Е.И. Касихина, А.А. Нада, М.Н. Острецова, О.В. Жукова

Сбор и обработка материала – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Обзор литературы – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Анализ материала – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Редактирование – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, А.А. Нада

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, А.А. Нада

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Study concept and design – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Text development – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova

Collection and processing of material – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Literature review – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Material analysis – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Editing – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Ahmed Yasser Nada

Approval of the final version of the article – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Ahmed Yasser Nada

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Нада Ахмед Яссер, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ahmed_nada391@yahoo.com

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.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 named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Ahmed Yasser Nada, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ahmed_nada391@yahoo.com

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru