

Триптаза у детей в практике аллерголога

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-4-14

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

В норме уровень триптазы в сыворотке крови составляет 0–11,4 нг/мл. Гипертриптаземия имеет место при анафилаксии, системном мастоцитозе, а также кожном мастоцитозе у детей. В последнее время все чаще диагностируют синдромы активации тучных клеток. В статье рассмотрены основные причины повышения концентрации триптазы у детей. Аллергологи должны правильно интерпретировать ее причины.

Ключевые слова: триптаза, диагностика, анафилаксия, системный мастоцитоз.

Для цитирования: Мачарадзе Д.Ш. Триптаза у детей в практике аллерголога. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 1 (64): 4–14. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-4-14>.

Tryptase in children in the practice of an allergist

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-4-14

D.Sh. Macharadze

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

The normal serum tryptase level is 0–11.4 ng/ml. Hypertryptasemia occurs with anaphylaxis, systemic mastocytosis, and cutaneous mastocytosis in children. Recently, mast cell activation syndromes are increasingly being diagnosed. The article discusses the main reasons for the increase in the concentration of tryptase in children. Allergists must correctly interpret its causes.

Key words: tryptase, diagnosis, anaphylaxis, mastocytosis.

For citation: Macharadze DSh. Tryptase in children in the practice of an allergist. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 1 (64): 4–14. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-4-14>.

Триптазу продуцируют и хранят в своих секреторных гранулах главным образом тучные клетки (ТК), которые имеют на своей поверхности высокоаффинный рецептор для IgE — FcεRI. Это делает ТК ключевыми эффекторными клетками аллергических реакций. После связывания аллергена с IgE почти мгновенно происходит дегрануляция ТК с последующим высвобождением как вновь генерируемых медиаторов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины, хемокины и т.п.), так и после *de novo* синтеза (INF-α, IL-4) [1–4].

Дегрануляция ТК может происходить в результате других физиологических и патологических стимулов (физические факторы, например тепло; химические вещества: токсины, яд перепончатокрылых, лекарства, красители и т.п.; активация комплемента или вещества Р), что также приводит к выбросу триптазы в кровоток.

Независимо от причины, в результате дегрануляции ТК уже через 5 минут после появления первых симптомов наблюдается быстрое увеличение уровня гистамина в сыворотке крови, тогда как триптазу можно обнаружить только спустя 15–20 минут.

Для корреспонденции:

Мачарадзе Дали Шотаевна, д.м.н., профессор кафедры сестринского дела Российского университета дружбы народов, Россия

ORCID ID: 0000-0001-5999-7085

Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

E-mail: dalim_a@mail.ru

For correspondence:

Dali Sh. Macharadze, MD, Professor of the Department of Nursing of Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

ORCID ID: 0000-0001-5999-7085

Address: Miklukho-Maclay st., 6, 117198, Moscow, Russia

E-mail: dalim_a@mail.ru

Другие источники триптазы — базофилы, которые содержат ее в 100–500 раз меньше, чем ТК, что не влияет на уровень триптазы, обнаруживаемой в сыворотке крови [5]. Однако при неопластических заболеваниях крови незрелые базофилы могут продуцировать и высвобождать ее в большем количестве.

ТК человека секретируют и хранят преимущественно трипсиноподобные сериновые протеазы — α - и β -триптазы. Из этих форм фермента преобладающей является β -триптаза, которая состоит из четырех субъединиц, соединенных нековалентными связями и стабилизированных протеогликанами. Существует две изоформы α -триптазы (α I и α II) и три изоформы β -триптазы (β I, β II и β III) с высокой структурной идентичностью (около 90%). В то время как γ -субъединица остается связанной с мембраной секреторной гранулы, α - и β -мономеров непрерывно высвобождаются в циркуляцию без специфического стимула и составляют часть триптазы, присутствующей в сыворотке крови [1–4]. При этом зрелая β -триптаза выделяется секреторными гранулами в виде тетрамера, состоящего в основном из изоформы β II, которая остается в гранулах ТК ферментативно стабильной благодаря гепарину.

У триптазы есть еще две дополнительные субъединицы — δ и ϵ : δ -триптаза, вероятно, псевдоген; ϵ -триптаза — трансмембранная протеаза, которая по аминокислотной последовательности, биохимическим свойствам и иммунореактивности существенно отличается от α/β -триптазы [1].

Вначале различные формы триптазы экспрессируются в виде претриптаз, затем они быстро превращаются в протриптазы и далее в тетрамерные зрелые формы, которые хранятся в секреторных гранулах, ожидая высвобождения при дегрануляции ТК [5]. Для превращения в зрелую триптазу еще требуются катепсины В,

Л или С. Кроме того, β -триптаза после протеолиза остается стабильной с помощью гепарина. Дефицит гепараназы приводит к увеличению запасов триптазы в ТК за счет образования более крупных цепей гепарина [4]. Напротив, дефекты синтеза гепарина способствует уменьшению накопления активной формы триптазы [4].

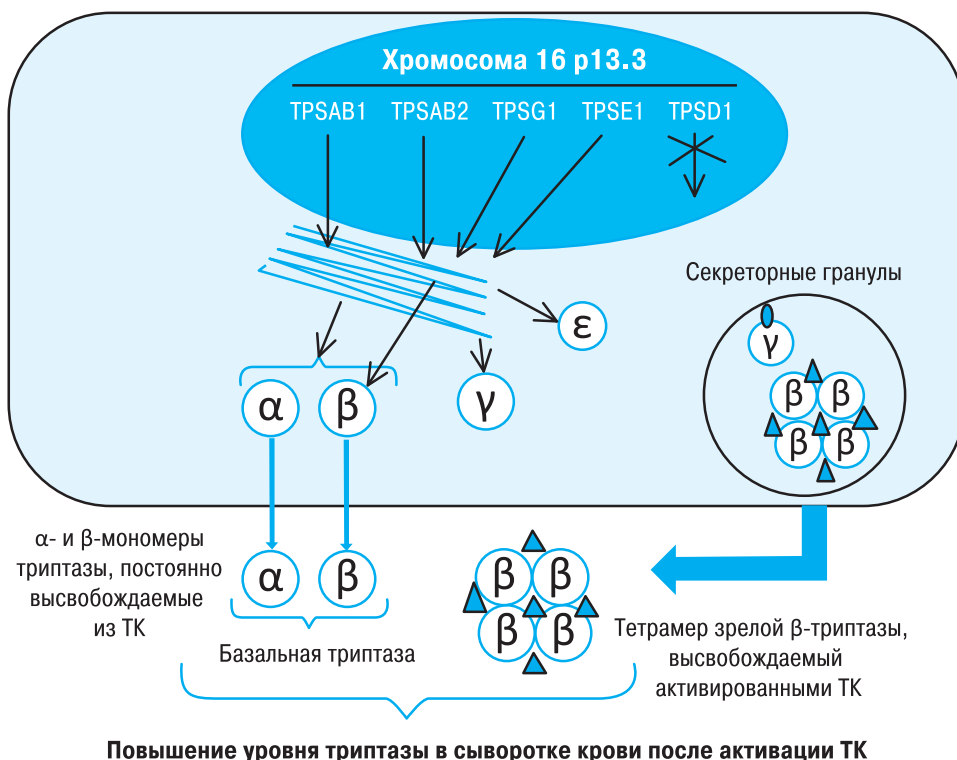
На содержание триптазы влияют также генетические факторы (количество и тип функциональных аллелей) или активация ТК по другим причинам.

Таким образом, активацию ТК и уровень триптазы определяют генетические, экзогенные и клеточные факторы.

ГЕНЫ ТРИПТАЗЫ

Гены, кодирующие триптазу, содержат пять локусов и расположены на хромосоме 16p13.3 (рис. 1) [2]. Ген TPSAB1 кодирует либо α -, либо β -триптазу, второй ген — TPSB2 кодирует β -триптазу II и III, ген TPSG1 — γ - и δ -триптазу, а ген TPSD1, кодирующий дельта-триптазу, у приматов неактивен.

Рис. 1. *Продукция триптазы. Базальный уровень триптазы обусловлен непрерывным выбросом α - и β -мономерных субъединиц в кровоток. Тетрамерная зрелая триптаза, стабилизированная протеогликанами (главным образом, гепарином), используется только после активации ТК [2].*



Ген, кодирующий α -триптазу, часто подвержен мутациям, которые могут привести к изменениям в каталитических сайтах или транскрипции, а иногда и полной ее делеции [3–6]. Также важное значение имеют полиморфизм генов, кодирующих α - и β -триптазу, и число функциональных аллелей триптазы у индивидуума [7]. Так, до 57% людей из общей популяции имеет делецию в гене α -триптазы [4], что является причиной широкой вариабельности исходных концентраций триптазы и создает трудности при диагностике системного мастоцитоза (СМ).

Очень важная особенность — активация процесса мутации гена D816V, кодирующего рецептор тирозинкиназы (c-kit) фактора стволовых клеток на ТК, что приводит к их неконтролируемой гиперпродукции. Клональная пролиферация ТК и усиление экспрессии c-kit играют ключевую роль в патогенезе СМ [5, 6]. Однако аллель-специфическая мутация DIT16V KIT в периферической крови может не определяться (возможно, из-за низкой мутации KIT или другой мутации GOF KIT), и в таких случаях больному назначают исследование костного мозга.

У детей редко наблюдаются подобные генные мутации, за исключением аутосомно-доминантного типа наследования, называемого семейной гипертриптаземией или наследственной α -триптаземией.

Несмотря на неспецифичность, определение сывороточной триптазы остается надежным биомаркером и одним из важных тестов в диагностике анафилаксии и других причин гипертриптаземии [1–4].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ТРИПТАЗЫ

Общее показание для назначения данного анализа — клиническое состояние пациента, связанное с анафилаксией и системной активацией ТК (особенно, при наличии у больного выраженной артериальной гипотензии), а также другие причины (табл. 1) [1–9].

Наконец, в судебной медицине посмертный уровень триптазы (особенно когда он превышает 30,4 нг/мл) считается диагностическим индикатором летальности, наступившей из-за анафилаксии [3, 4]. Для этого патологоанатомическое исследование на триптазу следует проводить между 1 и 24 часом после наступления летального исхода.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРИПТАЗЫ

Триптазу измеряют с помощью простого теста на автоматизированной платформе — Immuno CAP-Триптаза (Thermo-Fisher/Phadia Laborato-

Табл. 1. Основные показания для определения триптазы

Подтверждение/исключение СМ (входит в диагностические критерии СМ);
Наблюдение за развитием мастоцитоза;
Больные, имеющие в анамнезе:
• идиопатическую анафилаксию или анафилаксию, вызванную лекарствами / пищевым продуктом / укусом насекомых
• тяжелую анафилаксию после укуса перепончатокрылых насекомых, особенно если она протекает с артериальной гипотензией без крапивницы
• отрицательные результаты специфических IgE антител к яду насекомых
• инсектную аллергию, когда планируют проведение аллерген-специфической иммунотерапии ядом перепончатокрылых (в РФ такой вид лечения не доступен)
• подозрение на синдром активации ТК
• наследственную альфа-триптаземию
• патологические переломы
• пигментную крапивницу
• необъяснимые приливы
• расстройства пищеварения (диарея, абдоминальные боли, синдром мальабсорбции)
• рецидивирующую тяжелую ортостатическую гипотензию
Полисенситизированные пациенты, перенесшие тяжелую реакцию в анамнезе.
Мониторинг и прогноз течения заболевания у онкогематологических больных, в том числе во время химиотерапии.

ry Systems, Uppsala, Sweden), которым α - и β -триптазы определяются как общая триптаза.

Триптазу измеряют в сыворотке или в плазме крови, которые можно хранить при комнатной температуре в течение двух дней (48 час.); при 2–8 °C — до 1 недели, либо при –20 °C. Образцы крови можно отправлять в лабораторию замороженными или на льду (следует избегать повторного замораживания и оттаивания). Для определения базального уровня триптазы достаточно 40 мкл (EDTA или гепарин) венозной или капиллярной крови. Не доказано влияния гетерофильных антител, гепарина, ревматоидного фактора, гемолизированной, хилезной крови на результаты анализа.

Помимо крови, триптазу можно измерить в других биологических жидкостях (назальном и слезном секретах, бронхо-альвеолярного лаважа), однако эти методы не нашли широкого применения в клинической практике.

Оптимальное время для взятия исходного образца крови — либо до события, либо не менее 24 час. после купирования/устранения всех признаков и симптомов у больного.

При тяжелых системных реакциях зрелая β -триптаза высвобождается в течение нескольких минут, достигая максимума через 30–90 мин. после начала реакции [1, 2]. Затем уровень триптазы снижается с периодом полураспада около 2 час., возвращаясь к исходному уровню через 8–12 час. Этот тест имеет высокую специфичность (>90%), однако ее чувствительность варьируется в зависимости от времени взятия крови, степени тяжести клинических проявлений у пациента (в первую очередь коррелируя с его артериальной гипотензией во время таких реакций) и триггера.

Важно подчеркнуть: сравнение уровня базальной триптазы, измеренного в бессимптомном интервале, с уровнем триптазы во время тяжелой реакции, может подтвердить наличие у больного синдрома активации ТК [2, 5, 6].

Однако, если у больного после тяжелой аллергической реакции и анафилаксии постоянно определяются повышенные значения триптазы, врач должен провести дифференциальную диагностику для поиска у взрослых СМ или других причин триптаземии [5, 6].

Таким образом, поскольку триптаза вырабатывается ТК и их дегрануляция приводит к ее высвобождению, гипертриптаземия может свидетельствовать об увеличении количества самих ТК или их активации, что чаще всего имеет место при СМ и синдромах активации ТК.

НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ТРИПТАЗЫ

Согласно производителю ImmunoCAP-Триптаза, среднее значение триптазы в сыворотке крови 126 здоровых взрослых доноров составило 3,8 нг/мл, из которых 95% имели значения <11,4 нг/мл* (референсные значения 0–≤15 нг/мл).

У более чем 99% здоровых людей концентрация триптазы в сыворотке крови составляет от 10 до 15 мкг/л или меньше (в среднем примерно 5 мкг/л) (табл. 2) [2–4].

Табл. 2. Содержание триптазы в сыворотке крови детей

Возраст	Средний уровень триптазы (нг/мл)
Взрослые	Референсные значения 0–13,5 (3,8–≤15)
1–3 мес.	6,1
6 мес. — 18 лет	3,5

У некоторых взрослых людей (особенно после 65 лет) она превышает 20 и даже 25 нг/мл [10, 11].

Интересно отметить, что у каждого человека базальный уровень триптазы остается практически стабильным в течение долгого времени, а случаи абсолютного дефицита триптазы не описаны. Этот показатель коррелирует с количеством ТК, на которое частично могут влиять генетические вариации [1–7]. Так, у 6% общей популяции пациентов может быть гипертриптаземия [3, 4].

С возрастом триптаза имеет тенденцию повышаться (даже после учета сопутствующих заболеваний), и обычно она выше у мужчин, чем у женщин: в целом это незначительные изменения (≤0,5 нг/мл), зависящие от генотипа триптазы, пола или индекса массы тела человека [1, 5, 7].

ПРИЧИНЫ ГИПЕРТРИПТАЗЕМИИ

Прежде всего, обнаружение повышенного уровня триптазы может помочь врачу подтвер-

* <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/en/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/tryptase-anaphalaxis-mastocytosis.html>

дить анафилаксию у больного, хотя ее нормальное значение не исключает этот диагноз [2, 5, 7].

Гипертриптаземия указывает на увеличение риска возникновения других клинических ситуаций: в частности, аллергических реакций на лекарства, включая радиоcontrastные средства, укусы насекомых и т.п., а также на возможное наличие у пациента синдрома активации ТК.

Кроме того, гипертриптаземия — один из диагностических критериев СМ. В то же время повышенный уровень базальной триптазы может быть обнаружен даже у здоровых людей, пациентов с бессимптомным СМ, миелоидным лейкозом и семейной гипертриптаземией [7–11].

Триптаза не способна различать нормальные и неопластические ТК, поэтому реактивные состояния (такие, как аллергические заболевания, хроническая крапивница, хронические воспалительные заболевания, гельминтозные инфекции) или наследственная альфа-триптаземия также могут быть причиной повышения ее содержания в сыворотке крови [2, 5, 7, 11].

Поскольку небольшое количество триптазы продуцируется незрелыми лейкоцитарными базофилами и миелоцитами, соответственно, ее содержание может быть повышено при хроническом эозинофильном лейкозе и миелоидных новообразованиях немастоцитарной этиологии [7].

Несмотря на важную роль ТК в развитии аллергических заболеваний, обычно у таких больных уровень триптазы нормальный. Так, при тяжелой бронхиальной астме ее уровень достоверно выше (4,2–4,7 нг/мл), по сравнению со здоровыми и больными с легкой формой заболевания (2,5–3,1 нг/мл) [5]. Сывороточная триптаза была выше у умерших от бронхиальной астмы (58–120 нг/мл) по сравнению с теми, кто умер от других причин [3].

Триптаза оказалась бесполезным биомаркером при атопическом дерматите [3, 4]. Также только у 3% больных с хронической крапивницей обнаружено изменение в ее уровне, что никак не влияло на эффективность лечения [4].

У пациентов с ожирением и женщин с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов отмечалась тенденция к увеличению триптазы в крови [4].

В табл. 3 перечислены те состояния, для которых наиболее характерна гипертриптаземия [5–9].

Табл. 3. Возможные причины гипертриптаземии у детей

• Анафилаксия
• Наследственная α -триптаземия
• Синдромы активации ТК
• Хроническая почечная недостаточность
• Эозинофильные гастроинтестинальные заболевания
• Паразитарная инвазия
• Сердечно-сосудистая патология
• СМ
• Онкогематологические заболевания
• Погрешности при проведении анализа

Как при любом лабораторном исследовании, причиной триптаземии могут быть интерферирующие (мешающие определению) факторы: главным образом, это — время, в которое была собрана кровь. Так, в клинической практике аллерголога почти всегда встречаются случаи, когда у больных, перенесших анафилаксию, отсутствуют данные о базальном уровне триптазы — тем самым врачи могут пропустить ее повышение.

Определение уровня триптазы ретроспективно не всегда позволяет аллергологу распознать также синдромы активации ТК.

Таким образом, чтобы правильно интерпретировать значения сывороточной триптазы, необходимо уточнить, как меняется ее уровень в зависимости от триггера или же она остается постоянно повышенной.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ АКТИВАЦИИ ТК

Immuno CAP-Триптаза измеряет общий уровень триптазы, выделенной ТК в циркуляторном русле, а также ее кратковременное повышение, в частности после анафилактической реакции.

Временное увеличение концентрации триптазы в сыворотке крови, которое отмечается обычно от 15 мин. до 3 час. после тяжелой реакции, считается маркером активации ТК. Фактически ее относительное увеличение от исходного уровня независимо от абсолютного пикового значения у отдельного пациента свидетельствует о реакции, связанной с активацией ТК.

Эксперты рекомендуют использовать уравнение, согласно которому временное повышение уровня триптазы подтверждается, если ее концентрация увеличивается по крайней мере на

20% выше исходного уровня + 2 нг/мл в течение 4 час. после аллергической реакции [5]. Другими словами:

**пиковая Триптаза > (1,2×базальный уровень
Триптазы) + 2 нг/л**

Такой алгоритм — действенный инструмент для диагностики периоперационных реакций гиперчувствительности.

Однако при диагностике данного состояния необходимо учитывать ряд особенностей (табл. 4) [17].

ТРИПТАЗА ПРИ АНАФИЛАКСИИ

Анафилаксия возникает вследствие массивного быстрого выброса медиаторов из ТК и базофилов. При этом триптаза, которая выделяется после дегрануляции ТК, остается активной в течение нескольких часов (в отличие от гистамина, который быстро разлагается).

Во время анафилаксии уровень триптазы в сыворотке достигает пика через 60–90 мин. после начала реакции и, как правило, начинает снижаться через 120 мин. и возвращается к нормальным уровням через 24–48 час. Следовательно, для диагностики анафилаксии образцы крови

Табл. 4. Алгоритм интерпретации результатов измерения триптазы

1. Ни базальный, ни пиковый уровни триптазы сами по себе не обладают достаточной чувствительностью для оценки активации ТК, независимо от того, повышены они или в норме.
2. Чувствительность теста увеличивается со степенью тяжести пациента клинически, в первую очередь коррелируя с артериальной гипотензией.
3. Оптимальное время для взятия пробы крови при анафилаксии, вызванной укусом перепончатокрылых насекомых, составляет 30–120 мин. после появления симптомов; позже чувствительность теста уменьшается.
5. Этот тест имеет высокую специфичность (>90%), тогда как чувствительность варьируется в зависимости от времени взятия крови, степени тяжести клинических проявлений у пациента и причины (триггера).
4. Оптимальное время для сбора исходного образца крови — либо до события, либо не позже 24 час. после разрешения/устранения всех признаков и симптомов.

Первый образец крови (пиковый уровень триптазы) следует брать как можно скорее после реакции (в течение 15 мин. — 3 час.).

Второй образец крови (базальный уровень триптазы) — после полного разрешения всех клинических симптомов (в течение 24–48 час. или позже).

Активация ТК подтверждается, когда:

пиковый уровень триптазы $\geq 20\%$ от индивидуального базального уровня триптазы + 2 нг/мл.

Таким образом, при анафилаксии врач оценивает активацию ТК, учитывая показатели триптазы до и после реакции, а при постоянной триптаземии необходимо исключить у больного клональные расстройства ТК или синдром моноклональной активации ТК. Для этого через 4–6 нед. после эпизода анафилаксии необходимо вновь проверить концентрацию триптазы в сыворотке крови пациента. Сохранение высокого уровня триптазы (20 мкг/л) оправдывает поиск клональной патологии ТК, а в пределах от 11,4 до 20 мкг/л исследование костного мозга обсуждается в каждом конкретном случае, за исключением случаев реакции на яд перепончатокрылых, когда исследование должно быть систематическим [2, 5, 6].

следует собирать в течение 1–2 час. после реакции и через 24 часа, чтобы обнаружить это снижение. Увеличение $>11,4$ нг/мл указывает на острую активацию ТК/базофилов [3, 7].

Однако анализ ImmunoCAP-Триптаза не позволяет определить различия между IgE- и не-IgE-опосредованными реакциями. Кроме того, около трети больных с анафилаксией имеют нормальный уровень триптазы [3].

С другой стороны, уровень триптазы в сыворотке крови положительно коррелирует со степенью тяжести анафилаксии, достигая максимума через 1–2 часа, и имеет тенденцию быть выше при анафилаксии, вызванной ядом насекомых и лекарствами, чем при пищевой анафилаксии [6–8].

Лекарственно-индуцированная анафилаксия

Часто самые высокие уровни триптазы обнаруживают у больных при анафилаксии, индуцированной наркотическими средствами и анестетиками (в частности, миорелаксантами), особенно при их внутривенном введении [3, 5, 7].

Особое внимание следует уделять тем пациентам, у которых во время общей анестезии наблюдалось падение артериального давления [3].

Однако подобные случаи необходимо дифференцировать от не-IgE-опосредованной анафилаксии, вызванной изолированным высвобождением гистамина из-за быстрого введения анестезирующих препаратов (главным образом, производных морфина).

Пищевая анафилаксия

Анафилаксия на пищу развивается медленнее, а дегрануляция ТК часто ограничивается слизистой оболочкой кишечника. Кроме того, могут быть задействованы другие патогенетические механизмы: в частности, высвобождение медиаторов из гранулоцитов или активация факторов комплемента (C3a и C5a) и кининов.

Обычно уровни триптазы при пищевой анафилаксии ниже, чем при анафилаксии, вызванной лекарственными средствами [3]. Повышение уровня триптазы, определяемое как значения не менее $2 \text{ нг/мл} + 1,2 \times \text{уровень триптазы после реакции}$, используется в качестве маркера анафилаксии [5].

Данное уравнение может быть особенно полезным при пищевой анафилаксии, когда исходные значения триптазы часто не очень высоки.

Mulé P. et al. описали клинический случай анафилаксии на козье молоко у 4-летнего мальчика, толерантного к продуктам из коровьего молока: через несколько минут после приема печенья с сыром фета (состоящим из смеси козьего и овечьего молока), у него появились сонливость, ангионевротический отек, желудочно-кишечные (спазмы в животе, многократная рвота) и респираторные симптомы (кашель, хрипы и заложенность носа) [12]. Уровень триптазы, измеренный через 1 час после появления первых симптомов и через 1 месяц после аллергической реакции, составил $14,6 \text{ нг/л}$ и $5,1 \text{ нг/л}$, соответственно (норма: $0,0\text{--}13,5 \text{ нг/л}$), что подтверждает диагноз пищевой анафилаксии.

Результаты кожных прик-тестов, проведенные через 1 месяц после реакции, были высоко положительными для козьего/овечьего молока, но отрицательными для коровьего молока (хотя анафилаксия в анамнезе на какой-либо продукт является противопоказанием для постановки кожных проб этим пищевым аллергеном).

Необходимо отдельно рассмотреть роль триптазы при инсектной аллергии.

Анафилаксия, вызванная укусом перепончатокрылых насекомых

Аллергия на яд перепончатокрылых насекомых является причиной 7–59% случаев анафилаксии, причем риск ее развития наиболее высок у больных с уровнем триптазы $>7,5 \text{ нг/мл}$ [9].

До 75% пациентов с тяжелой формой инсектной аллергии подвержены риску дальнейших тяжелых реакций при повторном ужалении перепончатокрылых насекомых, а 7% таких взрослых пациентов страдают клональной болезнью ТК. Анафилактические реакции в подобных случаях характеризуются отсутствием ангионевротического отека и эритемы кожи, но преобладанием сердечно-сосудистых симптомов, включая гипотензию, которая может привести к потере сознания [7, 9].

У всех больных с аллергией на яд перепончатокрылых насекомых следует исключить СМ, поскольку существует связь между этими заболеваниями по нескольким причинам:

1. Распространенность аллергии на яд перепончатокрылых насекомых у пациентов с СМ выше (20–30%), чем в общей популяции (0,3–8,9% среди взрослого населения Европы).
2. Укус перепончатокрылых является наиболее частым триггером анафилаксии у взрослых пациентов с СМ (22–60% случаев), в отличие от детей с мастоцитозом.
3. У пациентов с инсектной аллергией на яд перепончатокрылых выше распространенность клональных расстройств ТК (1–7,9%), чем в общей популяции (1–1,3 случая на 10 000) [8, 9].

До 10% пациентов с СМ имеют побочные реакции, вызванные аспирином (на другие НПВП частота нежелательных реакций встречается реже).

Аллергические/анафилактические симптомы после укуса перепончатокрылых чаще присут-

ствуют у пациентов, главным образом, мужского пола с вялотекущим вариантом СМ без кожных поражений.

Одним из важных объяснений некоторых не-IgE-опосредованных реакций являются клональные расстройства ТК или синдром моноклональной активации ТК, характерной особенностью которого являются отсутствие количества реактивных ТК и повышения их пролиферации на фоне недостаточных критериев диагностики СМ [7–9].

НАРУШЕНИЯ АКТИВАЦИИ ТК

Расстройства, которые связаны с активацией ТК, классифицируют на 3 группы: первичные (клональные расстройства ТК — в виде СМ), вторичные (неклональные расстройства — например, хроническая аутоиммунная крапивница) и идиопатические (табл. 5) [2].

Клональность ТК доказывает выявление аберрантной популяции ТК, экспрессирующих CD2/CD25, при биопсии костного мозга и/или мутации D816V в KIT-гене рецептора тирозинкиназы.

Синдром активации ТК — недавно признанная нозология, которая охватывает вышеупомянутые группы заболеваний, определяемых следующими тремя диагностическими критериями:

- 1) типичные повторяющиеся и часто тяжелые клинические признаки и/или симптомы активации ТК;
- 2) документированный положительный клинический ответ у таких больных на препараты, ингибирующие активацию самих ТК или их эффекторных молекул (по крайней мере, это — комбинация орального кромолина, антигистаминных препаратов H1 и H2 типа, антилейкотриеновых препаратов, аспирина или других ингибиторов циклооксигеназы, а также омализумаба), которых им назначают поэтапно;
- 3) повышение уровня медиаторов ТК, в частности триптазы (или других), у таких пациентов (в крови, моче) [5].

Диагноз синдрома активации ТК высокочастотен, когда симптомы затрагивают как минимум два органа из сердечно-сосудистой, дыхательной, кожной и желудочно-кишечной систем. Тесно связаны с клональным расстройством ТК изолированные сердечно-сосудистые симптомы (например, головокружение или потеря сознания), которые появляются после укуса перепончатокрылых насекомых, чаще у лиц мужского пола.

Для диагностики синдрома активации ТК необходим такой критерий, как повышение уровня триптазы более чем на $20\% \pm 2$ нг/мл от исходного уровня [5]. Это увеличение следует опреде-

Табл. 5. Классификация синдромов активации ТК [2]

Генетически	Типы синдрома активации ТК	Заболевания	Ключевые диагностические признаки
Клональные ТК	Первичный	СМ	Главные критерии СМ по ВОЗ и ≥ 1 малого критерия или ≥ 3 малых критериев без главного критерия
		Синдром активации моноклональных ТК	Только 1 или 2 малых критерия СМ по ВОЗ
		СМ	Инфильтрация кожи ТК при отсутствии критериев СМ
Неклональные ТК	Вторичный	Аллергия, рак, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания	Установленные диагнозы заболеваний или состояния, способные вызывать синдром активации ТК — диагностируют при отсутствии клональных ТК
	Идиопатический	Хроническая спонтанная крапивница, идиопатическая анафилаксия, идиопатический ангионевротический отек, идиопатический синдром активации ТК	Не обнаружены ни первичные, ни вторичные причины активации ТК

Табл. 6. Сравнение мастоцитоза у детей и взрослых [13]

Категория болезни	Мастоцитоз у детей Мастоцитоз кожи	Мастоцитоз у взрослых Системный мастоцитоз
Мутация KIT D816V	20–30%	>90%
Повреждение кожи	Всегда присутствует	Присутствует примерно в 2/3 случаев
Типичный уровень триптазы (нг/мл)	<11,4 (нормальный)	>20, но может быть нормальным
Типичное течение болезни	Разрешение в 3/4 случаев в пубертатном возрасте	Хроническое течение
Внекожные проявления	Редко, но гастроинтестинальные симптомы могут встречаться	Частые внекожные проявления, в том числе остеопороз
Риск анафилаксии	Низкий (1–9%)	Высокий (35–50%)
Прогрессирующее/агрессивное течение заболевания	Чрезвычайно редко	У 5–10% пациентов

лить через 1–4 часа после события, а базовые уровни триптазы — по крайней мере через 24–48 час., независимо от каких-либо признаков или симптомов.

В случаях нормального значения триптазы пациенты с тяжелой анафилаксией (без крапивницы или ангионевротического отека) после укуса перепончатокрылых могут иметь клональное расстройство ТК (так называемый мастоцитоз костного мозга, субвариант СМ). При отсутствии системного поражения это может быть связано с локальным высвобождением триптазы из ТК кожи. В таких случаях важно контролировать ее содержание в динамике: если уровень триптазы снижается в период полового созревания, нет необходимости проводить биопсию костного мозга. Биопсия костного мозга необходима для точной диагностики СМ, что позволит также обнаружить ассоциированный синдром клональной активации ТК или мутацию GOF KIT и подобрать таргетную терапию.

При подозрении на СМ либо повышенном базальном уровне триптазы дополнительные образцы крови повторно собирают у больного в течении 1–2 нед.

МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ

При этом заболевании, которое обычно начинается в течение первых двух лет жизни ребенка, чаще всего 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. По своей клинической картине кожный мастоцитоз классифицируют как

мастоцитому (20% случаев), макуло-папулезный кожный мастоцитоз (прежнее название — пигментная крапивница; встречается в 75% случаев) и диффузный кожный мастоцитоз (5%).

Зуд кожи, флашинг и даже буллезные реакции наиболее выражены в первые 3–4 года после начала заболевания. Примерно у 2/3 взрослых и всех детей наблюдаются типичные поражения кожи, традиционно называемые пигментной крапивницей (или макуло-папулезный кожный мастоцитоз), характеризующиеся красно-коричневыми пятнами или слегка приподнятыми папулами различных размеров, могут образоваться также бляшки и волдыри.

Важной клинической особенностью мастоцитоза кожи у детей является положительный признак Дарье, который лучше всего выявляют путем механического раздражения (например, шпателем) 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 локальное раздражение кожи не влияет на окружающую неповрежденную кожу и является специфическим диагностическим признаком именно мастоцитоза.

Прием НПВП, опиатов, миорелаксантов, укусы насекомых и физические факторы (например, изменения температуры во время купания или плавания) у таких больных в редких случаях могут провоцировать артериальную гипотензию.

У детей заболевание, как правило, ограничивается кожей и симптомы часто бывают слабо выраженными, тогда как мастоцитоз у взрослых

почти всегда носит системный характер, сопровождается потенциально тяжелыми симптомами и повышенным риском развития анафилаксии, остеопороза и других осложнений. Ниже приведены отличительные особенности течения мастоцитоза у детей и взрослых (табл. 6) [13].

Уровень триптазы сильно повышен чаще у больных с диффузным кожным мастоцитозом (>280 нг/мл).

СЕМЕЙНАЯ α -ГИПЕРТРИПТАЗЕМИЯ

Наследственная α -триптаземия является генетическим заболеванием, которое возникает в результате увеличения числа копий TPSAB1, кодирующего α -триптазу, и характеризуется повышением базального уровня триптазы (>8 нг/мл) с переменными выраженными клиническими симптомами, затрагивающими желудочно-кишечный тракт, соединительную ткань и неврологические системы.

Частота аллеля гена α -триптазы варьирует у разных людей: 29% (до 45% среди белых европейцев) не экспрессируют гены α -триптазы, а 5% имеют аллельные дубликации гена TPSAB1, унаследованные по аутосомно-доминантному типу [7]. Трипликации и даже квинтпликации гена встречаются реже, что связано с более высокой концентрацией триптазы в сыворотке крови и тяжелым течением заболевания.

Взрослые и дети с репликацией гена TPSAB1 имеют сывороточный уровень триптазы $\geq 8,0$ нг/мл и клинические признаки синдрома активации ТК (флешинг, ангионевротический отек, боль в животе, диарея, пищевая непереносимость, гипермобильность суставов, системная реакция на яд перепончатокрылых, эпизоды гипотензии).

У некоторых больных из-за вариаций числа копий α -триптазы встречается вибрационная крапивница. Другой вид вибрационной крапивницы (также аутосомно-доминантный) связан с усилением функциональной мутации в адгезивном G-белковом рецепторе E2. При холодовой крапивнице вызванную холодом зудящую/жгучую сыпь связывают с активацией ТК у больных с аутосомно-доминантным ауто-воспалительным синдромом и IL1-зависимой лихорадкой [5, 7].

ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ТК

(исключая немедленную IgE-опосредованную гиперчувствительность)

Вторичная дисфункция ТК — часто плохо распознаваемое хроническое воспалительное заболевание [2]. Некоторые из этих вторичных нарушений ТК в будущем могут быть признаны в качестве первичных нарушений ТК, например α -триптаземии и ADGRE2-ассоциированной вибрационной крапивницы. Также появляется все больше доказательств того, что весьма значимую роль в патогенезе гипоксических инсультов у новорожденных и детей и в последующем развитии у них патологии глаз (ретинопатия недоношенных), головного мозга (гипоксическая ишемическая энцефалопатия, легких (бронхо-легочная дисплазия) и кровообращения (синдром внезапной детской смерти) может играть дегрануляция ТК [2].

В заключение укажем, что в случаях, когда у больного уровень триптазы не повышен, для уточнения диагноза использование других тестов (например, определение метаболита простагландина 11β -PGF₂ в моче) может быть полезным (табл. 7) [2].

Табл. 7. Уровни триптазы и медиаторов мочи при различных заболеваниях

Заболевание	Базальный уровень триптазы в крови (нг/мл)	Экскреция с мочой		
		N-метилгистамин	Pg 1b-F2a	Lt E4
СМ	>20 (75% случаев)	+++	++/-	++/-
Синдром активации ТК	Пиковая триптаза $> (1,2 \times \text{базальный уровень триптазы}) + 2$ нг/л	—	+++	-/+
Альфа-триптаземия (базальная)	> 8	?	?	?
Анафилаксия, вызванная аспирином или нестероидными противовоспалительными препаратами	Пиковая триптаза $> (1,2 \times \text{базальный уровень триптазы}) + 2$ нг/л	?	?	+ / +++

Примечание: р+ слегка повышен (на 10–30% от верхней границы нормы); ++ умеренно повышен (31–70% от верхней границы нормы); +++ сильно повышен ($>70\%$ от верхней границы нормы); ? — не известно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гипертриптаземия может рассматриваться как результат: повышенного количества ТК; усиления их дегрануляции; увеличенных копий генов или, возможно, артефактов при проведении анализа.

Существует связь между анафилаксией на яд насекомых и устойчивым повышением уровня триптазы в сыворотке крови больных, а также клональными расстройствами ТК.

Постоянно высокий уровень триптазы (>20 нг/мл) является одним из второстепенных критериев диагностики СМ, согласно рекомен-

дациям ВОЗ. Также определение триптазы позволяет быстро диагностировать и подтвердить анафилаксию. Однако низкая специфичность данного теста при анафилаксии или IgE-опосредованной немедленной гиперчувствительности с участием ТК подразумевает проведение дифференциальной диагностики с другими диагнозами, для которых характерно повышение уровня триптазы в сыворотке крови. Все вышесказанное подчеркивает необходимость комплексного участия аллергологов, гематологов и клинических патологов в диагностике этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maurer M., Köberle M., Metz M., Biedermann T. Mast cells: Promoters of health and modulators of disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(4S):S1–S3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.048.
2. Wilcock A., Bahri R., Bulfone-Paus S., Arkwright P.D. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy.* 2019; 74(1):53–63. doi: 10.1111/all.13657.
3. Platzgummer S., Bizzaro N., Bilò M.B., et al. Recommendations for the Use of Tryptase in the Diagnosis of Anaphylaxis and Clonal Mastcell Disorders. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020; 52(2):51–61. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.133.
4. Lobbes H., Reynaud Q., Mainbourg S., Lega J.C., Durieu I., Durupt S. Dosage de la tryptase: un guide d'utilisation pour le clinicien [Tryptase: A practical guide for the physician]. *Rev Med Interne.* 2020; 23:S0248–8663(20)30204-6. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.06.006.
5. Valent P., Akin C., Bonadonna P., et al. Mast cell activation syndrome: Importance of consensus criteria and call for research. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(3):1008–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.004.
6. Weiler C.R., Austen K.F., Akin C., et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(4):883–896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023.
7. Lyons J., Stotz S., Chovanec J. et al. A common haplotype containing functional CACNA1H variants is frequently coinherited with increased TPSAB1 copy number. *Genet Med.* 2018; 20(5):503–512. doi: 10.1038/gim.2017.136.
8. Bonadonna P., Scaffidi L., Boni E. Tryptase values in anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19(5):462–467. doi: 10.1097/ACI.0000000000000569.
9. Ruëff F., Przybilla B., Biló M.B., et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase — a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(5):1047–54. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.027.
10. Schliemann S., Seyfarth F., Hipler U.-C., Elsner P. Impact of age and heterophilic interference on the basal serum tryptase, a risk indication for anaphylaxis, in 1092 dermatology patients. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:484–9. doi: 10.2340/00015555-1245.
11. Valent P., Sperr W.R., Sotlar K., Reiter A., Akin C., Gotlib J., et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7:683–90. doi: 10.1586/17474086.2014.955008.
12. Mulé P., Gabrielli S., Upton J., Em A., Ben-Shoshan M. Anaphylaxis to goat/sheep's milk in a 4-year-old boy tolerant to cow's milk. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(1):e232844. doi: 10.1136/bcr-2019-232844.
13. Broesby-Olsen S. Mastocytosis: urticaria pigmentosa and mastocytosis in the skin. *Global atlas of skin allergy.* 2019, 177–179.