

СИНДРОМ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК: НОВОЕ МИРОВОЗЗРЕНИЕ

Микрюкова Н. В.,¹
Калинина Н. М.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им.А.М.Никифорова» МЧС России.

² «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им.А.М.Никифорова» МЧС России диагностики, профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.И.П.Павлова» Минздрава России.

MAST CELL ACTIVATION SYNDROME: A NEW WORLD VIEW

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

^a Federal State Establishment «Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», of the EMERCOM of the Russian Federation.

^b Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, 4/2 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia, Professor of immunology, St. Petersburg Pavlov State Medical University, Ministry of health of Russia.

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.

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: САТК, Синдром активации тучных клеток, Расстройство активации тучных клеток, Тучные клетки, Триптаза, Системный мастоцитоз, Хроническая крапивница.

Abstract. Mast Cell Activation Syndrome (MCAS) is a severe relapsing disease requiring inpatient treatment, the clinical picture of which contains signs of anaphylaxis. The article presents diagnostic criteria to differentiate MCAS from other severe conditions with similar symptoms, as well as discusses local forms of mast cell activation.

The consensus group established clear criteria for diagnosing MCAS. These agreed-upon criteria include episodic (recurrent) occurrence of typical systemic symptoms that are caused by mast cells mediators and involve at least 2 organ systems; an increase in serum tryptase level of at least 20% over individual baseline tryptase plus 2 ng/ml tryptase within 3-4 hours of the reaction; a positive response to drugs that either target mast cells mediators or their effects.

The classification of MCAS is etiological in nature, and is subdivided into primary (clonal) MCAS, secondary MCAS, and idiopathic MCAS. Primary MCAS is determined by clonal expansion of mast cells and is systemic mastocytosis. In secondary MCAS, normal mast cells are activated by known triggers, such as via IgE. If neither clonal expansion nor a trigger for mast cells activation can be identified, the condition is defined as idiopathic MCAS.

The new coronavirus infection Covid-19 has attracted particular interest in MCAS, it has been suggested that the severe course of Covid-19 is 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 the presence of 1 organ involvement, such as isolated gastrointestinal symptoms, and suspicion of mast cells activation as the basis of pathogenesis, the term mast cells activation disorder was introduced. Also, the article discusses several different mediators that are proposed for use in the diagnosis of MCAS.

However, overdiagnosis 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. Certainly, 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, measured in the asymptomatic interval. When the tryptase level rises above a certain threshold (20% of baseline plus 2 ng/mL), a diagnosis of MCAS is highly likely.

Key words: MCAS, Mast cell activation syndrome, Mast cell activation disorder, Mast cells, Tryptase, Systemic mastocytosis, Chronic urticaria

1 **Введение.**

2 Последнее время Синдром активации тучных клеток (САТК) становится
3 «популярным» заболеванием. Доктора направляют к аллергологам-
4 иммунологам с подозрением на САТК, пациенты сами находят информацию
5 об этом грозном и очень распространенном, по их мнению, синдроме. Тучные
6 клетки локализуются в слизистой оболочке и соединительной ткани во всех
7 органах, включая дыхательные пути, располагаясь в местах контакта с
8 внешней средой, в местах проникновения антигена. При их активации
9 происходят нарушения во множестве органов и систем, как представлено в
10 таблице.

11 Тучные клетки (ТК) – это фиксированные в тканях
12 многофункциональные клетки иммунной системы, продуцирующие ряд
13 провоспалительных и вазоактивных медиаторов и цитокинов, принимающие
14 участие в различных патологических состояниях.[12] Их физиологические
15 функции включают регуляцию вазодилатации, сосудистого гомеостаза,
16 врожденных и адаптивных иммунных реакций, ангиогенеза и детоксикации
17 яда. При активации тучные клетки высвобождают предварительно
18 сформированный гистамин, протеазы (химаза, триптаза и карбоксипептидаза
19 типа А), а затем и провоспалительные цитокины, включая IL-1, IL-6,
20 лейкотриены и TNF [1].

21 Из секреторных гранул ТК альфа-триптаза в физиологических условиях
22 высвобождается с постоянной низкой скоростью, что приводит к низкой
23 исходной концентрации этого фермента в сыворотке. Во время
24 анафилактического эпизода перекрестное связывание FcεRI сопровождается
25 массивным и быстрым высвобождением медиаторов гранул и ферментов из
26 ТК. Кроме того, во время дегрануляции клеточная поверхность и
27 цитоплазматические мембраны ТК перестраиваются, а медиаторы липидного
28 происхождения продуцируются и секретируются. [36]

29 Было показано, что периваскулярные тучные клетки исследуют кожные
30 кровеносные сосуды, образуя филоподии, проникающие через
31 эндотелиальные промежутки и захватывающие иммуноглобулин E (IgE) из
32 кровеносных сосудов [9], что также может позволить ТК захватывать другие
33 циркулирующие молекулы. Также ТК может получать IgE от периваскулярно
34 расположенных дендритных клеток с помощью микровезикул [10]. ТК
35 участвуют в системе врожденного иммунитета (защита хозяина от
36 инфекционных патогенов, нейтрализация токсинов) и в адаптивном иммунном
37 ответе [31] презентуя антиген и в регуляции ответов Т-клеток даже в
38 отсутствие презентации антигена [21]. Mukai K. et al показал роль ТК в
39 аутоиммунитете и воспалении [19].

40 Термин «синдром активации тучных клеток» описывает состояние,
41 которое, по данным Академии аллергии, астмы и иммунологии США
42 (AAAAI), «проявляется спонтанными эпизодическими признаками и
43 симптомами системной анафилаксии, одновременно поражающей как

44 минимум две системы органов и возникающей в результате секретируемые
45 медиаторы тучных клеток [39].

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

49 1. Эпизодическое (рецидивирующее) появление типичных системных
50 симптомов, которые вызываются медиаторами ТК и затрагивают как минимум
51 2 системы органов;

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

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

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

66 Когда диагноз САТК установлен, следующим важным шагом является
67 определение этиологии и классификация САТК.

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

71 Первичный САТК определяется клональной экспансией ТК и
72 обусловлен существующими мутациями в гене КИТ, кодирующем рецептор
73 фактора роста ТК. Мутация D816V и/или aberrантная экспрессия CD25 на СК,
74 т.е. системный мастоцитоз (СМ) или моноклональный САТК. При вторичном
75 САТК нормальные ТК активируются известными триггерами, например, IgE.
76 Если ни клональная экспансия, ни триггер aberrантной активации ТК не могут
77 быть идентифицированы, состояние определяется как идиопатическая САТК
78 [30].

79 Диагностика СМ выполняется либо с помощью анализа мутаций КИТ (в
80 настоящее время в значительной степени ограничивается поиском с помощью
81 полимеразной цепной реакции мутаций кодона 816, почти всегда
82 присутствующих при мастоцитозе, но редко обнаруживаемых при САТК, либо
83 с помощью проточной цитометрии для коэкспрессии на поверхности ТК
84 CD117 (внеклеточный домен трансмембранной тирозинкиназы КИТ,
85 доминирующий регуляторный элемент ТК) вместе с CD25 (альфа-цепь
86 рецептора интерлейкина-2, преимущественно экспрессируемая Т-клетками)

87 и/или CD2 (обычно молекула поверхностной адгезии) ограничивается Т/НК-
88 лимфоцитами) [4].

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

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

108 Таким образом, большинство пациентов, у которых диагностирован
109 вторичный САТК, страдают от лежащей в основе IgE-зависимой аллергии.
110 Однако в некоторых случаях присутствует IgE-независимая аллергия или
111 подозреваемая, но не подтвержденная аллергия (отсутствие аллергена и/или
112 специфический IgE к аллергенам). В редких случаях выявляют аутоиммунное
113 заболевание, хроническую инфекцию, неопластические или
114 преднеопластические заболевания. Когда основное заболевание не
115 обнаруживается, ставится диагноз идиопатический САТК.

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

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

130 Далее врач определяет, является ли реакция системной и затрагивает ли
131 2 или более системы органов, является ли симптоматика эпизодической и
132 рецидивирующей, и могут ли эти эпизоды быть связаны с ТК и медиаторами,
133 происходящими из ТК. Последнее имеет большое значение и требует
134 измерения исходного уровня и связанного с событием уровня специфических
135 для ТК медиаторов, таких как триптаза в сыворотке крови. Когда во время
136 приступа уровень триптазы существенно повышается, реакцию можно
137 рассматривать как связанную с САТК.

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

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

149 Во многих случаях выявляются типичные для САТК признаки и
150 симптомы, но критерии консенсуса не позволяют диагностировать САТК. Это
151 пациенты с тяжелыми симптомами анафилаксии, но не реагирующие на
152 медиаторно-направленные препараты или не обнаруживающие
153 диагностически значимого повышения уровня триптазы. У других пациентов
154 уровни триптазы увеличиваются незначительно. У этих пациентов может быть
155 целесообразно измерить другие медиаторы, такие как гистамин, PGD2 или
156 LTE4.

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

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

170 Особый интерес к САТК привлекла новая коронавирусная инфекция
171 Covid-19. Некоторые авторы предполагают, что тяжелый вариант течения
172 Covid-19 обусловлен скрытым САТК [3]. ТК, активируются коронавирусом

173 SARS-Cov-2, вызывающим инфекцию Covid-19, что приводит к
 174 высвобождению различных медиаторов, таких как биогенные амины
 175 (например, гистамин), протеазы (например, триптаза и химаза), цитокины
 176 (например, IL-33, IL-6 и TNF), эйкозаноиды (например, простагландины и
 177 лейкотриены), гепарин и факторы роста, некоторые из которых, как все чаще
 178 считается, играют ключевую роль в развитии гипервоспаления при тяжелом
 179 течении заболевания Covid-19 [14, 33].

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

189 Неврологическая симптоматика часто встречается как при САТК, так и
 190 при болезни Covid-19, и хотя считается, что острые и подострые
 191 неврологические заболевания при заболевании Covid-19 в основном связаны с
 192 коагуляцией, вызванной воспалением, авторы предполагают, что хронические
 193 нейropsychиатрические симптомы могут быть в большей степени связаны с
 194 обострением (и, вероятно, ранее существовавшим) САТК [3]. Однако
 195 действительно ранее существовавший неврологический критерий САТК был
 196 изменен [34, 35] путем исключения неврологических симптомов и
 197 акцентирования внимания на уровне триптазы в сыворотке крови. Однако
 198 исследования симптомов мастоцитоза показали, что более 90% пациентов
 199 сообщали о «тумане в голове» [29] как о своей основной жалобе и о «стрессе»
 200 как о ключевом триггере [22]. В дополнение к уже обсуждавшимся
 201 потенциальным триггерам следует включить эффекты плесени и
 202 микотоксинов при нервно-психических заболеваниях [26, 20]. Например,
 203 дрожжи стимулируют тучные клетки к секреции IL-6 и TNF без дегрануляции
 204 [30].

205 Таким образом, существует когорта пациентов, которые не имеют
 206 идентифицируемых причин, не имеют аллерген-специфических IgE и не
 207 обнаруживаются клональные тучные клетки на основании мутации D816V
 208 KIT. Более низкий порог стимуляции или даже «нормальная» секреция
 209 медиаторов тучных клеток, но с аномальной реакцией окружающих тканей
 210 (например, дефицит катаболических ферментов, таких как диаминооксидаза и
 211 гистамин-N-метилтрансфераза). Более того, нестабильные тучные клетки
 212 могут сохранять «метаболическую память» о прошлых триггерах, что
 213 побуждает их реагировать быстрее и активнее на воздействие тех же или
 214 других триггеров, даже если исходный триггер может больше не
 215 присутствовать. Одним из таких примеров может быть способность стресса

216 через кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) активировать тучные клетки
217 для действия IgE или нейротензина (NT) [30].

218 Базофилы могут участвовать в аллергических и других воспалительных
219 процессах так же, как и ТК. Однако не все аллергические эпизоды обязательно
220 затрагивают оба вида клеток, даже если реакция тяжелая и системная. Более
221 того, некоторые медиаторы, вызывающие клинически значимые реакции, в
222 первую очередь синтезируются и высвобождаются тканевыми ТК.
223 Способность ТК и базофилов секретировать медиаторы анафилаксии в ответ
224 на специфический антиген, зависит от нескольких факторов, включая
225 основное состояние (заболевание), количество и тип задействованных
226 рецепторов. На тяжесть результирующей реакции также влияет количество ТК
227 (и базофилов), вовлеченных в событие, природа и количество IgE-реактивных
228 аллергенов, количество IgE, наличие сопутствующих заболеваний, другие
229 состояния пациента. сопутствующие факторы (алкоголь, никотин, наркотики),
230 тип и количество коактивирующих цитокинов и хемокинов, а также
231 реактивность систем органов на эти медиаторы. Активация ТК может
232 произойти при ряде физиологических и патологических состояний. IgE-
233 опосредованная аллергическая реакция в крайних случаях может привести к
234 системной анафилаксии и может развиваться, когда число ТК велико, когда ТК
235 находятся в «гиперактивированном» состоянии и когда сопутствующие
236 заболевания делают пациента менее толерантным к событиям активации ТК.
237 За последние 50 лет клинические симптомы, возникающие в результате
238 активации ТК, в основном описывались в контексте аллергических
239 заболеваний. Однако в последнее время активацию ТК также рассматривают
240 в контексте патологии ТК [35].

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

254 Таким образом, идентификация других медиаторов тучных клеток,
255 которые могут быть использованы при диагностике САТК, является областью
256 активных исследований, и пока нельзя убедительно говорить, что показатели
257 SP IL-1 β , IL-6, IL-31, TNF или VEGF, являются «достаточно» специфичными
258 для ТК, чтобы достоверно диагностировать САТК. Возможно, что некоторые

259 медиаторы ТК, хотя и обладают недостаточной специфичностью для
 260 диагностических целей, тем не менее, суммарно могут полезными для
 261 мониторинга терапевтической эффективности, по крайней мере, у части
 262 пациентов с САТК.

263 Также были предложены лабораторные обследования для оценки
 264 активации ТК и базофилов. Надежные параметры активации базофилов и ТК
 265 включают анализ уровней CD63 и/или CD203с на клеточной поверхности. Оба
 266 белка (антигены) увеличиваются на поверхности сшитых FcεR ТК и
 267 базофилов. Однако в то время как базофилы легко могут быть использованы
 268 для исследований, ТК не доступны без биопсии. Кроме того, многие
 269 поверхностные антигены, связанные с активацией, включая CD63 и CD203с,
 270 активируются на опухолевых покоящихся тучных клетках при СМ. Таким
 271 образом, типирование ТК рекомендуется для диагностики или исключения
 272 СМ у пациентов с САТК [37].

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

279 Многими авторами обсуждается влияние SP на дегрануляцию ТК и
 280 базофилов и способность действовать как сенсibilизатор ТК, усиливая их
 281 чувствительность к различным триггерам. Также и в нашем исследовании
 282 изучалась роль SP в патогенезе хронической крапивницы (ХК), оценка
 283 взаимосвязи SP с триггерами крапивницы, наследственностью,
 284 сопутствующей патологией. В группе пациентов, со значениями SP меньше
 285 200 пг/мл мы видим значимое снижение уровня SP у пациентов, не имеющих
 286 отягощенной наследственности и не страдающих аутоиммунным
 287 тиреоидитом, а в группе пациентов, не испытывающих стресс значения SP
 288 выше, чем в группе пациентов, не описывающих стресс, как триггер
 289 обострения ХК (p-value = 0.041).

290 И наконец, в 2022 году, Valent P. et al. предложили глобальную
 291 классификацию нарушений активации ТК, где разобрали тактику ведения
 292 пациентов, у которых активация ТК подозревалась, но не соответствовала
 293 критериям САТК. Был предложен термин Расстройство активации тучных
 294 клеток (РАТК). У таких пациентов могут быть локальные симптомы,
 295 например, крапивница. У других пациентов симптомы могут быть легкими и
 296 поражать только 1 орган или быть нетипичными для САТК. Например,
 297 изолированные желудочно-кишечные симптомы (спазмы, диарея, запор,
 298 пищевая непереносимость), изолированные кожные симптомы (приливы, зуд,
 299 отек, не уртикарная сыпь) или изолированные неврологические или
 300 психические симптомы (головная боль, утомляемость, туман в голове,
 301 депрессия, судороги, очаговые неврологические симптомы, психоз). В

302 большинстве таких случаев уровни триптазы в сыворотке и других
303 медиаторов, происходящих из ТК, существенно не увеличиваются
304 (диагностическое увеличение по сравнению с исходным уровнем
305 индивидуума не достигается) во время симптоматического события [38].
306 Тщательным образом требуется проводить дифференциальную диагностику с
307 кожными заболеваниями, проявляющимися крапивницей, желудочно-
308 кишечными расстройствами, непереносимостью или отвращением к пище,
309 хроническими воспалительными (ревматологическими) заболеваниями,
310 острыми или хроническими инфекциями, эндокринологическими
311 заболеваниями, заболеваниями суставов, интоксикациями, неврологическими
312 заболеваниями, отравлениями, побочными эффектами лекарств,
313 психологическими и психическими состояниями и многим другим.
314 Гипердиагностика САТК влечет за собой риск наличия основного
315 заболевания, не связанного с САТК, и задержку в установлении этого диагноза
316 [2].

317 Данное утверждение подтверждает исследование Buttgerit T et al. в
318 2021г: только у 2 из 100 пациентов, направленных с подозрением на
319 идиопатический САТК, диагноз мог быть подтвержден в соответствии с тремя
320 определяющими критериями [7].

321

322 **Заключение.**

323 Как упоминалось ранее, увеличивается число пациентов считающих, что
324 их симптомы связаны с активацией ТК и САТК. Однако наиболее вероятно,
325 что они страдают от других (часто не выявленных) проблем или состояний или
326 страдают от менее тяжелой формы активации ТК. Valent P. и др. в 2019 г
327 предложил ответить на следующие вопросы для повышения вероятности
328 САТК:

329 **1.** Повторяются ли симптомы в виде тяжелых приступов, требующих
330 немедленного медицинского вмешательства и/или госпитализации?

331 **2.** Приводили ли симптомы к анафилактическому шоку, требующему
332 госпитализации?

333 **3.** Измерялся ли уровень триптазы в сыворотке крови до, во время и
334 после приступов?

335 **4.** Улучшились ли симптомы при непрерывном лечении
336 антигистаминными препаратами?

337 **5.** Уменьшилась ли частота тяжелых приступов после приема
338 стероидов или антигистаминных препаратов?

339 **6.** Диагностирована ли IgE-зависимую аллергия?

340 **7.** Прекратились или уменьшились ли мои приступы после начала
341 приема омализумаба?

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

345 тяжелых приступов (с гипотонией и шоком) вероятность САТК в целом очень
346 низкая [32].

347 Пациенты с мастоцитозом и/или подтвержденной IgE-зависимой
348 аллергией имеют более высокий риск развития САТК. Однако САТК не
349 следует устанавливать как диагноз исключения и только на основании
350 симптомов. САТК — это четко определенное редкое заболевание, которое
351 чаще всего возникает у пациентов с IgE-зависимой аллергией и/или СМ, но
352 редко может возникать и на фоне других состояний. В некоторых случаях
353 основное заболевание не обнаруживается, что приводит к диагнозу
354 «идиопатический САТК». Ключевым диагностическим маркером является
355 связанное с событием повышение триптазы по сравнению с исходным
356 уровнем индивидуума, измеренное в бессимптомном интервале. Когда
357 повышение уровня триптазы достигает определенного порога (20% от
358 исходного уровня плюс 2 нг/мл), весьма вероятен диагноз САТК. [32].

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

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Симптомы САТК согласно глобальному консенсусу-2 синдрома САТК Afrin L.B. et al с изменениями.

Table 1. MCAS symptoms according to the global consensus-2 syndrome of MCAS Afrin L.B. et al 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, дизосмия/аносмия, 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 The 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.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Микрюкова Наталья Васильевна, заведующий отделением профилактики и экспертизы профессиональной пригодности поликлиники.
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им.А.М.Никифорова» МЧС России.
Адрес: 197345, Санкт-Петербург, Ул. Оптиков, д.54.
Телефон: 8(965) 033-31-60. E-mail: natalya@mikryukov.info

Natalya V. Mikryukova, Head of the Department of Prevention and Expertise of Professional Suitability of the Polyclinic.
Federal State Establishment «Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», of the EMERCOM of the Russian Federation.
197345, St. Petersburg, Ul. Optikov, d. 54.
8(965) 033-31-60. E-mail: natalya@mikryukov.info

Блок 2. Информация об авторах

Калинина Наталия Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им.А.М.Никифорова» МЧС России, профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.И.П.Павлова» Минздрава России.

Natalia M. Kalinina - Dr (Medicine), Professor, chief researcher of the Department of Laboratory Diagnostics Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, 4/2 Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia, Professor of immunology, St. Petersburg Pavlov State Medical University, Ministry of health of Russia, 6-8 Lev Tolstoy Str. St. Petersburg, 197022, Russia.

Блок 3. Метаданные статьи

СИНДРОМ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК: НОВОЕ МИРОВОЗЗРЕНИЕ
MAST CELL ACTIVATION SYNDROME: A NEW WORLD VIEW

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
СИНДРОМ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

MAST CELL ACTIVATION SYNDROME

Ключевые слова: САТК, Синдром активации тучных клеток, Расстройство активации тучных клеток, Тучные клетки, Триптаза, Системный мастоцитоз, Хроническая крапивница.

Key words: MCAS, Mast cell activation syndrome, Mast cell activation disorder, Mast cells, Tryptase, Systemic mastocytosis, Chronic urticaria

Количество страниц текста – 9.

Количество таблиц – 1.

Обзор.

05.05.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
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. Medical Immunology (Russia), 2021; Vol. 23, no.6, pp.1271-1284. (In Russ.)	doi.org/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., et al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: A global “consensus-2.” Diagnosis. Walter de Gruyter GmbH., 2021, Vol. 8, no. 2, pp. 137-152.	-	doi.org/10.1515/dx-2020-0005
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.	-	doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016

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. <i>Immunogenetics.</i> , 2017, Vol. 69, no. 6, pp. 359–369.	-	doi: 10.1007/s00251-017-0981-y
5	Asadi S., Alysandratos K.D., Angelidou A., et al. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells. <i>J Invest Dermatol.</i> , 2012, Vol. 132, no. 2, pp. 324–329.	-	doi: 10.1038/jid.2011.334
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. <i>J Neuroinflam.</i> , 2012, Vol. 9, no. 4, pp. 85.	-	DOI: 10.1186/1742-2094-9-85
7	Buttgereit 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. <i>Allergy.</i> , 2022, Vol. 77, no. 9, pp. 2794-2802.	-	doi: 10.1111/all.15304

8	Castells M., Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long-term management. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> , 2019, Vol. 7, no. 4, pp. 1097-1106.	-	doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.002
9	Cheng L.E., Hartmann K., Roers A., et al. Perivascular mast cells dynamically probe cutaneous blood vessels to capture immunoglobulin E. <i>Immunity.</i> , 2013, Vol. 38, no. 1, pp. 166–175.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2012.09.022
10	Choi H.W., Suwanpradid 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. <i>Science.</i> , 2018, Vol. 362, no. 9, pp. 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. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> , 2006, Vol. 103, no. 20, pp. 7759–7764.	-	doi: 10.1073/pnas.0602210103

12	Galli S.J. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. <i>Am J Pathol.</i> 2016, Vol. 186, no. 2, pp. 212-224.	-	doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.025
13	Jackson C.W., Pratt C.M., Rupprecht C.P., Pattanaik D., Krishnaswamy G. Mastocytosis and Mast Cell Activation Disorders: Clearing the Air. <i>International Journal of Molecular Sciences.</i> 2021, Vol. 22, no. 20, pp. 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. <i>Neuroscientist.</i> , 2020, Vol. 26, no. 5-6, pp. 402-414.	-	doi: 10.1177/1073858420941476
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. <i>J Biol Regul Homeost Agents.</i> 2020, Vol. 34, no. 1, pp. 9-14.	-	doi: 10.23812/20-Editorial-Kritas.
16	Lyons J.J. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features.	-	doi: 10.1016/j.iac.2018.04.003

	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. <i>Allergy.</i> , 2011, Vol. 66, no. 7, pp. 862–869.	-	doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02550.x
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. <i>Lancet.</i> , 2020, Vol. 359, no. 10229, pp. 1033–1034.	-	doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
19	Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. <i>Immunol Rev.</i> , 2018, Vol. 282, no. 1, pp. 121–150.	-	doi: 10.1111/imr.12634
20	Ratnaseelan A.M., Tsilioni I., Theoharides T.C. Effects of mycotoxins on neuropsychiatric symptoms and immune processes. <i>Clin Ther.</i> , 2018, Vol. 40, no. 6, pp. 903–917.	-	doi: 10.1016/j.clinthera.2018.05.004
21	Rodriguez Cetina B.H., Heinbokel T., Uehara H., et al. Mast cells regulate CD4(+) T-cell	-	doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.038

	differentiation in the absence of antigen presentation. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2018, Vol. 142, no. 6, pp. 1894-1908.		
22	Russell N., Jennings S., Jennings B., et al. The mastocytosis society survey on mast cell disorders: part 2-patient clinical experiences and beyond. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> , 2018, Vol. 7, no. 4, pp. 1157-1165.	-	doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.032
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. <i>J Clin Immunol.</i> 2018, Vol. 38, no. 4, pp. 457-459.	-	doi: 10.1007/s10875-018-0506-y
		-	
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. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2018, Vol. 115, no. 40, pp. 9381-9390.	-	doi: 10.1073/pnas.1810133115
25	Theoharides T.C. Covid-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of	-	doi: 10.1002/biof.1633

	luteolin. <i>Biofactors.</i> , 2020, Vol. 46, no. 3, pp. 306–308.		
26	Theoharides T.C. Mold and Immunity. <i>Clin Ther.</i> , 2018, Vol. 40, no. 6, pp. 882–884.	-	doi: 10.1016/j.clinthera.2018.05.005
27	Theoharides T.C. Neuroendocrinology of mast cells: challenges and controversies. <i>Exp Dermatol.</i> , 2017, Vol. 26, no. 9, pp. 751–759.	-	doi: 10.1111/exd.13288
28	Theoharides T.C. Potential association of mast cells with coronavirus disease 2019. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> , 2021, Vol. 126, no. 3, pp. 217-218.	-	doi: 10.1016/j.anai.2020.11.003
29	Theoharides T.C., Stewart J.M., Hatziagelaki E., et al. Brain “fog,” inflammation and obesity: key aspects of 2 neuropsychiatric disorders improved by luteolin. <i>Front Neurosci.</i> 2015, Vol. 3, no. 9, pp. 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? <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2019, Vol. 15, no. 6, pp. 639-656.	-	doi: 10.1080/1744666X.2019.1596800

31	Toniato E., Frydas I., Robuffo I., et al. Activation and inhibition of adaptive immune response mediated by mast cells. <i>J Biol Regul Homeost Agents</i> . 2017, Vol. 31, no. 3, pp. 543–548.	-	PMID: 28952282.
32	Valent P., Akin C. Doctor, I Think I Am Suffering from MCAS: Differential Diagnosis and Separating Facts from Fiction. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2019, Vol. 7, no. 4, pp. 1109-1114.	-	doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.045
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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2020, Vol. 146, no. 2, pp. 300-306.	-	doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.009
34	Valent P., Akin C., Bonadonna P., Hartmann K., Broesby-Olsen S., Brockow K., et al. Mast cell activation syndrome: importance of consensus criteria and call for research. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2018, Vol. 142, no. 3, pp. 1008-1010.	-	doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.004
35	Valent P., Akin C., Bonadonna P., Hartmann K., Brockow K., Nidoszytko M., Nidoszytko	-	doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.006

	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., et al. 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.	-	doi: 10.7150/thno.46719
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.	-	doi: 10.1182/blood-2016-09-731893
38	Valent P., Hartmann K., Bonadonna P., Gülen T., Brockow K., Alvarez-Twose I., Hermine O., Nidoszytko M., Carter M.C., Hoermann	-	doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.007

	<p>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., Nedoszytko 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.</p>		
39	<p>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.</p>	-	doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023