

СИНДРОМ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК: НОВОЕ МИРОВОЗЗРЕНИЕ

Микрюкова Н.В.¹, Калинина Н.М.^{1,2}

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Синдром активации тучных клеток (САТК) является тяжелым рецидивирующим заболеванием, требующим стационарного лечения, в клинической картине которого присутствуют признаки анафилаксии. В статье представлены диагностические критерии, позволяющие дифференцировать САТК от других тяжелых, имеющих сходную симптоматику состояний, а также обсуждены локальные формы активации тучных клеток.

Консенсусной группой установлены четкие критерии для диагностики САТК. Эти согласованные критерии включают эпизодическое (рецидивирующее) появление типичных системных симптомов, которые вызываются медиаторами тучных клеток и затрагивают как минимум 2 системы органов; увеличение уровня триптазы в сыворотке крови, по крайней мере на 20% по сравнению с индивидуальным исходным уровнем триптазы плюс 2 нг/мл триптазы в течение 3-4 часов после реакции; положительный ответ на препараты, которые либо нацелены на медиаторы тучных клеток, либо на их эффекты.

Классификация САТК носит этиологический характер и подразделяется на первичный (клональный) САТК, вторичный САТК и идиопатический САТК. Первичный САТК определяется клональной экспансией тучных клеток и является системным мастоцитозом. При вторичном САТК нормальные тучные клетки активируются известными триггерами, например IgE. Если ни клональная экспансия, ни триггер активации тучных клеток не могут быть идентифицированы, состояние определяется как идиопатический САТК.

Особый интерес к САТК привлекла новая коронавирусная инфекция COVID-19, было высказано предположение, что тяжелый вариант течения COVID-19 обусловлен скрытым САТК, однако критерии САТК у этих пациентов не воспроизводились. При наличии локальных симптомов, например крапивницы, либо при поражении 1 органа, например изолированные желудочно-кишечные симптомы, и подозрении на активацию тучных клеток в основе патогенеза был введен термин «расстройство активации тучных клеток». Также в статье обсуждены несколько различных медиаторов, которые предлагаются для использования в диагностике САТК.

Адрес для переписки:

Микрюкова Наталья Васильевна
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России
197345, Россия, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54.
Тел.: 8 (812) 702-63-45 (доб. 3331).
E-mail: natalya@mikryukov.info

Address for correspondence:

Natalya V. Mikryukova
A. Nikiforov Russian Center of Emergency
and Radiation Medicine
54 Optikov St
St. Petersburg
197345 Russian Federation
Phone: +7 (812) 702-63-45 (acc. 3331).
E-mail: natalya@mikryukov.info

Образец цитирования:

Н.В. Микрюкова, Н.М. Калинина «Синдром активации
тучных клеток: новое мировоззрение» // Медицинская
иммунология, 2023. Т. 25, № 6. С. 1289-1298.
doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2662

© Микрюкова Н.В., Калинина Н.М., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Mikryukova, N.M. Kalinina "Mast cell activation
syndrome: A new outlook", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 6,
pp. 1289-1298.

doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2662
© Mikryukova N.V., Kalinina N.M., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-MCA-2662

Однако гипердиагностика САТК влечет за собой риск пропустить основную патологию, не связанную с САТК, и требует дифференциальной диагностики с рядом заболеваний. При отсутствии тяжелых приступов (с гипотонией и шоком) вероятность САТК в целом очень низкая. Безусловно, пациенты с мастоцитозом и/или подтвержденной IgE-зависимой аллергией имеют более высокий риск развития САТК, но ключевым диагностическим маркером является связанное с событием повышение триптазы ТК по сравнению с исходным уровнем, измеренное в бессимптомном интервале. Когда повышение уровня триптазы достигает определенного порога (20% от исходного уровня плюс 2 нг/мл), весьма вероятен диагноз «САТК».

Ключевые слова: синдром активации тучных клеток, расстройство активации тучных клеток, тучные клетки, триптаза, системный мастоцитоз, хроническая крапивница

MAST CELL ACTIVATION SYNDROME: A NEW OUTLOOK

Mikryukova N.V.^a, Kalinina N.M.^{a, b}

^a A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Mast Cell Activation Syndrome (MCAS) is a severe relapsing disease requiring inpatient treatment, with clinical pattern including the features of anaphylaxis. The article presents diagnostic criteria aimed for differentiation of MCAS from similar severe conditions as well as discusses local forms of mast cell activation. The consensus group has established distinct criteria for diagnosing MCAS. The agreed criteria include episodic (recurrent) occurrence of typical systemic symptoms caused by release of mast cell mediators and involve, at least, two organs; an increase in serum tryptase level by, at least, 20% over individual baseline tryptase plus 2 ng/mL tryptase during 3–4 hours of the pathological reaction; a positive response to drugs that either target mast cells mediators, or their effects. In principle, the classification of MCAS is based on its etiology being subdivided into primary (clonal) MCAS, secondary MCAS, and idiopathic MCAS. The primary MCAS is determined by clonal expansion of mast cells and is considered systemic mastocytosis. In secondary MCAS, normal mast cells are activated by the known triggers, e.g., IgE. If neither clonal expansion nor a trigger for mast cells activation are identified, the condition is defined as idiopathic MCAS.

The new COVID-19 infection has attracted particular interest in MCAS, since the severe course of COVID-19 was thought to develop due to latent MCAS, but the criteria for MCAS in these patients were not reproduced. In the presence of local symptoms, such as urticaria, or in cases of single-organ involvement, e.g., isolated gastrointestinal symptoms, and suspected mast cell activation being basic to pathogenesis, the term mast cell activation disorder was introduced. Moreover, the article discusses several different mediators that are proposed as markers in the diagnosis of MCAS.

However, over-diagnosis of MCAS entails the risk of missing the underlying pathology, which is not associated with MCAS, and requires differential diagnosis with a number of diseases. In the absence of severe attacks (with hypotension and shock), the likelihood of MCAS is generally very low. Of course, the patients with mastocytosis and/or confirmed IgE-dependent allergy are at higher risk of developing MCAS, but a key diagnostic marker is an event-related increase in mast cells tryptase from baseline determined over the asymptomatic period. The diagnosis of MCAS is highly likely if the tryptase level rises above a certain threshold (20% of baseline plus 2 ng/mL).

Keywords: mast cell activation syndrome, mast cell activation disorder, mast cells, tryptase, systemic mastocytosis, chronic urticaria

В последнее время синдром активации тучных клеток (САТК) становится «популярным» заболеванием. Доктора направляют к аллергологам-иммунологам с подозрением на САТК, пациенты сами находят информацию об этом грозном и очень распространенном, по их мнению, синдроме. Тучные клетки локализуются в слизистой оболочке и соединительной ткани во всех орга-

нах, включая дыхательные пути, располагаясь в местах контакта с внешней средой, в местах проникновения антигена. При их активации происходят нарушения во множестве органов и систем, как представлено в таблице 1.

Тучные клетки (ТК) — это фиксированные в тканях многофункциональные клетки иммунной системы, продуцирующие ряд провоспалитель-

ных и вазоактивных медиаторов и цитокинов, принимающие участие в различных патологических состояниях [12]. Их физиологические функции включают регуляцию вазодилатации, сосудистого гомеостаза, врожденных и адаптивных иммунных реакций, ангиогенеза и детоксикации яда. При активации тучные клетки высвобождают предварительно сформированный гистамин, протеазы (химазы, триптаза и карбоксипептидаза типа А), а затем и провоспалительные цитокины, включая IL-1, IL-6, лейкотриены и TNF [1].

Из секреторных гранул ТК α -триптаза в физиологических условиях высвобождается с постоянной низкой скоростью, что приводит к низкой исходной концентрации этого фермента в сыворотке. Во время анафилактического эпизода перекрестное связывание Fc ϵ RI сопровождается

массивным и быстрым высвобождением медиаторов гранул и ферментов из ТК. Кроме того, во время дегрануляции клеточная поверхность и цитоплазматические мембраны ТК перестраиваются, а медиаторы липидного происхождения продуцируются и секретируются [36].

Было показано, что периваскулярные тучные клетки исследуют кожные кровеносные сосуды, образуя филоподии, проникающие через эндотелиальные промежутки и захватывающие иммуноглобулин Е (IgE) из кровеносных сосудов [9], что также может позволить ТК захватывать другие циркулирующие молекулы. Также ТК может получать IgE от периваскулярно расположенных дендритных клеток с помощью микровезикул [10]. ТК участвуют в системе врожденного иммунитета (защита хозяина от инфекционных

ТАБЛИЦА 1. СИМПТОМЫ САТК СОГЛАСНО ГЛОБАЛЬНОМУ КОНСЕНСУСУ-2 СИНДРОМА САТК [2] С ИЗМЕНЕНИЯМИ

TABLE 1. MCAS SYMPTOMS ACCORDING TO THE GLOBAL CONSENSUS-2 SYNDROME OF MCAS [2] WITH MODIFICATIONS

Органы и системы Organs and systems	Симптомы Symptoms
Конституциональные Constitutional	Утомляемость, лихорадка, озноб, потеря веса, увеличение веса Fatigue, fever, chills, weight loss, weight gain
ЛОР-органы ENT organs	Ринит, синусит, дисосмия / anosmia, шум в ушах, потеря слуха, дисгевзия/агевзия, боль в горле Rhinitis, sinusitis, dysosmia / anosmia, tinnitus, hearing loss, dysgeusia/ageusia, sore throat
Нервная система Nervous system	Головные боли, мигрени, спутанность сознания, тревога, депрессия, бессонница, судороги, синдром беспокойных ног Headaches, migraines, confusion, anxiety, depression, insomnia, seizures, restless leg syndrome
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Боль в груди, сердцебиение, гипотония, ортостатическая гипотензия, лабильность артериального давления и частоты сердечных сокращений Chest pain, palpitations, hypotension, orthostatic hypotension, lability of blood pressure and heart rate
Дыхательная система Respiratory system	Кашель, одышка, явления бронхоспазма Cough, shortness of breath, bronchospasm
Урогенитальная система Urogenital system	Частота, срочность, дизурия, тазовая боль Frequency, urgency, dysuria, pelvic pain
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Изжога, дисфагия, комок, боль в груди, диспепсия, тошнота, рвота, вздутие живота, пищевая непереносимость, боль в животе, диарея, запор, повышение трансаминаз, гепатомегалия Heartburn, dysphagia, lump, chest pain, dyspepsia, nausea, vomiting, bloating, food intolerance, abdominal pain, diarrhea, constipation, increased transaminases, hepatomegaly
Слюнные железы Salivary glands	Припухлость Swelling
Лимфатическая система Lymphatic system	Лимфаденопатия Lymphadenopathy
Кожа Skin	Приливы, зуд, крапивница, гемангиомы, узелки, сыпь, алопеция Hot flashes, pruritus, urticaria, hemangiomas, nodules, rash, alopecia
Опорно-двигательная система Musculoskeletal system	Миалгии, артралгии, гипермобильность суставов Myalgia, arthralgia, joint hypermobility

патогенов, нейтрализация токсинов) и в адаптивном иммунном ответе [31], презентирова antigen и в регуляции ответов Т-клеток даже в отсутствие презентации антигена [21]. Mukai К. и соавт. показали роль ТК в аутоиммунитете и воспалении [19].

Термин «синдром активации тучных клеток» описывает состояние, которое, по данным Академии аллергии, астмы и иммунологии США (AAAAI), «проявляется спонтанными эпизодическими признаками и симптомами системной анафилаксии, одновременно поражающей как минимум две системы органов и возникающей в результате секреции медиаторов тучных клеток» [39].

Консенсусная группа Европы и США установила четкие критерии консенсуса для диагностики САТК. Эти согласованные критерии приняты научной общественностью и включают:

1. Эпизодическое (рецидивирующее) появление типичных системных симптомов, которые вызываются медиаторами ТК и затрагивают как минимум 2 системы органов;

2. Увеличение медиаторов тучных клеток, предпочтительно уровня триптазы в сыворотке крови, которое рассчитывается по формуле: повышение на 20% по сравнению с индивидуальным исходным уровнем плюс 2 нг/мл триптазы, полученное в течение 3-4 часов после реакции;

3. Существенный ответ на препараты, которые либо нацелены на медиаторы, происходящие из ТК, либо на их эффекты (например, блокаторы гистаминовых рецепторов) и/или подавляют активацию ТК [34].

Таким образом, прежде чем мы диагностируем САТК, необходимо дождаться результата определения уровня триптазы в сыворотке и ответа на немедленную терапию. Поэтому сначала устанавливается непосредственный диагноз «анафилаксия», и только последующая оценка используемых лабораторных показателей подтвердит (или не подтвердит) САТК. Однако ключевым и первым критерием являются тяжелые, рецидивирующие симптомы анафилаксии.

Когда диагноз «САТК» установлен, следующим важным шагом является определение этиологии и классификация САТК.

Классификация САТК носит этиологический характер и подразделяется на первичный (клональный) САТК, вторичный САТК и идиопатический САТК.

Первичный САТК определяется клональной экспансией ТК и обусловлен существующими мутациями в гене КИТ, кодирующем рецептор фактора роста ТК. Мутация D816V и/или аберрантная экспрессия CD25 на СК, т. е. системный мастоцитоз (СМ) или моноклональный САТК.

При вторичном САТК нормальные ТК активируются известными триггерами, например, IgE. Если ни клональная экспансия, ни триггер аберрантной активации ТК не могут быть идентифицированы, состояние определяется как идиопатический САТК [30].

Диагностика СМ выполняется либо с помощью анализа мутаций КИТ (в настоящее время в значительной степени ограничивается поиском с помощью полимеразной цепной реакции мутаций кодона 816, почти всегда присутствующих при мастоцитозе, но редко обнаруживаемых при САТК), либо с помощью проточной цитометрии для коэкспрессии на поверхности ТК CD117 (внеклеточный домен трансмембранной тирозинкиназы КИТ, доминирующий регуляторный элемент ТК) вместе с CD25 (α-цепь рецептора IL-2, преимущественно экспрессируемая Т-клетками) и/или CD2 (обычно молекула поверхностной адгезии) ограничивается Т-/NK-лимфоцитами) [4].

У пациентов с вторичным САТК тучные клетки обычно присутствуют в тканях в нормальных количествах или могут быть увеличены (реактивная гиперплазия тучных клеток) в ответ на воспалительную среду. Иницирующий триггер для активации тучных клеток может быть опосредован IgE (пища, лекарство, яд перепончатокрылых или ингалянт) и может быть идентифицирован при обследовании на аллергию. Триггеры активации тучных клеток, не опосредованные IgE, включают лекарственные препараты, физические стимулы, в том числе физические упражнения, стресс, острые или хронические инфекции, яды или другое воспалительное или неопластическое заболевание. Через MAS рецептор-X2, связанный с G-белком (MRGPRX2) тучные клетки способны обнаруживать и реагировать на различные триггеры, включая Substance P (SP), лекарства и компоненты яда. Тучные клетки также имеют рецепторы распознавания образов, рецепторы комплемента и рецепторы IgG, которые могут действовать как сенсоры окружающего воспаления. У некоторых пациентов, несмотря на тщательное обследование, четкая причина эпизодов активации тучных клеток не обнаруживается.

В некоторых из этих случаев СМ диагностируют при последующем наблюдении или выявляют при повторных исследованиях.

Таким образом, большинство пациентов, у которых диагностирован вторичный САТК, страдают от лежащей в основе IgE-зависимой аллергии. Однако в некоторых случаях присутствует IgE-независимая аллергия или подозреваемая, но не подтвержденная аллергия (отсутствие аллергена и/или специфический IgE к аллергенам). В редких случаях выявляют аутоиммунное заболева-

ние, хроническую инфекцию, неопластические или преднеопластические заболевания. Когда основное заболевание не обнаруживается, ставится диагноз «идиопатический САТК».

Пациент может страдать как первичным, так и вторичным САТК, что представляет собой ситуацию высокого риска. Например, у некоторых пациентов может быть СМ, а также аллергия на пчелиный или осиный яд. Такие пациенты нуждаются в специфической терапии. В частности, помимо лечения препаратами антимедиаторного типа, этим больным часто требуется специфическая (пожизненная) иммунотерапия или лечение омализумабом [8].

Еще раз рассмотрим этапы диагностики САТК: большинство пациентов с САТК страдают от повторяющихся эпизодов тяжелой гипотензии (анафилаксии). Пациентам с множественной непереносимостью химических веществ и окружающей среды или множественной пищевой непереносимостью не следует ставить диагноз «САТК». Во всех случаях следует проводить детальное обследование. При таком обследовании могут быть выявлены поражения кожи, типичные для мастоцитоза, генерализованная сыпь или признаки атопического дерматита.

Далее врач определяет, является ли реакция системной и затрагивает ли 2 или более системы органов, является ли симптоматика эпизодической и рецидивирующей и могут ли эти эпизоды быть связаны с ТК и медиаторами, происходящими из ТК. Последнее имеет большое значение и требует измерения исходного уровня и связанного с событием уровня специфических для ТК медиаторов, таких как триптаза в сыворотке крови. Когда во время приступа уровень триптазы существенно повышается, реакцию можно рассматривать как связанную с САТК.

На следующем этапе диагноз «САТК» может быть подтвержден путем демонстрации улучшения симптомов (и профилактического эффекта) препаратов, направленных против ТК или эффектов, вызванных медиаторами ТК, например, вызванных гистамином симптомов с использованием блокаторов гистаминовых рецепторов.

Наконец, после подтверждения наличия САТК следует определить основную этиологию. Как упоминалось ранее, пациенты с САТК могут страдать от IgE-зависимой аллергии и/или скрытого мастоцитоза. Кроме того, эти пациенты могут страдать от интоксикаций, пищевой непереносимости или аутоиммунного заболевания. Если триггер САТК не обнаружен, врач устанавливает диагноз «идиопатический САТК».

Во многих случаях выявляются типичные для САТК признаки и симптомы, но критерии консенсуса не позволяют диагностировать САТК.

Эти пациенты с тяжелыми симптомами анафилаксии, но не реагирующие на медиаторно-направленные препараты или не обнаруживающие диагностически значимого повышения уровня триптазы. У других пациентов уровни триптазы увеличиваются незначительно. У этих пациентов целесообразно измерить другие медиаторы, такие как гистамин, PGD2 или LTE4.

Существует ряд различных состояний, при которых базальный уровень триптазы в сыворотке крови немного повышен. Такое повышение не обязательно связано с повышенным риском развития САТК. Скорее, повышенный базальный уровень триптазы может быть обнаружен у здоровых людей, у тех, у кого есть семейная гипертриптаземия, у пациентов с бессимптомным СМ и у тех, кто страдает клональным миелоидным новообразованием, не принадлежащим к линии ТК, таким как миелоидный лейкоз. Кроме того, слегка повышенный базальный уровень триптазы выявляется у пациентов с терминальной стадией болезни почек и у тех, кто страдает хронической глистной инвазией.

У пациентов с семейной гипертриптаземией недавно были идентифицированы увеличение числа копий гена TPSAB1, кодирующего α -триптазу [16, 23].

Особый интерес к САТК привлекла новая коронавирусная инфекция COVID-19. Некоторые авторы предполагают, что тяжелый вариант течения COVID-19 обусловлен скрытым САТК [3]. ТК активируются коронавирусом SARS-CoV-2, вызывающим инфекцию COVID-19, что приводит к высвобождению различных медиаторов, таких как биогенные амины (например, гистамин), протеазы (например, триптаза и химаза), цитокины (например, IL-33, IL-6 и TNF), эйкозаноиды (например, простагландины и лейкотриены), гепарин и факторы роста, некоторые из которых, как все чаще считается, играют ключевую роль в развитии гипервоспаления при тяжелом течении заболевания COVID-19 [14, 33].

Кроме активации ТК патоген-ассоциированными молекулярными паттернами посредством активации Toll-подобных рецепторов, ТК экспрессируют ренин-ангиотензиновую систему, эктопротеазу, превращающую ангиотензин-превращающий фермент 2, необходимый для связывания SARS-CoV-2, что приводит к селективной секреции провоспалительных медиаторов без высвобождения гистамина или триптазы. ТК могут синергетически стимулироваться SP и IL-33 для высвобождения больших количеств VEGF или TNF снова без секреции гистамина или триптазы [25].

Неврологическая симптоматика часто встречается как при САТК, так и при болезни

COVID-19, и хотя считается, что острые и подострые неврологические заболевания при заболевании COVID-19 в основном связаны с коагуляцией, вызванной воспалением, авторы предполагают, что хронические нейропсихиатрические симптомы могут быть в большей степени связаны с обострением (и, вероятно, ранее существовавшим) САТК [3]. Однако действительно ранее существовавший неврологический критерий САТК был изменен [34, 35] путем исключения неврологических симптомов и акцентирования внимания на уровне триптазы в сыворотке крови. Однако исследования симптомов мастоцитоза показали, что более 90% пациентов сообщали о «тумане в голове» [29] как о своей основной жалобе и о «стрессе» как о ключевом триггере [22]. В дополнение к уже обсуждавшимся потенциальным триггерам следует включить эффекты плесени и микотоксинов при невропсихических заболеваниях [20, 26]. Например, дрожжи стимулируют тучные клетки к секреции IL-6 и TNF без дегрануляции [30].

Таким образом, существует когорта пациентов, которые не имеют идентифицируемых причин, не имеют аллерген-специфических IgE и не обнаруживаются клональные тучные клетки на основании мутации D816V KIT. Более низкий порог стимуляции или даже «нормальная» секреция медиаторов тучных клеток, но с аномальной реакцией окружающих тканей (например, дефицит катаболических ферментов, таких как диаминооксидаза и гистамин-N-метилтрансфераза). Более того, нестабильные тучные клетки могут сохранять «метаболическую память» о прошлых триггерах, что побуждает их реагировать быстрее и активнее на воздействие тех же или других триггеров, даже если исходный триггер может больше не присутствовать. Одним из таких примеров может быть способность стресса через кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) активировать тучные клетки для действия IgE или нейротензина (NT) [30].

Базофилы могут участвовать в аллергических и других воспалительных процессах так же, как и ТК. Однако не все аллергические эпизоды обязательно затрагивают оба вида клеток, даже если реакция тяжелая и системная. Более того, некоторые медиаторы, вызывающие клинически значимые реакции, в первую очередь синтезируются и высвобождаются тканевыми ТК. Способность ТК и базофилов секретировать медиаторы анафилаксии в ответ на специфический антиген, зависит от нескольких факторов, включая основное состояние (заболевание), количество и тип задействованных рецепторов. На тяжесть результирующей реакции также влияет количество ТК (и базофилов), вовлеченных в событие, природа и количество IgE-реактивных аллергенов, коли-

чество IgE, наличие сопутствующих заболеваний, другие состояния пациента. сопутствующие факторы (алкоголь, никотин, наркотики), тип и количество коактивирующих цитокинов и хемокинов, а также реактивность систем органов на эти медиаторы. Активация ТК может произойти при ряде физиологических и патологических состояний. IgE-опосредованная аллергическая реакция в крайних случаях может привести к системной анафилаксии и может развиваться, когда число ТК велико, когда ТК находятся в «гиперактивированном» состоянии и когда сопутствующие заболевания делают пациента менее толерантным к событиям активации ТК. За последние 50 лет клинические симптомы, возникающие в результате активации ТК, в основном описывались в контексте аллергических заболеваний. Однако в последнее время активацию ТК также рассматривают в контексте патологии ТК [35].

Активация ТК обычно определяется высвобождением медиаторов, и, в случае САТК, мы фокусируемся на повышении уровня триптазы в сыворотке. Однако уровни триптазы в сыворотке могут вводить в заблуждение, поскольку тучные клетки могут секретировать многие медиаторы, особенно цитокины и хемокины, без триптазы [24]. Сообщалось о повышении уровня SP в сыворотке пациентов со СМ [17]. Было показано, что при отсутствии какого-либо воспалительного заболевания сывороточный IL-6 коррелирует с тяжестью заболевания и прогнозом при СМ. Таким образом, несмотря на то, что триптаза специфична для тучных клеток и используется для диагностики СМ, у пациентов, не имеющих высоких показателей триптазы, по мнению Theoharides T.C., требуется измерение других медиаторов тучных клеток в сыворотке, особенно IL-6 и IL-31, метаболитов PGD2 и LTE4 при отсутствии каких-либо других воспалительных заболеваний [30].

Таким образом, идентификация других медиаторов тучных клеток, которые могут быть использованы при диагностике САТК, является областью активных исследований, и пока нельзя убедительно говорить, что показатели SP, IL-1 β , IL-6, IL-31, TNF или VEGF являются «достаточно» специфичными для ТК, чтобы достоверно диагностировать САТК. Возможно, что некоторые медиаторы ТК, хотя и обладают недостаточной специфичностью для диагностических целей, тем не менее суммарно могут полезными для мониторинга терапевтической эффективности, по крайней мере у части пациентов с САТК.

Также были предложены лабораторные обследования для оценки активации ТК и базофилов. Надежные параметры активации базофилов и ТК включают анализ уровней CD63 и/или CD203c

на клеточной поверхности. Оба белка (антигены) увеличиваются на поверхности сшитых FcεR ТК и базофилов. Однако в то время как базофилы легко могут быть использованы для исследований, ТК не доступны без биопсии. Кроме того, многие поверхностные антигены, связанные с активацией, включая CD63 и CD203c, активируются на опухолевых покоящихся тучных клетках при СМ. Таким образом, типирование ТК рекомендуется для диагностики или исключения СМ у пациентов с САТК [37].

Существуют примеры синергетического действия различных триггеров. Некоторыми авторами сообщалось, что комбинация CRH и NT оказывает синергетическое действие в стимуляции секреции VEGF без триптазы, а NT и SP увеличивают экспрессию CRHR-1 на тучных клетках человека [5, 6, 11]. Более того, SP увеличивает экспрессию рецептора IL-33 ST2, а IL-33 увеличивает экспрессию рецептора NK-1 на тучных клетках человека [24].

Многими авторами обсуждается влияние SP на дегрануляцию ТК и базофилов и способность действовать как сенсибилизатор ТК, усиливая их чувствительность к различным триггерам. Также и в нашем исследовании изучалась роль SP в патогенезе хронической крапивницы (ХК), оценка взаимосвязи SP с триггерами крапивницы, наследственностью, сопутствующей патологией. Было выявлено статистически достоверно значимое повышение SP при сопутствующих аутоиммунном тиреоидите, урогенитальной патологии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, пищевой, лекарственной непереносимости и в группе пациентов, описывающих стресс, как триггер обострения ХК ($p < 0,05$).

И наконец, в 2022 году Valent P. и соавт. предложили глобальную классификацию нарушений активации ТК, где разобрали тактику ведения пациентов, у которых активация ТК подозревалась, но не соответствовала критериям САТК. Был предложен термин «расстройство активации тучных клеток» (РАТК). У таких пациентов могут быть локальные симптомы, например крапивница. У других пациентов симптомы могут быть легкими и поражать только 1 орган или быть нетипичными для САТК. Например, изолированные желудочно-кишечные симптомы (спазмы, диарея, запор, пищевая непереносимость), изолированные кожные симптомы (приливы, зуд, отек, не уртикарная сыпь) или изолированные неврологические или психические симптомы (головная боль, утомляемость, туман в голове, депрессия, судороги, очаговые неврологические симптомы, психоз). В большинстве таких случаев уровни триптазы в сыворотке и других медиаторов, происходящих из ТК, существенно не

увеличиваются (диагностическое увеличение по сравнению с исходным уровнем индивидуума не достигается) во время симптоматического события [38]. Тщательным образом требуется проводить дифференциальную диагностику с кожными заболеваниями, проявляющимися крапивницей, желудочно-кишечными расстройствами, непереносимостью или отвращением к пище, хроническими воспалительными (ревматологическими) заболеваниями, острыми или хроническими инфекциями, эндокринологическими заболеваниями, заболеваниями суставов, интоксикациями, неврологическими заболеваниями, отравлениями, побочными эффектами лекарств, психологическими и психическими состояниями и многим другим. Гипердиагностика САТК влечет за собой риск наличия основного заболевания, не связанного с САТК, и задержку в установлении этого диагноза [2].

Данное утверждение подтверждает исследование Buttgereit T. и соавт. в 2021 г.: только у 2 из 100 пациентов, направленных с подозрением на идиопатический САТК, диагноз мог быть подтвержден в соответствии с тремя определяющими критериями [7].

Заключение

Как упоминалось ранее, увеличивается число пациентов, считающих, что их симптомы связаны с активацией ТК и САТК. Однако наиболее вероятно, что они страдают от других (часто невыявленных) проблем или состояний или страдают от менее тяжелой формы активации ТК. Valent P. и соавт. в 2019 г. предложили ответить на следующие вопросы для повышения вероятности САТК:

1. Повторяются ли симптомы в виде тяжелых приступов, требующих немедленного медицинского вмешательства и/или госпитализации?
2. Приводили ли симптомы к анафилактическому шоку, требующему госпитализации?
3. Измерялся ли уровень триптазы в сыворотке крови до, во время и после приступов?
4. Улучшились ли симптомы при непрерывном лечении антигистаминными препаратами?
5. Уменьшилась ли частота тяжелых приступов после приема стероидов или антигистаминных препаратов?
6. Диагностирована ли IgE-зависимая аллергия?
7. Прекратились или уменьшились ли мои приступы после начала приема омализумаба?

Если на большинство этих вопросов ответить «да», вероятность САТК довольно высока. Если на большинство этих вопросов ответить «нет», САТК очень маловероятно или можно практически исключить. При отсутствии тяжелых присту-

пов (с гипотонией и шоком) вероятность САТК в целом очень низкая [32].

Пациенты с мастоцитозом и/или подтвержденной IgE-зависимой аллергией имеют более высокий риск развития САТК. Однако САТК не следует устанавливать как диагноз исключения и только на основании симптомов. САТК — это четко определенное редкое заболевание, которое чаще всего возникает у пациентов с IgE-зависимой аллергией и/или СМ, но редко может возникать и на фоне других состояний. В некоторых случаях основное заболевание не обнаруживается, что приводит к диагнозу «идиопатический САТК». Ключевым диагностическим

маркером является связанное с событием повышение триптазы по сравнению с исходным уровнем индивидуума, измеренное в бессимптомном интервале. Когда повышение уровня триптазы достигает определенного порога (20% от исходного уровня плюс 2 нг/мл), весьма вероятен диагноз «САТК» [32].

Однако данные некоторых исследований, в том числе и нашего, показывают необходимость дальнейшего изучения медиаторов ТК, например SP для использования в диагностике как локальных форм ТК (ХК), так и такого тяжелого заболевания как САТК.

Список литературы / References

1. Мачарадзе Д.Ш. Тучные клетки и триптаза. Современные представления // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1271-1284. [Macharadze D.S. Mast cells and tryptase. Modern aspects. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1271-1284. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-MCA-2193.
2. Afrin L.B., Ackerley M.B., Bluestein L.S., Brewer J.H., Brook J.B., Buchanan A.D., Cuni J.R., Davey W.P., Dempsey T.T., Dorff S.R., Dubravec M.S., Guggenheim A.G., Hindman K.J., Hoffman B., Kaufman D.L., Kratzer S.J., Lee T.M., Marantz M.S., Maxwell A.J., McCann K.K., McKee D.L., Menk Otto L., Pace L.A., Perkins D.D., Radovsky L., Raleigh M.S., Rapaport S.A., Reinhold E.J., Renneker M.L., Robinson W.A., Roland A.M., Rosenbloom E.S., Rowe P.C., Ruhoy I.S., Saperstein D.S., Schlosser D.A., Schofield J.R., Settle J.E., Weinstock L.B., Wengenroth M., Westaway M., Xi S.C., Molderings G.J. Diagnosis of mast cell activation syndrome: A global “consensus-2.” *Diagnosis (Berl.)*, 2021, Vol. 8, no. 2, pp. 137-152.
3. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 100, no. 11, pp. 327-332.
4. Altmüller J., Haenisch B., Kawalia A. Mutational profiling in the peripheral blood leukocytes of patients with systemic mast cell activation syndrome using next-generation sequencing. *Immunogenetics*, 2017, Vol. 69, no. 6, pp. 359-369.
5. Asadi S., Alysandratos K.D., Angelidou A., Miniati A., Sismanopoulos N., Vasiadi M., Zhang B., Kalogeromitros D., Theoharides T.C. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2012, Vol. 132, no. 2, pp. 324-329.
6. Asadi S., Theoharides T.C.. Corticotropin-releasing hormone and extracellular mitochondria augment IgE-stimulated human mast-cell vascular endothelial growth factor release, which is inhibited by luteolin. *J. Neuroinflamm.*, 2012, Vol. 9, no. 4, 85. doi: 10.1186/1742-2094-9-85.
7. Buttgerit T., Gu S., Carneiro-Leão L., Gutsche A., Maurer M., Siebenhaar F. Idiopathic mast cell activation syndrome is more often suspected than diagnosed-A prospective real-life study. *Allergy*, 2022, Vol. 77, no. 9, pp. 2794-2802.
8. Castells M., Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long-term management. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, Vol. 7, no. 4, pp. 1097-1106.
9. Cheng L.E., Hartmann K., Roers A., Krummel M.F., Locksley R.M. Perivascular mast cells dynamically probe cutaneous blood vessels to capture immunoglobulin E. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 1, pp. 166-175.
10. Choi H.W., Suwanpradit J., Kim I.H., Staats H.F., Haniffa M., MacLeod A.S., Abraham S.N. Perivascular dendritic cells elicit anaphylaxis by relaying allergens to mast cells via microvesicles. *Science*, 2018, Vol. 362, no. 9, 6415. doi: 10.1126/science.aao0666.
11. Donelan J., Boucher W., Papadopoulou N., Lytinas M., Papaliodis D., Dobner P., Theoharides T.C. Corticotropin-releasing hormone induces skin vascular permeability through a neurotensin-dependent process. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 2006, Vol. 103, no. 20, pp. 7759-7764.
12. Galli S.J. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am. J. Pathol.*, 2016, Vol. 186, no. 2, pp. 212-224.
13. Jackson C.W., Pratt C.M., Rupprecht C.P., Pattanaik D., Krishnaswamy G. Mastocytosis and mast cell activation disorders: clearing the air. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 20, 11270. doi: 10.3390/ijms222011270.

14. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E., Raikwar S.P., Thangavel R., Khan A., Zaheer S.A., Iyer S.S., Burton C., James D., Zaheer A. COVID-19, Mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*, 2020, Vol. 26, no. 5-6, pp. 402-414.
15. Kritas S.K., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020, Vol. 34, no. 1, pp. 9-14.
16. Lyons J.J. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2018, Vol. 38, no. 3, pp. 483-495.
17. Maintz L., Wardelmann E., Walgenbach K., Fimmers R., Bieber T., Raap U., Novak N. Neuropeptide blood levels correlate with mast cell load in patients with mastocytosis. *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 7, pp. 862-869.
18. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, Vol. 359, no. 10229, pp. 1033-1034.
19. Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol. Rev.*, 2018, Vol. 282, no. 1, pp. 121-150.
20. Ratnaseelan A.M., Tsilioni I., Theoharides T.C. Effects of mycotoxins on neuropsychiatric symptoms and immune processes. *Clin. Ther.*, 2018, Vol. 40, no. 6, pp. 903-917.
21. Rodriguez Cetina B.H., Heinbokel T., Uehara H., Camacho V., Minami K., Nian Y., Koduru S., El Fatimy R., Ghiran I., Trachtenberg A.J., de la Fuente M.A., Azuma H., Akbari O., Tullius S.G., Vasudevan A., Elkhail A. Mast cells regulate CD4(+) T-cell differentiation in the absence of antigen presentation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 142, no. 6, pp. 1894-1908.
22. Russell N., Jennings S., Jennings B., Jennings B., Slee V., Sterling L., Castells M., Valent P., Akin C. The mastocytosis society survey on mast cell disorders: part 2-patient clinical experiences and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2018, Vol. 7, no. 4, pp. 1157-1165.
23. Sabato V., Chovanec J., Faber M., Milner J.D., Ebo D., Lyons J.J. First identification of an inherited TPSAB1 quintuplication in a patient with clonal mast cell disease. *J. Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 38, no. 4, pp. 457-459.
24. Taracanova A., Tsilioni I., Conti P., Norwitz E.R., Leeman S.E., Theoharides T.C. Substance P and IL-33 administered together stimulate a marked secretion of IL-1beta from human mast cells, inhibited by methoxyluteolin. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 2018, Vol. 115, no. 40, pp. 9381-9390.
25. Theoharides T.C. Covid-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors.*, 2020, Vol. 46, no. 3, pp. 306-308.
26. Theoharides T.C. Mold and Immunity. *Clin. Ther.*, 2018, Vol. 40, no. 6, pp. 882-884.
27. Theoharides T.C. Neuroendocrinology of mast cells: challenges and controversies. *Exp. Dermatol.*, 2017, Vol. 26, no. 9, pp. 751-759.
28. Theoharides T.C. Potential association of mast cells with coronavirus disease 2019. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2021, Vol. 126, no. 3, pp. 217-218.
29. Theoharides T.C., Stewart J.M., Hatziaelaki E., Kolaitis G. Brain "fog" inflammation and obesity: key aspects of 2 neuropsychiatric disorders improved by luteolin. *Front. Neurosci.*, 2015, Vol. 9, 225. doi: 10.3389/fnins.2015.00225.
30. Theoharides T.C., Tsilioni I., Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 15, no. 6, pp. 639-656.
31. Toniato E., Frydas I., Robuffo I., Ronconi G., Caraffa A.I., Kritas S.K., Conti P. Activation and inhibition of adaptive immune response mediated by mast cells. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2017, Vol. 31, no. 3, pp. 543-548.
32. Valent P., Akin C. Doctor, I Think I Am Suffering from MCAS: Differential Diagnosis and Separating Facts from Fiction. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, Vol. 7, no. 4, pp. 1109-1114.
33. Valent P., Akin C., Bonadonna P. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: expert opinions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 146, no. 2, pp. 300-306.
34. Valent P., Akin C., Bonadonna P., Hartmann K., Broesby-Olsen S., Brockow K., Butterfield J.H., Reiter A., Gotlib J., Castells M., Milner J.D., Carter M.C., Komarow H., Radia D., Pardanani A., Sotlar K., Triggiani M., Horny H.P., Arock M., Schwartz L.B., Metcalfe D.D. Mast cell activation syndrome: importance of consensus criteria and call for research. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 142, no. 3, pp. 1008-1010.
35. Valent P., Akin C., Bonadonna P., Hartmann K., Brockow K., Nidoszytko M., Nidoszytko B., Siebenhaar F., Sperr W.R., Oude Elberink J.N.G., Butterfield J.H., Alvarez-Twose I., Sotlar K., Reiter A., Kluin-Nelemans H.C., Hermine O., Gotlib J., Broesby-Olsen S., Orfao A., Horny H.P., Triggiani M., Arock M., Schwartz L.B., Metcalfe D.D. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, Vol. 7, no. 4, pp. 1125-1133.
36. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G., Reiter A., Hermine O., Sotlar K., Sperr W.R., Escribano L., George T.I., Kluin-Nelemans H.C., Ustun C., Triggiani M., Brockow K., Gotlib J., Orfao A., Kovanen P.T., Hadzijušufovic E., Sadovnik I., Horny H.P., Arock M., Schwartz L.B., Austen K.F., Metcalfe D.D., Galli S.J. Mast

cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: from Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics*, 2020, Vol. 10, no. 23, pp. 10743-10768.

37. Valent P., Akin C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*, 2017, Vol. 129, no. 11, pp. 1420-1427.

38. Valent P., Hartmann K., Bonadonna P., Gülen T., Brockow K., Alvarez-Twose I., Hermine O., Niedoszytko M., Carter M.C., Hoermann G., Butterfield J.H., Lyons J.J., Sperr W.R., Greiner G., Sotlar K., Kluin-Nelemans H.C., Schwaab J., Lange M., George T.I., Siebenhaar F., Broesby-Olsen S., Jawhar M., Nadoszytko B., Castells M., Orfao A., Gotlib J., Reiter A., Horny H.P., Triggiani M., Arock M., Metcalfe D.D., Akin C. Global Classification of Mast Cell Activation Disorders: An ICD-10-CM-Adjusted Proposal of the ECNM-AIM Consortium. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2022, Vol. 10, no. 8, pp. 1941-1950.

39. Weiler C.R., Austen K.F., Akin C., Barkoff M.S., Bernstein J.A., Bonadonna P., Butterfield J.H., Carter M., Fox C.C., Maitland A., Pongdee T., Mustafa S.S., Ravi A., Tobin M.C., Vliagoftis H., Schwartz L.B. AAAAI mast cell disorders committee work group report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 144, no. 4, pp. 883-896.

Авторы:

Микрюкова Н.В. — заведующая отделением профилактики и экспертизы профессиональной пригодности поликлиники ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Калинина Н.М. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Mikryukova N.V., Head, Outpatient Department of Prevention and Expertise of Professional Suitability, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Kalinina N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Laboratory Diagnostics, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 05.03.2023
Отправлена на доработку 10.03.2023
Принята к печати 12.03.2023

Received 05.03.2023
Revision received 10.03.2023
Accepted 12.03.2023