LABORATORINĖ MEDICINA
2025, tomas 27, Nr. 1(101), p. 7–11

Širdies ir kraujagyslių ligų ir sisteminės mastocitozės derinys: klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga

Augustė Ryselytė[1], Laura Malinauskienė[1,2], Greta Burneikaitė[1,3], Jolita Badarienė[1,3]

[1] Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
[2] Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras
Center of Pulmonology and Allergology, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos
[3] Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras
Center of Cardiology and Angiology, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos
El. paštas: auguste.ryselyte@gmail.com

Santrauka

Darbo tikslas. Aprašyti širdies ir kraujagyslių ligų su sisteminė mastocitoze klinikinį atvejį ir apžvelgti naujausią literatūrą šia tema. Įsigilinti į šių ligų derinio diagnostikos ir gydymo ypatybes ir palyginti su pacientui taikytomis priemonėmis.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros apžvalga atlikta naudojant tarptautinę duomenų bazę *Pubmed*, specializuotą *Google Scholar* informacijos paieškos sistemą bei Europos kardiologų draugijos gaires. Išnagrinėtas klinikinis atvejis, jo eiga, dinamika, baigtys.

Rezultatai. 67 metų pacientui po fizinio krūvio atsirado spaudžiantis skausmas už krūtinkaulio, plintantis į kairę ranką ir kaklą, dėl kurio buvo atvežtas į skubiosios pagalbos skyrių. Padidėjęs troponino I lygis (2228 ng/l) leido įtarti miokardo infarktą be ST segmento pakilimo. Koronarografijos metu nustatyta trijų vainikinių arterijų liga su reikšmingomis stenozėmis, todėl Širdies taryboje buvo nuspręsta atlikti aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operaciją. Gydomam stacionare pacientui pastebėtas makulopapulinis bėrimas, atlikus tyrimus diagnozuota odos mastocitozė ir įtarta sisteminė mastocitozė. Pastaroji didina perioperacinės anafilaksijos riziką. Po operacijos pacientui buvo pastebėtas polinkis į hipotenziją, dėl to prireikė noradrenalino infuzijos. Pacientas išleistas iš ligoninės be didesnių komplikacijų, jam rekomenduota tolesnė hematologo ir alergologo priežiūra.

Išvados. Širdies ir kraujagyslių ligos ir mastocitozė turi glaudų patogenezinį ryšį ir kelia iššūkių gydant abi patologijas vienu metu.

Reikšminiai žodžiai: širdies ir kraujagyslių ligos, mastocitozė, putliosios ląstelės, triptazė, ūminiai koroniniai sindromai.

ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) yra pagrindinė mirties priežastis pasaulyje, kasmet nusinešanti apie 17,9 mln. gyvybių. Daugiau nei keturios iš penkių mirčių nuo ŠKL įvyksta dėl vainikinių arterijų sindromų, tokių kaip miokardo infarktas ir insultas, o trečdalis šių mirčių anksčiau laiko ištinka jaunesnius nei 70 metų žmones [1]. Ūminiai širdies ir kraujagyslių sindromai, sukeliami aterosklerozinių plokštelių sankaupų arterijų sienelėse, yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo priežastis visame pasaulyje [2]. Uždegimas, matricos irimas ir lipidų kaupimasis paprastai laikomi pagrindine aterosklerozės patogeneze ir aterosklerozinės plokštelės plyšimo priežastimi [3]. Su ŠKL taip pat siejamos putliosios ląstelės (PL), dar kitaip vadinamos mastocitais, kurie yra pagrindinės įvairių alerginių ligų efektorinės uždegimo ląstelės [4]. Graužikų, šunų ir žmonių širdyje PL paprastai randamos intersticiniame tarpe tarp miocitų, šalia kraujagyslių ir nervų [5]. Tai yra svarbu įvairių širdies ligų atsiradimui ir progresavimui. Ypač daug PL yra aptinkama esant pažengusioms aterosklerozės stadijoms [6]. Pabrėžiant PL svarbą ŠKL, duomenys rodo, kad PL, kuriose daug proteazių ir uždegimą skatinančių mediatorių, yra priežastiniu ryšiu susijusios su aterosklerozinės plokštelės destabilizavimu ir net plyšimu. Sisteminė mastocitozė (SM) yra reta hematologinė liga, sukelianti įvairius klinikinius požymius, įskaitant širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijas, nes sergant šia liga sutrinka PL proliferacija ir jos ima kauptis įvairiuose audiniuose. PL infiltracija širdyje ir kituose kraujagyslių audiniuose gali sukelti endotelio disfunkciją ir padidinti trombinės embolijos riziką [7]. Naujausi tyrimai pabrėžė SM ir padidėjusio mirtingumo nuo ŠKL ryšį, ypač pacientams, sergantiems pažengusių stadijų liga [8]. Ligos apraiškas dažniausiai išprovokuoja padidėjęs iš PL išskiriamų mediatorių kiekis, kuris turi įvairų vietinį ir sisteminį poveikį, pavyzdžiui, sukelia su mediatoriais susijusius simptomus ir padidėjusią anafilaksijos riziką. Diagnozė grindžiama Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) didžiųjų ir mažųjų kriterijų deriniu. Jei tenkinamas bent

vienas didysis ir vienas mažasis arba bent trys mažieji SM kriterijai, nustatoma SM diagnozė [9]. Širdies ir kraujagyslių ligų derinys su mastocitoze reikalauja atidaus daugiadalykio specialistų dėmesio.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Darbas parengtas atlikus mokslinės literatūros apžvalgą naudojant tarptautinę duomenų bazę *Pubmed*, specializuotą *Google Scholar* informacijos paieškos sistemą. Taip pat pasitelktos naujausios Europos kardiologų draugijos gairės. Paieškai naudoti reikšminiai žodžiai: širdies ir kraujagyslių ligos, sisteminė mastocitozė, putliosios ląstelės, triptazė, ūminiai koronariniai sindromai. Mokslinė literatūra atrinkta pagal temos aktualumą, publikavimą anglų kalba, publikacijos metus. Taip pat nagrinėtas klinikinis atvejis, jo eiga, dinamika, baigtys.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

2024 m. rugsėjo 27 d. 67 metų pacientui po fizinio krūvio atsirado spaudžiančio pobūdžio skausmas už krūtinkaulio. Skausmas truko valandą laiko, plito į kairę ranką, kaklą, šiek tiek sumažėjo pailsėjus. Skausmui nedingstant, kvietė greitąją medicinos pagalbą (GMP). Pacientas atvežtas į priėmimo ir skubiosios pagalbos skyrių, kad jį pakonsultuotų kardiologas. GMP buvo skirtas heparinas, morfinas, nitratai, aspirinas, metoklopramidas, ir skausmai krūtinėje išnyko. Pirminė echokardiograma parodė kairiojo skilvelio (KS) inotropiją daugiau nei 55 procentų, be lokalių kontrakcijos sutrikimų. Laboratoriniais tyrimais nustatytas padidėjęs troponino I kiekis (2228 ng/l). Dėl ūminio miokardo infarkto be ST segmento pakilimo (NSTEMI) hospitalizuotas į kardiologijos skyrių. 2024 m. rugsėjo 29 d. atlikus koronarografiją rasta trijų vainikinių arterijų liga (VAL), daugybiniai pakitimai (žr. lentelę). Paciento gydymo taktika aptarta Širdies taryboje. Hospitalizuotam pacientui nutarta atlikti aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operaciją (AoKJO).

Pacientas daug metų serga hipertenzija (labai didelės rizikos grupė), 2001 m. jam atlikta priekinės tarpskilvelinės šakos (PTŠ) proksimalinės dalies 85 procentų stenozės perkutaninė koronarinė intervencija (PKI). Pacientas turi C stadijos širdies nepakankamumą, III funkcinės pajėgumo klasės pagal NYHA, podagrą, dislipidemiją. 2019 m. jam nustatyta dviejų vainikinių arterijų liga (VAL), rekomenduota AoKJO, bet ji nebuvo atlikta. Daug metų reguliariai vartojo vieną kartą per dieną nebivololio 5 mg (beta adrenoblokatorių grupė), vieną kartą per dieną omelsartano 20 mg (angiotenzino II receptorių blokatorių grupė (AKFI)) su amlodipino 5 mg (kalcio kanalų blokatorių grupė) bei hidrochlortiazido 12,5 mg (tiazidinių diuretikų grupė), atorvastatino 80 mg vieną tabletę per dieną (statinų grupė) ir podagros gydymui febuksostato hemihidrato 80 mg vieną tabletę per dieną.

Skyriuje skirtas gydymas aspirinu 100 mg, mažos molekulinės masės heparino injekcija (MMMH) 0,6 ml, izosorbido dinitratu 20 mg, kuris po 4 dienų nutrauktas dėl galvos skausmo, atorvastatinu 80 mg, ezetimibu 10 mg (skirta derinys su statinu), ramipriliu (AKFI) 5 mg, kuris vėliau pakeistas į perindoprilio 10 mg ir indapamido 2,5 mg derinį, amlodipinu 5 mg, omeprazoliu 20 mg (dėl rastų erozijų skrandyje), valsartanu 160 mg (saugesni esant mastocitozei). Ketvirtą gydymo stacionare dieną atkreiptas dėmesys į neniežtintį makulopapulinį bėrimą kirkšnių, pilvo, nugaros ir kaklo srityje (1, 2, 3 pav.). Paaiškėjo, jog tokie bėrimai yra jau apie dešimtį metų, tačiau priežastis nežinoma, nes pacientas dėl šio simptomo niekada nesikreipė į gydytoją. Alergologas ir klinikinis imunologas konsultuodami įtarė mastocitozę. Diagnozei patikslinti atliktas kraujo serumo triptazės tyrimas ir pažeistos odos biopsija. Rasta padidėjusi triptazės koncentracija – 49,8 µg/l (normos riba iki 8,4 µg/l). Vienuoliktą gydymo stacionare dieną patvirtinta odos mastocitozės diagnozė: odos bioptate, papilinėje dermoje intersticinis ir perivaskulinis infiltratas iš ląstelių (iki 110/DPRL) grūdėta amfofiliška citoplazma, apvaliais ir ovaliais branduoliais, imunohistochemiškai – MCT+ mastocitai: CD25/CD2–. Esant odos mastocitozei ir padidėjusiam kraujo triptazės kiekiui, tikėtina sisteminė mastocitozė, kuriai patvirtinti reikalingas c-kit mutacijos tyrimas bei kaulų čiulpų biopsija, kurie gali būti atliekami planine tvarka. Taigi, planuojant paciento gyvybę gelbstinčią operaciją nustatyta padidėjusi perioperacinės anafilaksijos rizika – 1 : 250, palyginti su 1 : 5000 bendroje populiacijoje. Rekomenduoti šie rizikos mažinimo būdai: suplanuoti procedūrą taip, kad būtų vengiama perteklinio šaldymo ar šildymo, spaudimo, sukeliamo, pavyzdžiui, arterinio kraujospūdžio matavimo aparato manžetės, ar užtrukusios anestezijos. Rekomenduojama premedikacija H1 antihistaminais, benzodiazepinais (pagal poreikį) ir gliukokortikosteroidais. Premedikacijos schemos pavyzdys: 50 mg prednizolono (arba 32–48 mg metilprednizolono arba 4 mg deksametazono) likus 13, 7 ir 1 val. iki procedūros ir 1 mg/ml klemastino 2 ml į raumenis likus 1 val. iki procedūros; skiriant opioidus saugiausi fentanilis, remifentanilis, tramadolis, vengtini atrakuriumas, mivakuriumas, saugūs pankuronis, rokuronis, vekuronis, cisatrakuriumas. Taip pat esant galimybei nutraukiami beta adrenoblokatoriai bent 48 val. iki operacijos (jei nėra gyvybinių kontraindikacijų jų neskirti), neskirtini ir AKFI (sunkesnė anafilaksijos eiga), sartanai saugūs. Jei galima (santykinė kontraindikacija), neskirtini chinolonų grupės antibiotikai ir vankomicinas. Operacijos metu vystantis hipotenzijai, odos eritemai arba dilgėlinei, kaip pirmą vaistą skiriama adrenalino bei atliekamas kraujo serumo triptazės koncentracijos tyrimas (laiko intervalas nuo 15 min. iki 4 val. po įvykusios reakcijos). Jodokontrastinės medžiagos turi būti nejonininės arba hiposmoliarinės. Vėliau ambulatoriškai, leidžiant būklei, rekomenduojamos hematologo dėl sisteminės mastocitozės ir alergologo konsultacijos.

Pacientas operuotas – jam atlikta AoKJO. Po AoKJO be vazopresorių pastebėtas polinkis į hipotenziją, atnaujinta noradrenalino infuzija 0,05 µg/kg/val. Pooperacinė eiga sklandi, be didesnių komplikacijų. Pacientas išrašytas iš stacionaro.

Lentelė. Koronarografijos protokolas
Table. Coronary angiography protocol

TYRIMO APRAŠYMAS								
Diagnozė: MI be ST segmento pakilimo, didelės rizikos Punkcijos vieta: A. Radialis Dextra Kontrastinė medžiaga: Ultravist 370 mg Kiekis: 50 ml								
ACD	%	∅, mm	**RIA**	%	∅, mm	**CX**	%	∅, mm
Seg Nr 1	40		Seg Nr 6	70		Seg Nr 11	70	
Seg Nr 2	40		Seg Nr 7	70		Seg Nr 12	90	
Seg Nr 3	90		Seg Nr 8			Seg Nr 13	90	1,8
Seg Nr 4	70		Seg Nr 9	100	1,8	Seg Nr 14		
KVA kamienas			Seg Nr 10	70		Seg Nr 15		
Seg Nr 5	70		RI					



1 pav. Makulopapulinis bėrimas pilvo srityje
Fig. 1. Abdominal maculopapular rash



2 pav. Makulopapulinis bėrimas kirkšnies ir pilvo srityse
Fig. 2. Groin and abdominal maculopapular rash



3 pav. Makulopapulinis bėrimas kaklo srityje
Fig. 3. Neck with maculopapular rash

DISKUSIJA

Širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) ir sisteminės mastocitozės (SM) deriniui pastaruoju metu skiriama vis daugiau dėmesio. Jis kelia nemenkus iššūkius stengiantis tinkamai valdyti paciento sveikatą bei renkant tinkamiausią gydymo būdą. SM būdingas nenormalus putliųjų ląstelių proliferavimas, kuris gali sukelti įvairių organų pažaidą, įskaitant širdies ir kraujagyslių sistemą. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) SM klasifikuoja į kelias subkategorijas, įskaitant indolentinę SM, lėtai progresuojančią SM, su hematologine neoplazija susijusią SM, agresyvią SM, mastocitų leukemiją ir mastocitų sarkomą [10]. Ūminiai širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai paprastai įvyksta plyšus aterosklerozinei plokštelei. Įrodyta, kad putliosios ląstelės kaupiasi į plyšimą linkusių aterosklerozinių plokštelių pečių srityse. Eksperimentiniai gyvūnų tyrimai rodo, kad perivaskulinių putliųjų ląstelių aktyvacija skatina plokštelės destabilizaciją, o pasitelkiant žmogaus miego arterijos endarterektomijos mėginį įrodyta, kad intraplokštelinių putliųjų ląstelių skaičius aterosklerozinėje plokštelėje teigiamai koreliuoja su ligos progresavimu [6, 11]. Praėjus 5–14 dienų po miokardo infarkto, nestabilių aterosklerozinių plokštelių terpėje putliųjų ląstelių ženkliai padaugėja [12]. Tai rodo, kad putliosios ląstelės, esančios vainikinių arterijų pažeidimo vietose, destabilizuodamos plokštelę didina miokardo infarkto riziką. Triptazės koncentracija serume yra labai svarbi diagnozuojant, gydant ir prognozuojant sisteminę mastocitozę. Triptazė yra serino proteazė, kurią putliosios ląstelės išskiria degranuliacijos metu, o jos kiekis serume koreliuoja su putliųjų ląstelių kiekiu ir aktyvumu. Padidėjęs triptazės kiekis serume yra vienas iš sisteminės mastocitozės diagnostikos kriterijų, o didesnis nei 20 ng/ml kiekis dažnai laikomas svarbia diagnostine riba [9]. Ši kiekybinė riba yra ypač svarbi, kadangi padeda atskirti indolentines mastocitozės formas nuo agresyvesnių variantų, kuriems gali reikėti kitokių gydymo strategijų. Pacientams, sergantiems SM, didesnis triptazės kiekis tiesiogiai koreliuoja su didesniu bendru putliųjų ląstelių skaičiumi ir atspindi sunkesnę ligos eigą, simptomus [13]. Be to, triptazės koncentracija kraujyje po degranuliacijos išlieka stabili kelias valandas, todėl ji yra patikimas anafilaksinių reakcijų ir mastocitozės žymuo, skirtingai nei histaminas, kurio koncentracija kraujyje greitai mažėja [14]. Šis triptazės koncentracijos stabilumas ypač naudingas klinikinėje praktikoje nustatant diagnozę ar kelių ligų diferenciacijai. Tyrimai parodė, kad padidėjęs triptazės kiekis gali būti nepriklausomas žymuo miokardo infarkto atveju. Pacientams, patyrusiems ST segmento pakilimo miokardo infarktą, buvo nustatytas gerokai didesnis

triptazės kiekis serume ir jis tiesiogiai koreliavo su prasta miokardo reperfuzija ir pablogėjusia širdies funkcija [15]. Nuolatinis triptazės kiekio padidėjimas pacientams, kuriems atlikta perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), buvo susijęs su nepalankia baigtimi, o tai rodo, kad triptazė gali turėti įtakos miokardo išemijos sunkumui [16]. Be to, triptazė yra susijusi su širdies audinio remodeliacija po sužalojimo. Ji prisideda prie aterosklerozinės plokštelės destabilizacijos bei miokardo fibrozės [17]. Dėl šio proceso galimas miokardo standėjimas, diastolinės funkcijos sutrikimas, o tai gali sukelti hipertenziją [18]. Taip pat pabrėžiamas triptazės vaidmuo esant ūminiams koronariniams sindromams (ŪKS). Didelis triptazės kiekis hospitalizavimo dėl ŪKS metu buvo reikšmingai susijęs su didžiųjų kardiovaskulinių komplikacijų (angl. *major adverse cardiac events* – MACE) išsivystymu per dvejų metų laikotarpį [19]. Tai rodo, kad triptazė yra ne tik ūminių įvykių biožymuo, bet ir gali turėti prognozinės reikšmės ilgalaikiams širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimams. SM gydymo galimybės pirmiausia yra orientuotos į simptomų valdymą ir putliųjų ląstelių aktyvumo kontrolę. Įprastai skiriami H1 antihistaminiai vaistai, kortikosteroidai, omalizumabas, o sunkesniais atvejais – tikslinė terapija, pavyzdžiui, midostaurinas ar avipritinibas – tirozinkinazės inhibitoriai, kurie specifiškai veikia mutavusį c-KIT receptorių, aptinkamą daugeliui SM sergančių pacientų [20]. H1 antihistamininiai vaistai ar leukotrienų receptorių antagonistai dažnai vartojami su PL mediatorių išsiskyrimu susijusiems simptomams – eritemai, niežuliui ir virškinimo trakto sutrikimams palengvinti. Kortikosteroidai gali būti skiriami uždegimui mažinti ir sunkiems simptomams kontroliuoti, ypač ištikus anafilaksijos epizodams [21]. Tačiau tam tikri vaistai gali kelti pavojų gydant abi ligas vienu metu. Beta adrenoblokatoriai, paprastai vartojami įvairioms širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti, kelia sunkumų pacientams, sergantiems SM. Šie vaistai veikia blokuodami adrenalino poveikį beta adrenerginiams receptoriams, todėl sumažėja širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis, o tai naudinga sergant hipertenzija, širdies nepakankamumu ir esant ritmo sutrikimams. Tačiau jų vartojimą pacientams, sergantiems SM, reikia atidžiai apsvarstyti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų. Tokių pacientų putliosios ląstelės dažnai būna hiperreaktyvios ir stimuliuojamos gali išskirti įvairius mediatorius, pvz. histaminą ir triptazę [22]. Mastocitų suaktyvėjimas gali sukelti tokius simptomus kaip bėrimas, hipotenzija ir anafilaksija. Beta adrenoblokatoriai gali sustiprinti simptomus, slopindami kompensacinius mechanizmus, kurie paprastai neutralizuoja putliųjų ląstelių degranuliaciją [4]. Pavyzdžiui, nors tiesioginių įrodymų apie beta adrenoblokatorius ir sunkią hipotenziją sergant mastocitoze yra nedaug, visuotinai pripažįstama, kad beta adrenoblokatoriai dėl savo farmakologinio poveikio gali apsunkinti mastocitų ligomis sergančių pacientų gydymą [23]. Apibendrinant galima teigti, kad dėl SM bei širdies ir kraujagyslių ligų sąveikos būtinas kruopštus ir individualus požiūris į diagnostiką, gydymą, galimas komplikacijas. Siekiant pagerinti pacientų gydymo rezultatus ir sumažinti su šiomis sudėtingomis gretutinėmis ligomis susijusią riziką, būtina tęsti mokslinius tyrimus ir specialistų bendradarbiavimą.

IŠVADOS

Sisteminė mastocitozė yra sudėtinga liga, turinti poveikį širdies ir kraujagyslių sveikatai. Triptazė yra svarbus biožymuo, galintis padėti įvertinti ligos sunkumą bei prognozuoti galimas širdies komplikacijas. Be to, gydant pacientus, sergančius tiek SM, tiek ŠKL, būtina atidžiai stebėti vaistų sąveiką ir galimas nepageidaujamas reakcijas. Tolesni tyrimai ir įvairių specialybių gydytojų komanda yra būtina siekiant geriau suprasti šių ligų sąveiką ir optimizuoti gydymo strategijas, kad būtų užtikrinta pacientų gerovė.

Gauta: 2025 01 06 **Priimta spaudai:** 2025 02 04

Summary

COMBINATION OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND SYSTEMIC MASTOCYTOSIS: CLINICAL CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Augustė Ryselytė, Laura Malinauskienė, Greta Burneikaitė, Jolita Badarienė

Background. Systemic mastocytosis is a rare hematological disorder characterized by the abnormal proliferation of mast cells, leading to various clinical manifestations, including cardiovascular complications. Elevated serum tryptase levels serve as a key diagnostic criterion and are associated with disease severity and poor outcomes in patients with cardiovascular diseases. This thesis explores the coexistence of cardiovascular diseases with systemic mastocytosis that presents a complex medical scenario.

Material and Methods. The work was carried out after a review of the scientific literature using the international database Pubmed and the Google Scholar information retrieval system. The latest European Society of Cardiology guidelines were also used.

Results. Research indicates that elevated tryptase levels correlate with increased risks of myocardial infarction and hypertension, as they reflect mast cell activation and systemic inflammation. The use of beta-adrenoblockers in patients with both SM and cardiovascular diseases poses significant risks, as these medications can exacerbate mast cell-related symptoms and hinder the effectiveness of anaphylaxis treatment.

Conclusions. The interplay between systemic mastocytosis and cardiovascular diseases necessitates a careful and individualized treatment approach. Monitoring tryptase levels and understanding the implications of medication interactions are essential for optimizing patient outcomes. Continued research is vital

for developing targeted therapies and improving the management of these complex comorbidities.

Keywords: cardiovascular diseases, mastocytosis, mast cells, tryptase, acute coronary syndromes.

LITERATŪRA

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: World Health Organization; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).

2. Eurostat. Deaths due to coronary heart diseases in the EU [Internet]. 2020. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/edn-20200928-1

3. Song B, Bie Y, Feng H, Xie B, Liu M, Zhao F. Inflammatory factors driving atherosclerotic plaque progression new insights. J Translat Int Med 2022; 10(1): 36–47. https://doi.org/10.2478/jtim-2022-0012.

4. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lessons from therapies for allergic and non-allergic diseases. Nat Rev Immunol. 2022; 22: 294–308. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00622-y.

5. Jin J, Jiang Y, Chakrabarti S, Su Z. Cardiac mast cells: a two-head regulator in cardiac homeostasis and pathogenesis following injury. Front Immunol 2022; 13: 963444. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.963444.

6. Elieh-Ali-Komi D, Bot I, Rodríguez-González M, Thike T, Martinez-Fernandez Y, Jongstra-Bilen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of mast cells in atherosclerotic plaque progression and destabilization. Clin Rev Allergy Immunol 2024; 66: 30–49. https://doi.org/10.1007/s12016-024-08981-9.

7. Zanotti R, Tanasi I, Crosera L, Bonifacio M, Schena D, Orsolini G, et al. Systemic mastocytosis: multidisciplinary approach. Mediterr J Hematol Infect Dis 2021; 13(1). https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.068.

8. Suppa M, Marino L, Piccari P, Masselli G, Gradini R. Cardiac complications in a patient affected by systemic mastocytosis and primitive myelofibrosis: a case report. Clin Case Rep 2021; 9(11). https://doi.org/10.1002/ccr3.4972.

9. Malinauskienė L, Bylaitė-Bučinskienė M, Mickys U, Žilėnaitė E, Černiauskas K, Chomičienė A ir kt. Mastocitozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos: metodinės rekomendacijos. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2021. https://www.alergologudraugija.lt/publikacijos-ir-protokolai/publikacijos/.

10. Orlova A, Shkurlatovskaja K, Silina E, Pyatilova P, Teplyuk N, Kogan E, et al. Laboratory tests in diagnosis of mastocytosis: literature review and case report. Serb J Exp Clin Res 2020; 21(2): 171–8. https://doi.org/10.2478/sjecr-2019-0080.

11. Mekke JM, Egberts DHJ, Waissi F, Timmerman N, Bot I, Kuiper J, et al. Mast cell distribution in human carotid atherosclerotic plaque differs significantly by histological segment. Eur J Vasc Endovasc Surg 2021; 62(5): 808–15. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.07.008.

12. Kupreishvili K, Fuijkschot WW, Vonk AB, Smulders YM, Stooker W, van Hinsbergh VW, et al. Mast cells are increased in the media of coronary lesions in patients with myocardial infarction and may favor atherosclerotic plaque instability. J Cardiol 2017; 69(3): 548–54. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.04.018

13. Terhorst-Molawi D, Lohse K, Ginter K, Puhl V, Metz M, Hu M, et al. Mast cells and tryptase are linked to itch and disease severity in mycosis fungoides: Results of a pilot study. Front Immunol 2022; 13: 930979. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930979. PMID: 36032167; PMCID: PMC9400509.

14. Černiauskienė M, Bagdonaitė L, Karčiauskaitė D, Kvedarienė V. Prevalence and variability of allergen-specific immunoglobulin E in patients with elevated tryptase levels. Med Sci Monit 2022; 28. https://doi.org/10.12659/MSM.937990.

15. Yuni LD, Rahadianto FP, Azizah AH, Yuliati L. IOP Conf Ser: Earth Environ Sci 2020; 441: 012189. https://doi.org/10.1088/1755-1315/441/1/012189.

16. Chen S, Mu D, Cui M, Ren C, Zhang S, Guo, et al. Dynamic changes and clinical significance of serum tryptase levels in STEMI patients treated with primary PCI. Biomarkers 2014 Nov; 19(7): 620–4. https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.960452 PMID: 25322855.

17. Ribeiro Juliano G, Fleury Skaf M, Santos Ramalho L, Ribeiro Juliano G, Gonçalves Silva Torquato B, Silva Oliveira M, et al. Analysis of mast cells and myocardial fibrosis in autopsied patients with hypertensive heart disease. Rev Port Cardiol 2020; 39(2): 89–96. https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.11.003.

18. Mohajeri M, Kovanen P, Bianconi V, Pirro M, Cicero A, Sahebkar A. Mast cell tryptase – marker and maker of cardiovascular diseases. Pharmacol Ther 2019; 199: 91–110. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.008.

19. Pastorello E, Farioli L, Losappio L, Morici N, Nichelatti M, Schroeder J, et al. Serum tryptase detected during acute coronary syndrome is significantly related to the development of major adverse cardiovascular events after 2 years. Clin Mol Allergy 2015; 13(1). https://doi.org/10.1186/s12948-015-0013-0.

20. Qiu C, Feng D. Efficacy and anti-inflammatory analysis of glucocorticoid, antihistamine and leukotriene receptor antagonist in the treatment of allergic rhinitis. World J Clin Cases 2023 Oct 6; 11(28): 6725–32. https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i28.6725. PMID: 37901022; PMCID: PMC10600842.

21. Delli Colli L, Al Ali A, Gabrielli S, Delli Colli M, Mule P, Lawson B, et al. Managing anaphylaxis: Epinephrine, antihistamines, and corticosteroids: More than 10 years of Cross-Canada Anaphylaxis Registry data. Ann Allergy Asthma Immunol 2023; 131(6): 752–8.e1. https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.08.606.

22. Nagao K, Yoshikawa S, Urakami H, Fujita Y, Komura A, Nakashima M, et al. Ligand-independent function of β2-adrenergic receptor affects IgE-mediated Ca2+ influx in mast cells. Biochem Biophys Res Commun 2024; 733: 102405. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150595.

23. Rijavec M, Inkret J, Bidovec-Stojković U, Carli T, Frelih N, Kukec A, et al. Fatal Hymenoptera venom–triggered anaphylaxis in patients with unrecognized clonal mast cell disorder—Is mastocytosis to blame? Int J Mol Sci 2023; 24(22): 16368. https://doi.org/10.3390/ijms242216368.