

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И ТРИПТАЗА. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Мачарадзе Д.Ш.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме. В настоящем обзоре рассматривается роль тучных клеток (ТК) и уровня триптазы при различных патологических состояниях у детей и взрослых. Приведены основные причины гипертриптаземии, а также перечень наиболее важных стимулов, которые могут вызвать активацию ТК. Основное внимание в своей клинической практике аллергологи должны уделять больным с анафилаксией и с подозрением на синдромы активации ТК. Кроме того, гипертриптаземия (> 20 нг/мл) считается дополнительным диагностическим критерием системного мастоцитоза согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Как правило, уровень триптазы остается постоянно повышенным у большинства больных с системным мастоцитозом, тогда как при острых IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности она изменяется. В случаях анафилаксии больному необходимо провести определение концентрации триптазы в первые часы от начала острой аллергической реакции и затем еще через 24–48 час. Даны рекомендации по определению уровня триптазы в сыворотке крови больных (базальная триптаза и пиковая триптаза) и алгоритмы применения этих показателей при различных заболеваниях. В статье дана также оценка пороговых значений триптазы в диагностике анафилаксии, синдромов активации ТК и нового заболевания — альфа-триптаземии. В диагностике наследственного заболевания альфа-триптаземии, а также синдромов активации ТК (первичных и вторичных) следует учитывать клинические проявления у больного и уровень триптазы в динамике. Накопленный опыт позволил экспертам рекомендовать учитывать прежде всего частоту тяжелых аллергических реакций (чаще всего в виде анафилаксий) у больных с подозрением на синдромы активации ТК. Синдром активации ТК характеризуется чрезмерным высвобождением содержимого гранул ТК без признаков клональной пролиферации, что во многих случаях может быть следствием удвоения аллельного гена, особенно гена α -триптазы *TPSAB1*. Для больных с наследственной альфа-триптаземией наиболее характерны проявления по типу вегето-сосудистой дистонии (орто-статистическая тахикардия), гипермобильность суставов и т.п. Таким образом, определению уровня триптазы (особенно в динамике) следует уделить больше внимания в практике клиницистов. Трудности в интерпретации результатов возникают в случаях, когда ее концентрация остается в пределах нормы (до 11,4 нг/мл), а клинически у пациента имеет место мастоцитоз или синдромы активации ТК. При наличии у пациента в анамнезе анафилаксии, особенно после укуса перепончатокрылых насекомых, следует исключить синдромы активации ТК.

Ключевые слова: тучные клетки, системный мастоцитоз, синдром активации тучных клеток, α -триптаземия, триптаза

Адрес для переписки:

Мачарадзе Дали Шотаевна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
Тел.: 8 (495) 787-38-03 (доб. 2001).
E-mail: dalim_a@mail.ru

Address for correspondence:

Macharadze Dali Sh.
Peoples' Friendship University of Russia
117198, Russian Federation, Moscow,
Miklukho-Maclay str., 6.
Phone: 7 (495) 787-38-03 (acc. 2001).
E-mail: dalim_a@mail.ru

Образец цитирования:

Д.Ш. Мачарадзе «Тучные клетки и триптаза. Современные представления» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1271-1284.
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2193
© Мачарадзе Д.Ш., 2021

For citation:

D.Sh. Macharadze "Mast cells and tryptase. Modern aspects",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1271-1284.
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2193
DOI: 10.15789/1563-0625-MCA-2193

MAST CELLS AND TRYPTASE. MODERN ASPECTS

Macharadze D.Sh.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. The present review considers the role of mast cells (MC) and tryptase levels in various pathological conditions in children and adults. The main causes of hypertryptasemia are presented, as well as a list of the most important stimuli that can cause activation of MC. Clinical allergologists should focus their clinical practice on the patients with anaphylaxia and suspected MC activation syndromes. Moreover, hypertryptasemia (> 20 ng/ml) is considered an additional diagnostic criterion for systemic mastocytosis, according to the WHO recommendations. As a rule, the level of tryptase is constantly elevated in most patients with systemic mastocytosis, whereas it is undergo changes in acute IgE-mediated hypersensitivity reactions. In cases of anaphylaxia, tryptase concentration should be determined in the patients during the first hours following onset of acute allergic reaction, and 24-48 hours later. Recommendations are given for determining tryptase levels in blood serum of the patients (basal and peak values), and algorithms are provided for usage of these indexes in various diseases. The article also provides the assessed threshold values of tryptase when diagnosing anaphylaxia, MC activation syndromes, and a novel disorder – alpha-tryptasemia. In the diagnosis of hereditary alpha-tryptasemia, as well as MC activation syndromes (primary and secondary), clinical manifestations in the patient and time dynamics of tryptase levels should be taken into account. The accumulated experience allowed to consider, first of all, frequency of severe allergic reactions (most often as anaphylaxia) in the patients with suspected MC activation syndromes. The syndrome of MC activation is characterized by excessive release of their granule contents without signs of clonal proliferation, which in many cases may be due to gene allele duplication, especially, *TPSAB1* α -tryptase gene. For patients with hereditary alpha-tryptasemia, the most characteristic manifestations are represented by vegetative-vascular dystonia (orthostatic tachycardia), joint hypermobility, etc. Hence, determination of tryptase level (especially in time course) should be given more attention in the practice of clinicians. Difficulties with interpretation of the results arise in cases when tryptase concentration remains within normal range (up to 11.4 ng/ml), and the patient has clinically evident mastocytosis, or MC activation syndromes. If the patient has a history of anaphylaxia, especially after bites of hymenoptera insects, the TC activation syndromes should be excluded.

Keywords: mast cells, systemic mastocytosis, mast cell activation syndrome, α -tryptasemia, tryptase

Сокращения: ТК – тучные клетки, СМ – системный мастоцитоз.

Тучные клетки (ТК) были открыты Эрлихом П. в 1879 году. После этого еще долгое время их считали основными клетками-эффекторами анафилактики и других IgE-опосредованных аллергических заболеваний [4, 11].

Однако последнее десятилетие во многих лабораториях мира ученые проводят углубленные исследования, направленные на уточнение роли и значимости ТК в норме и при различных заболеваниях (табл. 1) [10]. Так, в 2019 г. появилась публикация группы немецких ученых, которые в течение 6 лет в 18 лабораториях страны изучали роль ТК по программе «Тучные клетки как стимуляторы здоровья и модуляторы заболеваний» [10]. Еще одна Европейская сеть по исследованию ТК и базофилов (EMBRN) совместно с Европейской сетью по мастоцитозу проводит детальное исследование этих универсальных клеток по программе «Тучные клетки и базофилы – мишени для инновационных методов лечения».

Тучные клетки – долгоживущие малоподвижные иммунные клетки. Они отличаются от общих миелоидных предшественников в костном мозге [15]. После того как незрелые предшественники ТК покидают костный мозг, с помощью специфических рецепторов интегрин и хемокинов они попадают в эпителиальные ткани кожи, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, ТК оседают в периваскулярном пространстве и соединительной ткани, окружающих нервы, а затем окончательно дифференцируются в непролиферирующие зрелые клетки, содержащие секреторные гранулы. ТК созревают либо в костном мозге, либо после рекрутирования – в определенных тканях. Активация ТК в основном происходит дифференцированно, сопровождаясь высвобождением из своих секреторных гранул различных медиаторов, включая de novo синтезируемых, в зависимости от связывания с рецепторами IgE (FcεRI и FcγRI/II типа) или стимуляции G-связанных и Toll-подобных рецепторов [15]. В результате чрезмерной пролиферации

ТАБЛИЦА 1. РАЗЛИЧНЫЕ РОЛИ ТК [10]

TABLE 1. DIVERSE ROLES OF MCs [10]

Роль Role	Механизмы Mechanism	Регуляция Setting
Взаимодействие с гранулоцитами Interaction with granulocytes	<p>С нейтрофилами: секреция $TNF\alpha$ и GM-CSF (ТК) → рекрутинг и активация ТК. With neutrophils $TNF\alpha$ and GM-CSF secretion (MCs) → Recruitment and activation</p> <p>С эозинофилами: секреция IL-5, GM-CSF, IL-3 (ТК) → рекрутинг, активации PAF, SCF, NGF, EMBP, ECP и секреция пероксидазы эозинофилов → активация ТК With eosinophils IL-5, GM-CSF, IL-3 secretion (MCs) → Prolonged survival, activation PAF, SCF, NGF, EMBP, ECP, and eosinophil peroxidase secretion (Eo) → MC activation</p> <p>Прямое взаимодействие ТК с CD48-2B4 → высвобождение медиаторов ТК Direct MC CD48-2B4 interaction → MC mediator release</p>	Сразу после воздействия патогена Immediately after pathogen encounter
Активация и рекрутинг эффекторных клеток Activation and recruitment of effector cells	<p>Секреция CCL5 → CD8 Т-клетки, HLA и костимулирующие молекулы (MCs) → презентация антигена, (ре)-активация CD4 Т-клеток, секреция $TNF\alpha$ и экзосом (ТК) → активация Т-клеток CCL5 secretion → CD8 T-cell recruitment MHC class II and costimulatory molecules (MCs) → Antigen presentation, CD4 T cell (re)-activation OX40 triggering, $TNF\alpha$ and exosome secretion (MCs) → T-cell activation</p> <p>Секреция гистамина, рекрутинг дендритных клеток в лимфоузлы (ТК) → стимуляция адаптивного иммунного ответа Histamine secretion, DC recruitment to draining lymph nodes (MCs) → Stimulation of adaptive immune responses</p>	Инфекция, вакцинация, опухоль, беременность, воспалительные заболевания дыхательных путей Infection, vaccination, tumor, pregnancy, inflammatory airway disease
Прямые антимикробные эффекты Direct antimicrobial effects	Секреция кателицидинов, TLR2-зависимая дегрануляция, фагоцитоз → инактивация патогенов Cathelicidin secretion, TLR2-dependent degranulation, phagocytosis → Pathogen inactivation	Бактериальная, вирусная и паразитарная инфекции в легких, коже и кишечнике Bacterial, viral, and parasitic infections of the lung, skin, and intestinal tract
Разрушение токсинов и яда насекомых Degradation of toxins and venoms	Дегрануляция → протеолиз Degranulation → Proteolytic degradation	Инттоксикация ядом насекомых, змей или другими ядами Intoxication with insect, snake, or other venoms
Ремоделирование физиологической ткани Physiologic tissue remodeling	Взаимодействие с трофобластами и НК матки → ремоделирование спиральной артерии. Секреция MCP4 и MCP6 → влияние на рубцовые компоненты Interaction with trophoblasts and uterine NK cells → Spiral artery remodeling. MCP4 and MCP6 secretion → Cleavage of scar components	Беременность, травма ЦНС Pregnancy, CNS trauma

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Роль Role	Механизмы Mechanism	Регуляция Setting
Ремоделирование патологической ткани Pathogenic tissue remodeling	<p>Секреция протеаз ТК, продолжение секреции провоспалительных цитокинов → фиброз, гипертрофия гладкой мускулатуры, возможно, также метаплазия бокаловидных клеток MC protease secretion, sustained proinflammatory cytokine release → Fibrosis, smooth muscle hypertrophy, possibly also goblet cell metaplasia</p> <p>Секреция IL-8 → эпителиально-мезенхимальный процесс IL-8 secretion → Epithelial-to-mesenchymal transition</p>	<p>Хроническое аллергическое воспаление, опухоль Chronic allergic inflammation, tumor</p>
Индукция ангиогенеза Angiogenesis induction	<p>Секреция про-ангиогенных факторов типа VEGF → рост опухоли Secretion of pro-angiogenic factors like VEGF → tumor growth</p> <p>Возможно, напротив, с ТК связаны меньшая васкуляризация и рост опухоли But also contracting findings, linking MC to less tumor vascularization and growth</p>	<p>Опухоль Tumor</p>
Усиление воспаления Amplification of inflammation	<p>Массивное высвобождение гистамина, лейкотриенов и TNFα в результате полной или частичной дегрануляции → воспаление, анафилаксия, повышение сосудистой проницаемости Massive release of histamine, leukotrienes and TNFα by means of full or piecemeal degranulation → Inflammation, ranging from local to systemic anaphylaxis, increased vascular permeability.</p> <p>Продукция эйкозаноидов (PGD₂ и LTC₄) после дегрануляции → повышение сосудистой проницаемости, рекруитмент лейкоцитов, продукция слизи Eicosanoid (PGD₂ and LTC₄) production after degranulation → Increased vascular permeability, leukocyte recruitment, mucus production.</p> <p>Продукция цитокинов IL-1-семейства и процессинг → активация различных иммунных и эндотелиальных клеток, секреция IL-4 → Th2 тип (Т-клетки), секреция IL-12, Th1/Th17 прайминг (при инфекции – дендритными клетками), переключение на секрецию IgE (В-клетками), продукция IL-13 IL-1 family cytokine production and processing → Activation of various immune cells and endothelial cells IL-4 secretion → Th2 skewing (T cells), IL-12 secretion, Th1/Th17 priming (DCs in early infection), switch to IgE secretion (B cells), IL-13 production (MCs)</p>	<p>Аллергия и Th2-тип воспаления, инфекция, интоксикация Allergy and Th2 inflammation, infection, intoxication</p>
Нейрогенное воспаление Neurogenic inflammation	<p>Стимуляция ТК С-фибрил вещества Р → дегрануляция ТК Stimulation of MCs by C-fiber substance P → Degranulation</p>	<p>Астма Asthma</p>

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; DC (dendritic cell) – дендритная клетка; ECP (eosinophil cationic protein) – эозинофильный катионный белок; EMBP (eosinophil major basic protein) – основной эозинофильный белок; Lt C4 – лейкотриен C4; MCP (monocyte chemoattractant protein) – хемоаттрактантный белок моноцитов; NGF (nerve growth factor) – фактор роста нервов; NK (natural killer) – клетки-киллеры; PAF (platelet-activating factor) – фактор активации тромбоцитов; PGD₂ (prostaglandin D₂) – простагландин D₂; SCF (stem cell factor) – фактор стволовых клеток; TLR (Toll-like receptor) – Toll-подобный рецептор.

Note. CNS, Central nervous system; DC, dendritic cell; ECP, eosinophil cationic protein; EMBP, eosinophil major basic protein; LTC₄, leukotriene C₄; MCP, monocyte chemoattractant protein; NGF, nerve growth factor; NK, natural killer; PAF, platelet-activating factor; PGD₂, prostaglandin D₂; SCF, stem cell factor; TLR, Toll-like receptor.

ТК и эпизодического высвобождения медиаторов у больных появляется широкий спектр клинических проявлений. В случаях мутации в локусе гена *c-kit* происходит клональная пролиферация ТК (мастоцитоз) или опухолевая трансформация при мутации в кодоне 816 *c-kit* [15]. Мутация протоонкогена *c-kit* чаще всего встречается у взрослых, тогда как у детей обычно генные мутации связаны со спонтанными случаями цитокин-обусловленной гиперплазии ТК, мутациями гена *c-kit*, отличными от кодона 816, или с другими до сих пор неизвестными мутациями.

ТК расположены в местах, которые тесно взаимодействуют с внешней средой: в коже, легких и кишечнике. Их постоянно находят также в желудочно-кишечном тракте, где они участвуют в регуляции функции эпителия и эндотелия слизистой оболочки; во взаимодействии с нервной системой кишечника и в защитных реакциях против бактериальных, вирусных и паразитарных агентов [15]. Так, при обнаружении гельминтов, расположенные рядом с нервами ТК вызывают их стимуляцию, что приводит к перистальтике кишечника и регуляции проницаемости эпителия. В свою очередь, высвобождаемые из гранул ТК цитотоксические факторы вызывают рекрутирование других провоспалительных клеток и образование гранулемы вокруг паразита.

Интересно отметить, что в ткани пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), синдромом раздраженного кишечника, целиакией и пищевой аллергией обнаруживают гиперплазию и активацию ТК, где происходит их дегрануляция.

Другой важный компонент, стимулирующий дегрануляцию ТК, — это IgE. Связывание аллергена (антигена) с высокоаффинным FcR I рецептором IgE, экспрессируемых ТК, запускает механизм IgE-опосредованной реакции с высвобождением множества медиаторов (цитокины/хемокины, биогенные амины, TNF α , гистамин и т.п.) [4, 10, 11, 15].

Подобный механизм дегрануляции ТК и высвобождение из них липидных медиаторов, предположительно, имеет место также в патогенезе бронхиальной астмы. Установлено, что ТК инфильтрируют гладкую мускулатуру бронхов и альвеолярную паренхиму у детей и взрослых, особенно, имеющих частые обострения бронхиальной астмы, в том числе на фоне респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [4, 9, 10].

Роль IgE-индуцированной дегрануляции ТК при бронхиальной астме подтверждается эффек-

тивностью терапии моноклональным анти-IgE омализумабом, который связывается со свободным IgE и снижает экспрессию Fc ϵ RI на ТК и базофилах. Клинически это проявляется в снижении обострений и употребления лекарств у больных с атопической бронхиальной астмой [12].

Терапевтическая эффективность при использовании других биологических препаратов (меполизумаб, иматимаб) при рефрактерной бронхиальной астме также демонстрирует возможный механизм их действия, направленный, в том числе, на торможение активности ТК.

IgE-зависимая дегрануляция ТК, по всей вероятности, имеет место и при хронической крапивнице, что подтверждает хороший клинический ответ на омализумаб у больных, имеющих существенно более высокий уровень общего IgE в сыворотке (полные респондеры), чем нереспондеры [14]. У 20% пациентов с хронической крапивницей наблюдается физическая крапивница на такие триггеры, как давление, изменения температуры или солнечное облучение. Очень редко среди них встречается аутосомно-доминантная форма хронической крапивницы, вызванная мутацией в дерматансульфат-связывающем рецепторе на ТК, что сопровождается возникновением уртикарий после вибрации и давления на кожу вследствие дегрануляции ТК [5].

Напрямую дегрануляцию ТК могут вызвать также другие воспалительные медиаторы (нейропептиды, IgG, цитокины, хемокины, компоненты комплемента и т.п.), в дальнейшем стимулирующие их дифференцировку, пролиферацию и/или миграцию.

ТК находятся преимущественно ниже эпителиального слоя, они тесно связаны с кровеносными сосудами, дендритными клетками, близко расположены к лимфатическим сосудам и периферическим нервам.

Пол Эрлих был первым, кто обратил внимание на то, что ТК собираются вокруг кровеносных сосудов в опухолевой ткани. Он предположил, что эти клетки помогают реконструировать сосудистую сеть, способствуя доставке кислорода и питательных веществ (отсюда введенный им термин — mastzellen (питающие клетки)).

Связь между ТК и кровеносными сосудами способствует ускорению притока эффекторных клеток из кровотока в соседние ткани. Этот процесс облегчается за счет быстрой продукции ТК таких цитокиновых медиаторов, как TNF α и IL-1, активирующим эндотелий, липидные медиаторы и вызывающие вазодилатацию, а также ряда хемокинов, которые способствуют селек-

тивному привлечению (рекрутированию) иммунных эффекторных клеток. Продуцируемый ТК $TNF\alpha$ является фактором, влияющим на быстрое привлечение нейтрофилов в ткань. В свою очередь, ТК и эозинофилы взаимоусиливают активацию за счет растворимых медиаторов и тесного контакта друг с другом («эффекторная единица аллергии») [8, 10]. Также прямой контакт ТК с Т-клетками способствует быстрому высвобождению таких медиаторов, как $TNF\alpha$, IL-4, IL-6 или IL-8. Экспериментально установлено, что ТК мышей продуцируют антимикробные пептиды – кателицидины через Toll-подобные рецепторы и взаимодействие с врожденными иммунными клетками [10].

Зрелые ТК человека делят на две субпопуляции: 1) ТК_{TC}, которые экспрессируют сериновые протеазы – триптазу, химазу, карбоксипептидазу и катепсин, и преобладают в соединительной ткани и коже; 2) ТК_T, экспрессирующие только триптазу, – их больше в здоровой паренхиме легких и слизистой оболочке кишечника [15].

Механизмы действия каждой из этих подгрупп ТК отличаются. Так, активация ТК_T путем связывания с FcRI рецептором IgE приводит к классической IgE-опосредованной реакции гиперчувствительности. Напротив, ТК_{TC} экспрессируют связанный с G-белком рецептор MRGPRX2, который при активации менее интенсивно высвобождает гранулы, участвующие в развитии анафилактических реакций; MRGPRX2 может активироваться также эндогенными пептидами (вещество P, анафилатоксины C3a и C5a) и лекарственными средствами (ванкомицин, морфин, сульфаметоксазол) [15]. Активация MRGPRX2 имеет место и при хронической спонтанной крапивнице. Кроме того, высвобождаемая из ТК_{TC} химаза участвует в превращении ангиотензин I в ангиотензин II, тем самым способствуя ремоделированию сосудов при бронхиальной астме, атеросклерозе и аневризме аорты [15].

Установлено, что ТК легких и подслизистой оболочки кишечника содержат более высокую концентрацию триптазы, чем ТК кожи и слизистой оболочки кишечника [13]. Причем воспалительные цитокины (в том числе IL-4), могут изменять баланс ТК в легких в сторону преобладания ТК_{TC} у больных бронхиальной астмой [3]. Эти наблюдения предполагают степень пластичности и взаимопревращения между этими двумя подтипами ТК в зависимости от микросреды [15].

Важной особенностью ТК является экспрессия гена *c-kit* – рецептора протеинтирозинкиназы, мутация которого может вызвать их кло-

нальную пролиферацию и является ключевым фактором в патогенезе мастоцитоза [7].

В раннем детстве соматически активирующие мутации в гене *kit* предшественников ТК могут быть причиной доброкачественного заболевания – мастоцитоза кожи. Однако в более позднем возрасте мутации гена *c-kit* проявляются в накоплении предшественников ТК в костном мозге, а не в коже, что связано с развитием системного заболевания и его более агрессивным течением [15].

ТК играют ведущую роль в патофизиологии так называемого первичного синдрома активации ТК (mast cell activation syndromes), который включает системный мастоцитоз (СМ), клональное заболевание, связанное с мутацией гена *c-kit*; синдром активации клональных ТК, который ассоциирован с аналогичной мутацией *c-kit* и/или экспрессией CD25, но при отсутствии других критериев диагностики СМ; врожденную α -триптаземию, связанную с увеличением числа копий гена *TPSAB1*, кодирующего α -триптазу; и идиопатический синдром активации ТК, при котором не удается идентифицировать ни триггеров, ни мутаций (табл. 2) [15].

Первичные нарушения ТК

К первичным нарушениям ТК относят две группы заболеваний: СМ и синдром первичной активации ТК (табл. 2) [15].

Мастоцитоз считается редкой патологией (возможно, из-за гиподиагностики в том числе), которая может поражать детей и взрослых. У взрослых мастоцитоз почти всегда – системное заболевание, которое характеризуется хроническим течением, с многообразными симптомами со стороны кожи (зуд, шелушение, гиперемия), желудочно-кишечного тракта (колики, диарея, диспепсия), костей (остеопороз, боль), а также другими проявлениями (усталость, головная боль, проблемы с памятью) и высоким риском развития анафилаксии. У детей симптомы, как правило, ограничиваются кожей, и заболевание претерпевает своеобразное спонтанное разрешение до зрелого возраста.

СМ – клональное новообразование из ТК, вызываемое мутацией в ДНК ТК, кодирующей *c-kit*, рецептор протеинтирозинкиназы, активация которой может не только способствовать пролиферации и выживанию ТК, но и их дегрануляции.

Синдром первичной активации ТК связан с аналогичными мутациями *c-kit* и/или аберрантной экспрессией CD25, но для него не характерны критерии диагностики СМ на основе

ТАБЛИЦА 2. ПЕРВИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТК [4]

TABLE 2. PRIMARY MAST CELL DISORDERS [4]

<p>Мастоцитоз Mastocytosis</p> <p>Клональная пролиферация ТК, редкие, спорадические, активирующие мутации генов Clonal MC proliferation, rare, sporadic, activating gene mutations</p>		
<p>Подтипы Subtypes</p>	<p>Системный (поражение костного мозга) – часто встречается у взрослых, редко у детей Systemic (bone marrow involvement) common in adults, rare in children</p>	<p>Кожный (обычно без вовлечения костного мозга) – чаще встречается у детей, чем у взрослых, в виде диффузного процесса (пигментная крапивница) или одиночной мастоцитомы Cutaneous (usually without bone marrow involvement) more common in children than adults diffuse, multicentric (urticaria pigmentosa), solitary (mastocytoma)</p>
<p>Гистология Histology</p>	<p>Мультифокальные, плотные инфильтраты ТК (≥ 15 тучных клеток в агрегатах) в костном мозге и/или других внекожных органах Multifocal, dense infiltrates of MC (≥ 15 mast cells in aggregates) in bone marrow and/or other extracutaneous organs</p> <p>ТК могут иметь атипичную морфологию, например, веретенообразную; экспрессия CD2/CD25 или при более агрессивной форме – недифференцированный фенотип MC may have atypical morphology, for example, spindle-shape, CD2/CD25 expression or in more aggressive forms an undifferentiated phenotype</p>	
<p>Клиническая форма Clinical course</p>	<p>Варьируется от индолентной до злокачественной (острый или хронический лейкоз) Ranges from indolent to malignant (acute or chronic leukemia)</p>	<p>Индолентный, начинается в младенчестве, обычно регрессирует до полового созревания Indolent, starts in infancy, usually regresses before puberty</p>
<p>Клинические признаки Clinical features</p>	<p>Флешинг, боль в животе, диарея, мышечные боли, переломы, неврологические и психиатрические симптомы, гипотензия / анафилаксия, со злокачественными новообразованиями: лихорадка, потеря веса, гепатоспленомегалия Flushing, abdominal pain, diarrhea, muscle aches and pains, fractures, neurological and psychiatric symptoms, hypotension/anaphylaxis with malignancy: fevers, weight loss, hepatosplenomegaly</p>	<p>Флешинг, крапивница, ангионевротический отек, кожные симптомы реже Flushing, urticaria, angioedema, non-cutaneous symptoms less common</p>
<p>Генетика Genetics</p>	<p>Спорадическая активирующая мутация <i>c-kit</i> D816V у 90%, могут быть дополнительные мутации в PDGFRA/B, TET2, H-RAS Sporadic D816V activating <i>c-kit</i> mutation in 90%, may have additional mutations in PDGFRA/B, TET2, N-RAS</p>	<p>Спорадическая активирующая мутация <i>c-kit</i> D816V в 20-40% случаев, другие активирующие мутации <i>c-kit</i> – в 60% Sporadic D816V activating <i>c-kit</i> mutation in 20%-40%, other activating <i>c-kit</i> mutations in 60%MC</p>
<p>Уровень триптазы в сыворотке крови Tryptase</p>	<p>> 20 нг/мл > 20 ng/mL</p>	<p>< 20 нг/мл < 20 ng/mL</p>

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Терапия Potential therapies	<p>Антигистаминные препараты второго поколения, ранитидин, стабилизаторы ТК (кромогликат, кетотифен), кортикостероиды, иматиниб, только если нет мутации D816V, мидостаурин (ингибитор протеинкиназы), химиотерапия при лейкемии</p> <p>Second- or third-generation antihistamines, ranitidine, mast cell stabilizers (cromoglycate, ketotifen), corticosteroids, imatinib only if no D816V mutation, midostaurin (protein kinase inhibitor), chemotherapy for leukemia</p>	<p>Обычно достаточно антигистаминных препаратов второго поколения</p> <p>Second- or third-generation antihistamines usually suffice</p>
<p>Синдром активации тучных клеток Mast cell activation syndromes</p>		
	<p>Чрезмерная активность ТК без клональной пролиферации или явных вторичных триггеров; α-триптаземия (является распространенным аутосомно-доминантным состоянием, встречающимся в подгруппе пациентов)</p> <p>Excessive mast cell activity without clonal proliferation or obvious secondary triggers; α-tryptasemia is a common autosomal dominant condition occurring in a subset of patients</p>	
Подтип Subtypes	<p>α-триптаземия (до 5% от общей численности населения)</p> <p>α-tryptasemia (up to 5% of general population)</p>	<p>Идиопатический (нет доказательств мастоцитоза, α-триптаземии или вторичных причин)</p> <p>Idiopathic (no evidence of mastocytosis, α-tryptasemia, or secondary cause)</p>
Гистология Histology	<p>Может быть повышено количество ТК, особенно, в желудочно-кишечном тракте, но они не образуют агрегатов; может быть повышен уровень эозинофилов</p> <p>May have increased number of MC, particularly in GI tract, but do not form aggregates, may be associated with increased eosinophils</p>	<p>Нет агрегатов ТК</p> <p>No MC aggregates</p>
Клиническое течение Clinical course	<p>Переменное, может зависеть от степени репликации генов, других генетических или экологических кофакторов</p> <p>Variable, may depend on degree of gene replication, other genetic or environmental cofactors</p>	<p>Сходные с α-триптаземией</p> <p>Similar to α-tryptasemia</p>
Клинические признаки Clinical features	<p>Приливы крови, крапивница, ангионевротический отек, боль в животе, диарея, но есть боли и боли в слизистых и мышцах, головные боли, гипермобильные суставы, постортостатическая тахикардия, неврологические и психиатрические симптомы. Оценка родителей и братьев и сестер</p> <p>Flushing, urticaria, angioedema, abdominal pain, diarrhea, but have mucous and blood muscle aches and pains, headaches, hypermobile joints, POTS, neurological and psychiatric symptoms assess parents and siblings</p>	<p>Сходные с α-триптаземией</p> <p>Similar to α-tryptasemia</p>
Генетика Genetics	<p>Аллельная репликация гена <i>TPSAB1</i> обычно аутосомно-доминантная</p> <p>Allelic <i>TPSAB1</i> gene replication usually autosomal dominant</p>	<p>No defined genetic cause</p> <p>Не определена генетическая причина</p>

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

<p>Базальная триптаза МС Basal MC tryptase</p>	<p>$\geq 8,0$ нг/мл ≥ 8.0 ng/mL</p>	<p>Нет единого мнения относительно концентраций триптазы МС, гистамина или простагландина No consensus regarding MC tryptase, histamine, or prostaglandin concentrations</p>
<p>Возможные методы лечения Potential therapies</p>	<p>Антигистаминные препараты второго или третьего поколения, ранитидин, стабилизаторы тучных клеток (кромогликат/кетотифен), диетические манипуляции, иматиниб обычно неэффективны Second- or third-generation antihistamines, ranitidine, mast cell stabilizers (cromoglycate/ketotifen), dietary manipulation, imatinib typically ineffective</p>	<p>Как при α-триптаземии As for α-tryptasemia</p>

ТАБЛИЦА 3. КЛАССИФИКАЦИЯ МАСТОЦИТОЗА (ВОЗ, 2016) [16]

TABLE 3. CLASSIFICATION OF MASTOCYTOSIS (WHO, 2016) [16]

<p>Кожный мастоцитоз: Cutaneous mastocytosis:</p>
<p>Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз = пигментная крапивница Maculopapular cutaneous mastocytosis = urticaria pigmentosa Диффузный кожный мастоцитоз Diffuse cutaneous mastocytosis Мастоцитомы кожи Mastocytoma of skin</p>
<p>Системный мастоцитоз (СМ): Systemic mastocytosis (SM):</p>
<p>Индолентный СМ Indolent SM Тлеющий СМ Smoldering SM СМ с ассоциированными гематологическим новообразованием SM with associated hematologic neoplasm Агрессивный СМ Aggressive SM Лейкемия тучных клеток Mast cell leukemia</p>
<p>Саркома тучных клеток Mast cell sarcoma</p>

рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 3) [6].

СМ с активирующими мутациями *c-kit* в ТК костного мозга редко встречается у детей. Более 80% взрослых пациентов с СМ и около 30% случаев кожного мастоцитоза у детей имеют точечную мутацию, приводящую к замене аспарагиновой кислоты на валин в кодоне 816 (D816V). В остальных случаях наблюдаются различные мутации, затрагивающие внеклеточную, юкстамембранную или каталитическую области [7, 14].

Клиническое течение СМ варьирует от индолентного до злокачественных форм заболевания

(острый или хронический лейкоз ТК, саркома ТК) [6].

Диагноз «СМ» устанавливают на основании обнаружения в костном мозге и других тканях плотных инфильтратов из ТК, состоящих как минимум из 15 таких клеток. Согласно рекомендации ВОЗ для диагностики СМ необходимо наличие у больного среди одного главного и четырех второстепенных критериев – одного главного и одного дополнительного или трех дополнительных критериев (табл. 3-5) [6, 16].

Обычно исследование костного мозга не рекомендуется проводить пациентам, у кото-

ТАБЛИЦА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СМ

TABLE 4. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR SM

<p>Главный критерий Major criterion</p>	<p>Множественные конгломераты из ТК (≥ 15) в костном мозге и/или в других органах Multifocal, dense infiltrates of MCs (≥ 15 mast cells in aggregates) detected in sections of bone marrow and/or other extracutaneous organs</p>
<p>Дополнительные критерии Minor criteria</p>	<p>> 25% ТК атипичны в костном мозге > 25% abnormal MCs presence in the bone marrow</p> <p>Мутация <i>kit D816V</i> в крови или костном мозге или в других органах Detection of an activating point mutation at codon 816 of KIT in bone marrow, blood or other extracutaneous organ</p> <p>Уровень триптазы более 20 нг/мл в периферической крови Serum total tryptase level > 20 ng/mL</p>
<p>В-признаки (инфильтрация ТК или фиброз органа без нарушения функции органа) B signs (infiltration of MC or fibrosis of an organ without impairing organ function)</p>	<p>> 30% ТК в костном мозге и/или уровень триптазы в крови >200 нг/мл > 30% infiltration of cellularity by mast cells and/or serum total tryptase level > 200 ng/mL</p> <p>Экспрессия CD25 и/или CD2 ТК в костном мозге Express CD25 with/without CD2 in bone marrow</p> <p>Признаки дисплазии или миелопролиферации не ТК, однако недостаточные для верификации гематологического заболевания не ТК (показатели крови в пределах нормы) Signs of dysplasia or myeloproliferation, in non-mast cell lineage(s), but insufficient criteria for definitive diagnosis of an associated hematological neoplasm, with normal or only slightly abnormal blood counts</p> <p>Гепатомегалия без нарушения функции печени и/или спленомегалия без гиперспленизма, и/или лимфаденопатия Hepatomegaly without impairment of liver function, palpable splenomegaly without hypersplenism, and/or lymphadenopathy on palpation or imaging</p>
<p>С-признаки (инфильтрация ТК, приводящая к дисфункции органа) C-signs (infiltration of MC leading to organ dysfunction)</p>	<p>Цитопения (гемоглобин < 100 г/л, нейтрофилы < $1,0 \times 10^9$/л, тромбоциты < 100×10^9/л), без признаков неоплазии не ТК Bone marrow dysfunction caused by neoplastic mast cell infiltration, manifested by ≥ 1 cytopenia(s) (ANC < 1.0×10^9/L, Hgb < 10 g/dL, and/or platelet count < 100×10^9/L)</p> <p>Гепатомегалия с признаками нарушения функции печени, асцит и/или портальная гипертензия Hepatomegaly with impairment of liver function, ascites and/or portal hypertension</p> <p>Остеопения/остеолиз Osteopenia / osteolytic lesions</p> <p>Спленомегалия с гиперспленизмом Splenomegaly with hypersplenism</p> <p>Мальабсорбция, сопровождаемая потерей веса в связи с инфильтрацией желудочно-кишечного тракта ТК Malabsorption with weight loss due to gastrointestinal mast cell infiltrates</p>

ТАБЛИЦА 5. КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ МАСТОЦИТОЗЕ

TABLE 5. CRITERIA FOR DETECTING SKIN LESIONS IN MASTOCYTOSIS

Основной критерий Major criterion	Типичные проявления мастоцитоза и/или атипичные проявления в сочетании с положительным симптомом Дарье Typical manifestations of mastocytosis and/or atypical manifestations in combination with a positive Darrieus symptom
Малый критерий Minor criteria	Увеличение числа ТК в пораженных участках Increase in the number of MCs in the affected areas Активация/мутация c-kit в пораженных участках Activation/mutation of c-kit in affected areas

рых уровень триптазы в сыворотке крови менее 20 нг/мл (или 11,5 нг/мл у пациентов с тяжелой анафилаксией), хотя ее нормальное содержание не исключает диагноз СМ. Однако все взрослые пациенты, имеющие в анамнезе эпизод анафилаксии на укус перепончатокрылых насекомых, должны быть обследованы на СМ, даже если у них нет кожных проявлений и базальный уровень триптазы нормальный [10, 16]. Такой риск развития анафилаксии у детей очень низкий. По различным данным, частота встречаемости первичного синдрома клональных ТК при аллергии на яд насекомых варьирует от 7 до 94%, но выше у пациентов, имеющих в анамнезе гипотензию и обморок после укуса перепончатокрылых насекомых [15].

В диагностические критерии СМ включены также так называемые В-признаки (инфильтрация ТК или фиброз органа без нарушения функции органа) или С-признаки (инфильтрация ТК, приводящая к дисфункции органа) заболевания [6].

Агрессивное течение заболевания (рак), как правило, у больных сопровождается лихорадкой, потерей веса, цитопенией, болью в костях и гепатоспленомегалией (С-критерии). В таких случаях уровень триптазы в сыворотке крови может достигать > 200 нг/мл.

Мастоцитоз у детей обычно начинается у детей первых лет жизни, чаще поражается только кожа (кожный мастоцитоз), в биопсии костного мозга отсутствуют ТК и нет других диагностических критериев СМ. При этом сыпь полиморфная, разных размеров и формы.

Обычно в первые 3-4 года после начала заболевания у таких детей отмечаются зуд кожи, флешинг, могут быть даже буллезные высыпания.

В дальнейшем у всех таких детей и у 2/3 взрослых поражение кожи, традиционно называемое пигментной крапивницей (макуло-папулезный кожный мастоцитоз), проявляется в виде краснокоричневых пятен или слегка приподнятых папул различных размеров, а также бляшек и волдырей.

Важной клинической особенностью кожного мастоцитоза у детей является положительный признак Дарье, который лучше всего выявляют путем механического раздражения (например шпательем) пораженного очага кожи около 5 раз. В результате через несколько минут развивается реакция в виде отежной эритемы кожи, усиления зуда и даже появления пузырей.

Признак Дарье отличается от дермографизма тем, что не влияет на окружающую неповрежденную кожу и является специфическим диагностическим признаком именно мастоцитоза (табл. 5).

В редких случаях у таких больных укусы насекомых, физические факторы (например, изменения температуры во время купания или плавания) или прием лекарств (нестероидные противовоспалительные препараты, опиаты, миорелаксанты) могут провоцировать развитие гипотензии.

У детей заболевание, как правило, ограничивается кожей и симптомы часто бывают слабо выраженными. В то же время мастоцитоз у взрослых почти всегда является системным заболеванием, сопровождается повышенным риском развития анафилаксии, остеопороза и других осложнений. В таблице 6 приведены отличительные особенности течения мастоцитоза у детей и взрослых [6].

Синдром первичной активации ТК, включая α -триптаземию

Синдром активации ТК характеризуется чрезмерным высвобождением содержимого гранул ТК без признаков клональной пролиферации, что во многих случаях может быть следствием удвоения аллельного гена, особенно гена α -триптазы TPSAB1 [16].

Синдром активации ТК описан относительно недавно. Его диагностируют у больных после исключения мастоцитоза и вторичных причин аллергии на основании клинических особенностей и повышения уровня триптазы в сыворотке крови (содержание гистамина и простагландинов также могут быть повышено) [15, 16]. В клинической практике синдром активации ТК всегда

ТАБЛИЦА 6. СРАВНЕНИЕ МАСТОЦИТОЗА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ [6]

TABLE 6. COMPARISON OF PEDIATRIC AND ADULT MASTOCYTOSIS [6]

Категория болезни Typical disease category	Мастоцитоз у детей Pediatric mastocytosis	Мастоцитоз у взрослых Adult mastocytosis
	Мастоцитоз кожи Cutaneous mastocytosis	Системный мастоцитоз Systemic mastocytosis
Мутация <i>kit</i> D816V <i>kit</i> D816V mutation	20-30%	> 90%
Повреждение кожи Skin lesions	Всегда присутствует Always present	Присутствует примерно в 2/3 случаев Present in around 2/3
Типичный уровень триптазы (нг/мл) Typical tryptase level (ng/ml)	< 11,4 (нормальный) < 11.4 (normal)	> 20, но может быть нормальным > 20, but may be normal
Типичное течение болезни Typical course of the disease	Разрешение в 3/4 случаев в пубертантном возрасте Resolution in 3/4 around puberty	Хроническое течение Chronic
Симптомы Symptoms	Обычно ограничивается кожей и поддается лечению с помощью ингибиторов медиаторов ТК Typically limited to the skin and manageable by anti-MC mediator treatment	Очень неоднородные, могут быть тяжелыми и трудно поддающимся контролю Very heterogeneous, and may be severe and difficult to control
Внекожные проявления Extracutaneous manifestations	Редко, но могут встречаться гастроинтестинальные симптомы Rare, but GI-symptoms may be encountered	Часто, в том числе остеопороз Frequent, including osteoporosis
Риск анафилаксии Risk for anaphylaxis	Низкий (1-9%) Low (1-9%)	Высокий (35-50%) High (35-50%)
Прогрессирующее / агрессивное заболевание Advanced / aggressive disease	Чрезвычайно редко Exceedingly rare	У 5-10% пациентов 5-10% of patients

следует иметь в виду при развитии у больных анафилаксии с вовлечением двух органов и систем, особенно, после укуса перепончатокрылых насекомых [15].

Семейная триптаземия

Наследственная α -триптаземия — генетическое заболевание, которое возникает в результате увеличения числа копий *TPSAB1*, кодирующего α -триптазу, и характеризуется повышением базального уровня триптазы (> 8 нг/мл). У таких больных в анамнезе отмечаются эпизоды гастроинтестинальных и неврологических нарушений, изменения со стороны соединительной ткани, многие из них сообщают о симптомах, связанных с активацией ТК (таких как хроническая спонтанная крапивница и, реже, аллергическая астма).

Установлено, что 29% людей (до 45% среди белых европейцев) не экспрессируют гены α -триптазы, а 5% имеют аллельные дубликации гена *TPSAB1*, унаследованные по аутосомно-доминантному типу [15]. Трипликации и даже квинтпликации гена встречаются реже и в таких случаях у больных обнаруживают более тяжелое течение заболевания при высокой концентрации триптазы в сыворотке крови [15].

При репликации гена *TPSAB1* у детей и взрослых, напротив, сывороточный уровень триптазы составляет $\geq 8,0$ нг/мл, однако клинические признаки указывают на синдром активации ТК (флешинг, ангионевротический отек, боль в животе, диарея и пищевая непереносимость, гипермобильность суставов, системная реакция на яд

перепончатокрылых, эпизоды гипотензии и вегетативной дисфункции) [15].

У некоторых больных может встречаться аутосомно-доминантное течение α -триптаземии. Клинически это проявляется как вибрационная крапивница на фоне желудочно-кишечной, скелетно-мышечной, вегетативной дисфункций и атопическими заболеваниями. Вибрационную крапивницу (аутосомно-доминантное заболевание) связывают с усилением функциональной мутации в адгезивном G-белковом рецепторе E2, а аутосомно-доминантный ауто-воспалительный синдром при холодовой крапивнице, которая обычно сопровождается зудящей/жгучей сыпью после воздействия холода, объясняют активацией ТК и участием IL-1 [5].

Диагноз «идиопатический синдром активации ТК» ставят в случаях, когда у больного не удается идентифицировать триггеры или мутации генов.

Вторичные нарушения ТК (исключая немедленную IgE-опосредованную гиперчувствительность)

Вторичная дисфункция ТК плохо изучена [15]. Возможно, в дальнейшем такие наруше-

ния ТК будут диагностированы как первичные в виде, например, α -триптаземии и ADGRE2-ассоциированной вибрационной крапивницы.

По последним данным, дегрануляция ТК играет также важную роль в патогенезе гипоксических инсультов у новорожденных и детей, патологии глаз (ретинопатия недоношенных), головного мозга (гипоксическая ишемическая энцефалопатия, легких (бронхо-легочная дисплазия) и кровообращения (синдром внезапной детской смерти) [15].

Таким образом, ТК способны реагировать на различные стимулы, в том числе не связанные с IgE, что подтверждает их важную роль при физиологических и патологических состояниях у человека. Определению уровня триптазы (особенно в динамике) следует уделить больше внимания в практике клиницистов. Трудности в интерпретации результатов возникают в случаях, когда ее концентрация остается в пределах нормы (до 11,4 нг/мл), а клинически, возможно, у пациента имеет место мастоцитоз или синдромы активации ТК.

Список литературы / References

1. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 2, pp. 349-55.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., Bloomfield C.D., Cazzola M., Vardiman J.W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, Vol. 127, no. 20, pp. 2391-2405.
3. Balzar S., Chu H.W., Strand M., Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, Vol. 171, no. 5, pp. 431-439.
4. Bischoff S. Mast cells in gastrointestinal disorders. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, Vol. 778, pp. 139-145.
5. Boyden S.E., Desai A., Cruse G., Young M.L., Bolan H.C., Scott L.M., Eisch A.R., Long R.D., Lee C.C., Satorius C.L., Pakstis A.J., Olivera A., Mullikin J.C., Chouery E., Mégarbané A., Medlej-Hashim M., Kidd K.K., Kastner D.L., Metcalfe D.D., Komarow H.D. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N. Engl. J. Med.*, 2016, Vol. 374, pp. 656-663.
6. Broesby-Olsen S. Mastocytosis: urticaria pigmentosa and mastocytosis in the skin. *Global Atlas of Skin Allergy*, 2019, pp. 177-179.
7. Cruse G., Metcalfe D., Olivera A. Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2014, Vol. 34, no. 2, pp. 219-237.
8. Elishmereni M., Bachelet I., Nissim Ben-Efraim A., Mankuta D. Levi-Schaffer F. Interacting mast cells and eosinophils acquire an enhanced activation state *in vitro*. *Allergy*, 2013, Vol. 68, pp. 171-179.
9. Marshall J., Portales-Cervantes L., Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 17, 4241. doi: 10.3390/ijms20174241.
10. Maurer M., Köberle M., Metz M., Biedermann T. Mast cells: Promoters of health and modulators of disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 144, no. 4S, pp. S1-S3.
11. Metcalfe D.D., Peavy R.D., Gilfillan A.M. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 124, no. 4, pp. 639-646.
12. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, no. 1, CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
13. Theoharides T., Valent P., Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 373, no. 2, pp. 163-172.

14. Weller K., Ohanyan T., Hawro T., Ellrich A., Sussman G., Koplowitz J., Gimenez-Arnau A.M., Peveling-Oberhag A., Staubach P., Metz M., Maurer M. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy*, 2018, Vol. 73, no. 12, pp. 2406-2408.

15. Wilcock A., Bahri R., Bulfone-Paus S., Arkwright P. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy*, 2019, Vol. 74, no. 1, pp. 53-63.

16. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2015, Vol. 2015, pp. 98-105.

Автор:

Мачарадзе Д.Ш. – д.м.н., профессор факультета непрерывного медицинского образования, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Author:

Macharadze D.Sh., PhD, MD (Medicine), Professor, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.12.2020

Принята к печати 10.01.2021

Received 29.12.2020

Accepted 10.01.2021