

Г.В. Мостбауер, к.мед.н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

Синдром Коуніса

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі. У 2019 р. від ССЗ померло 17,9 млн людей, що становить 32% усіх летальних випадків на планеті, з них 85% були зумовлені гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та інсультом. Згідно із даними Американської асоціації серця (АНА), гострий коронарний синдром (ГКС) є провідною причиною захворюваності та смертності, на який припадає 50% усіх смертей від ССЗ і понад 2,5 млн госпіталізацій у світі щороку. Однією із рідкісних причин розвитку ГКС є синдром Коуніса (СК). У літературі інформації про нього бракує, та у клінічній практиці йому приділяють незначну увагу, що відбувається через пропущені, нерозпізнані та/або недіагностовані випадки СК. Це складний, недостатньо діагностований та потенційно небезпечний для життя стан, спровокований різними алергенами, зокрема лікарськими засобами, вакцинами тощо.

G. Zisa et al. також підтверджують, що СК є недооціненим невідкладним станом, який не так вже й рідко виникає у пацієнтів з анафілаксією, але вважається нечастою патологією, оскільки не діагностується у таких хворих [81]. Дослідники зазначають, що СК — це не ураження одного органа, а складне мультисистемне захворювання, що супроводжується алергією/гіперчутливістю/анафілаксією із залученням шкіри, дихальних шляхів та судинної системи, що значно впливає як на захворюваність, так і на смертність [47]. Тож у випадках, коли наявне поєднання симптомів анафілаксії та вазоспастичної стенокардії або ГКС, важливо мати підозру стосовно СК, що впливає на прогноз, адже невідкладне відповідне лікування як алергічної реакції, так і ГКС є життєво важливим [53, 62, 81].

З огляду на зазначене вище, підвищення обізнаності лікарів про СК, знання етіології, епідеміології, патогенезу та клінічних проявів необхідні для покращення діагностики, терапії, прогнозу і профілактики. Клімат, вплив навколишнього середовища, перехресні реакції на пилок, укуси перетинчастокрилих та змій, надмірне споживання ліків або недостатні профілактичні заходи — це деякі фактори, які сприяють розвитку даного синдрому [43]. Рання діагностика СК і визначення його причини необхідні для запобігання подіям у майбутньому та призначення відповідного лікування [28, 53, 62].

СК — це коронарний розлад гіперчутливості (англ. *hypersensitivity coronary disorder*), спричинений різними станами, ліками, впливом навколишнього середовища, харчовими продуктами та стентами коронарних артерій [43]. СК визначається як поєднання коронаростазу, ГКС чи тромбозу стента зі станами, що пов'язані з активацією тучних клітин та тромбоцитів та залученням взаємопов'язаних і взаємодіючих клітин, як-от макрофаги й Т-лімфоцити при алергічних, анафілактичних чи анафілактоїдних реакціях або реакціях гіперчутливості. Цей синдром розвивається внаслідок виділення медіаторів запалення, таких як гістамін, фактор активації тромбоцитів (ФАТ), метаболіти арахідонової кислоти, нейтральні протеази та різноманітні цитокіни і хемокіни, що виділяються під час алергічних реакцій [42, 43, 47].

СК може проявлятися алергічною вазоспастичною стенокардією, алергічним ГІМ і тромбозом стента з оклюзійним тромбом, інфільтрованим тучними клітинами та/або еозинофілами [6, 16, 43, 53, 62]. Алергічна стенокардія та алергічний ГІМ вражають пацієнтів будь-якого віку, включно із численними та постійно зростаючими причинами їх розвитку з розширенням клінічних проявів, та охоплюють широкий спектр розладів внаслідок активації тучних клітин, що розглядаються як СК [43].

За алергічних реакцій, окрім коронарних артерій, можуть уражатися церебральні та мезентеріальні артерії, адже тучні клітини є в більшості органів тіла людини, зокрема мозку, церебральних та мезентеріальних артеріях [43]. У літературі описані коунісоподібний синдром, що виник внаслідок активації тучних клітин, який проявився спазмом судин головного мозку, та анафілактична реакція на диклофенак, що маніфестувала кропив'янкою й абдомінальним больовим синдромом у пацієнтки

із хронічним атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій [32, 34].

Історична довідка

Смерть фараона Менеса після укуса оси у 2640 р. до н.е. була першою фатальною анафілактичною реакцією [77]. Своєю чергою зв'язок між ССЗ та анафілактичними реакціями встановлено у минулому столітті [38]. Зокрема, в експериментальній моделі анафілаксії на тваринах спостерігали зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) у кроликів [9].

У 1938 р. Е. Clark описав реактивний артеріт і кардит у молодого пацієнта після застосування протипневмококової сироватки [22]. Перше повідомлення про ГІМ, що був пов'язаний із кропив'янкою, опублікували С.W. Pfister et al., який розвинувся у 49-річного чоловіка, що отримував пеніцилін [66]. Однак лише 1991 р. N.G. Kounis і G.M. Zavras описали «синдром алергічної стенокардії», який виник унаслідок спазму коронарних артерій на тлі вивільнення гістаміну, що прогресував до алергічного ГІМ [50].

У 1995 р. Р. Constantinides висунув гіпотезу, що «навіть звичайні алергічні реакції можуть сприяти руйнуванню атеросклеротичної бляшки» [24]. Цей висновок ґрунтувався на тому, що циркулювальні попередники тучних клітин можуть проникати через відкриті з'єднання між ендотеліальними клітинами, які вистилають атеросклеротичні бляшки, на відміну від закритих з'єднань при нормальній інтимі артерій [23].

Під час дослідження препаратів коронарних артерій пацієнтів, що померли внаслідок ГІМ, був виявлений значно вищий ступінь накопичення активованих тучних клітин у місцях ерозії або розриву атеросклеротичної бляшки (у 200 разів більше, ніж у неуразованій інтимі коронарних артерій) [51]. Це може свідчити про те, що тучні клітини відіграють значну роль у тромботичній оклюзії коронарних артерій. Оскільки дозрівання тучних клітин і вивільнення їх медіаторів може займати кілька днів або тижнів, у цій роботі було підняте питання: чому було виявлено багато дегранульованих тучних клітин у місцях ерозії або розриву атеросклеротичної бляшки. Ймовірно, тучні клітини вже існували у місцях ерозії або розриву атеросклеротичної бляшки і були готові до дегрануляції та вивільнення свого вмісту

безпосередньо перед гострою коронарною подією. Це може мати значний терапевтичний ефект і клінічне значення в профілактиці утворення атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях і прогресування нестійких бляшок із подальшим розвитком ГІМ через пригнічення дегрануляції тучних клітин. N.G. Kounis зазначає, що препарати та природні молекули, які стабілізують мембрану тучних клітин і моноклональні антитіла, можуть бути новими терапевтичними методами, які здатні запобігти гострим коронарним та цереброваскулярним подіям [44].

У 2002 р. Т.С. Theoharides встановив, що роль тучних клітин є багатогранною і потребує більш відповідної їх назви (на це вказує їх багатовимірний потенціал), як-от, можливо, «плейотропоцит» (англ. *pleiotropocyte*), багатогранна клітина еплінською мовою [73]. У 2006 р. було опубліковано першу вичерпну доповідь стосовно унікального зв'язку між анафілаксією та ГКС, що був охарактеризований як «дивовижний експеримент самої природи». Медіатори запалення, зокрема гістамін, нейтральні протеази, метаболіти арахідонової кислоти, ФАТ і низка цитокінів та хемокінів, підвищуються у крові або сечі як при алергічних реакціях, так і при ГКС. Вважається, що вивільнення медіаторів під час алергічних реакцій викликає спазм коронарної артерії та/або ерозію чи розрив атеросклеротичної бляшки [44]. Крім того, існує потенційний зв'язок між тромбозом коронарного елутинг-стента й підвищеною чутливістю до його компонентів, як прояв СК, що був описаний 2006 р. [48].

У 2009 р. М. Biteker et al. опублікували чотири випадки алергічного ГІМ у дітей [12]. G. Lipri et al. у 2015 р. продемонстрували, що у хворих, які поступили у відділення невідкладної допомоги з анафілаксією, ангіоневротичним набряком та кропив'янкою, рівень високочутливого тропоніну I, що є специфічним для діагностики ураження міокарда, був значно підвищений порівняно із групою контролю [54]. Це може свідчити про те, що серце та коронарні артерії є основними мішенями анафілаксії [43].

Епідеміологія

Як було вказано вище, СК, імовірно, не є рідкісним станом, але діагностується нечасто, тому захворюваність на СК



Г.В. Мостбауер

вища, ніж оцінювалося дотепер. Окрім того, на сьогодні проведено недостатньо великих проспективних досліджень, присвячених визначенню його поширеності і точної захворюваності. Хоча СК може розвиватися незалежно від раси, вікової групи та географічного положення, все ж він частіше зустрічається у Південній Європі, особливо Туреччині, Греції, Італії та Іспанії [43].

М. Abdelghany et al. зазначають, що СК може вражати осіб будь-якого віку, але частіше його діагностували у віці 40-70 років (68%) та у чоловіків (74,3%) [1]. С. Wang et al. на основі аналізу 31 досліджень повідомили, що серед 33 пацієнтів із СК, що був індукований амоксициліном, 81,8% становили чоловіки, середній вік хворих був 58 років. На додаток, СК частіше розвивався у населення Європи (75,8%) [78].

А. Helbling et al. оцінювали захворюваність на СК у ретроспективному дослідженні протягом 3-річного періоду. У 226 осіб спостерігали 246 епізодів тяжкої анафілаксії, яка включала і серцево-судинні (СС) симптоми, із захворюваністю 7,9-9,6 на 100 тис. осіб за рік. Унаслідок анафілаксії було зафіксовано три летальних випадки, що становило 0,0001% [37]. У проспективному дослідженні, проведеному в Туреччині, захворюваність на СК в усіх госпіталізованих пацієнтів у відділення невідкладної допомоги та з алергією становила 19,4 на 100 тис. осіб (3,4%), а найчастішою етіологією СК були медикаменти (81% випадків) [5]. Поширеність СК оцінили на рівні 0,002% у катетеризаційній лабораторії лікарні третинного рівня надання медичної допомоги в Стамбулі [12].

Відповідно до даних іншого випробування, у 300 випадках анафілаксії в 7,3% пацієнтів були виявлені ураження міокарда, серед яких спостерігали кардіоміопатії, зокрема кардіоміопатію Такоцубо та СК [21].

Таблиця 1. Причини розвитку СК

Медикаменти	Стани	Споживання їжі	Вплив навколишнього середовища
• Анальгетики (ацетамінофен, аспірин, дипірон) • Анестетики (етомідат, ізофлуран, мідазолам, пропофол, реміфентаніл, рокуронію бромід, сукцинілхолін, суксаметоній, триметафан) • Антибіотики (ампіцилін, ампіцилін/сульфактам, амоксицилін, амікацин, цефазолін, цефокситин, церуфоксим, цефрадин, цинкоксацин, лінкоміцин, пеніцилін, сульфаметоксазол, сульбактам/цефоперазон, піперацилін/тазобактам, триметоприм, сульперазон, ванкомицин) • Антикоагулянти (гепарин, лепірудин) • Протипухлинні засоби (5-фторурацил, капецитабін, карбоплатин, денелейкін, інтерферони, паклітаксел, алкалоїди барвінку) • Контрастні речовини (гадоліній, йогексон, меглюмін діатризоат, індіготиіндисульфонат натрію) • Глюкокортикоїди (бетаметазон, гідрокортизон) • НПЗП (алклофенак, диклофенак, напроксен) • Інгібітори протонної помпи (лансопразол) • Засоби для дезінфекції шкіри (хлоргексидин, повідон-йод) • Тромболітики (стрептокіназа, тканинний активатор плазміногену, урокіназа) • Інші (алопуринол, бупропіон, клопидогрель, декстран, еналаприл, есмолол, фруктоза, гелофузин, інсулін, йод, залізо, лозартан, протамін, правцевий антикоагулянт, глафенін, мезаламін, кветіапін)	• Ангіоневротичний набряк • Анізакіоз • Бронхіальна астма • Синдром Чарджа – Стресс • Анафілаксія, спричинена фізичними вправами • Поліноз • Ідіопатична анафілаксія • Стентування коронарних артерій • Мастоцитоз • Нікотин • Скомброїдний синдром • Сироваткова хвороба • Проколювання шкіри • Стенти (металеві, елутинг-стенти)	• Актинідія китайська • Консерви (тунець) • Яйця • Молоко • Риба • Фрукти • Отруєння грибами (Coprinopsis atramentaria) • Молюски • Овочі • Салат із помідорів	• Облизання тваринами • Підстригання газону • Гірудотерапія • Укус перетинчастокрилих • Укус комах • Укуси медуз • Контакт із латексом • Алергія на пшоно • Укус восьминога • Отруйний плющ • Укус скорпіона • Отрута гадюки • Метали

Примітка: Адаптовано за N.G. Kounis [47]

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Згідно із даними Міжнародного агентства з фармакологічного нагляду VigiBase, за період 2010-2014 рр. із 51 зареєстрованого випадку СК майже половина (22 звіти) розвинулися у 2014 р. Більшість випадків СК було зафіксовано у США, а нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) виявилися найчастішою причиною його розвитку [67].

Відповідно до результатів загальнонаціонального епідеміологічного дослідження, проведеного у США, загальна поширеність СК серед 235 420 пацієнтів, госпіталізованих із приводу алергії, гіперчутливості та анафілактичних реакцій, становила 1,1% (нестабільна стенокардія – 0,2%, ГІМ з елевациєю сегмента ST – 0,2% та ГІМ без елевациї сегмента ST – 0,7%), при цьому госпітальна смертність склала 7%. Особи із СК були старшими (середній вік – 65,9±14,1 vs 57,2±17,8 року), та синдром частіше діагностували у чоловіків (46,4 vs 39,9%). У хворих на СК спостерігали вищу госпітальну смертність від усіх причин (7,0 vs 0,4%; p<0,001), довшу тривалість госпіталізації (середнє значення – 5,8±6,0 vs 3,0±3,9 днів; p<0,001), вищі витрати на госпіталізацію (52656 vs 20 487 доларів США; p<0,001).

Також у пацієнтів із СК порівняно із особами без нього була значно вищою частота (p<0,05):

- інсульту (1,0 vs 0,2%);
- порушень ритму серця (30,4 vs 12,4%);
- венозних тромбоемболій (1,6 vs 1,0%);
- діагностичних і коронарних втручань.

Хворі на СК порівняно із групою без даного синдрому мали вищий ризик внутрішньолікарняної смертності: нескориговане відношення шансів (ВШ) – 18,52; 95% довірчий інтервал (ДІ) 15,74-21,80; p<0,001 та скориговане ВШ – 9,74; 95% ДІ 8,08-11,76; p<0,001 [25]. За даними ретроспективного дослідження, проведеного в Італії, у 2% дорослих осіб з анафілактичними реакціями (на укуси перетинчастокрилих та медикаменти) діагностували СК [81].

Наведені вище дані досліджень свідчать, що за алергічних і анафілактичних реакцій серце та, особливо, коронарні артерії є основною мішенню вивільнених медіаторів, які індукують ураження міокарда, що проявляється як СК. Тому лікарі мають враховувати можливість розвитку СК на тлі цих реакцій. Слід підкреслити, що із підвищенням обізнаності про СК та збільшенням кількості великих проспективних випробувань буде отримано справжню оцінку захворюваності на СК [43]. До того ж варто зауважити, що діагностика СК покращується [42, 43].

Етіологія

Встановлені різні причини, що викликають СК, кількість яких зростає (табл. 1) [47]. До них відносяться деякі види продуктів харчування, різноманітні лікаські засоби, вплив факторів навколишнього середовища та певні стани [35, 43, 44, 47, 62, 74]. Фактори ризику СК включають алергію в анамнезі, артеріальну гіпертензію (АГ),

тютюнокуріння, цукровий діабет і гіперліпідемію. За даними М. Abdelghany et al., найпоширенішими тригерами СК є антибіотики (27,4%) та укуси комах (23,4%) [1]. Своєю чергою М. Masuda et al. виявили, що найпоширенішими причинами були антибіотики, НПЗП і отрута перетинчастокрилих [56]. Необхідно зазначити, що жала медоносних бджіл містять пептиди, білки й вазоактивні аміни, зокрема гістамін, ацетилхолін, нор-адреналін, дофамін і 5-гідрокситриптамін, які можуть викликати коронарспазм та розвиток стенокардії [41].

Серед антибіотиків найчастіше повідомлення стосуються алергічних реакцій на пеніциліни і цефалоспорины [18, 65]. Їжа також є поширеною причиною, хоча все ж більш рідкісною, ніж антибіотики або укуси комах. Молоски, тунець, солоня риба, сирі анчоуси та ківі є продуктами, про які часто повідомляють як причину СК [47]. На додаток, є повідомлення про СК, викликаний внутрішньовенним (в/в) введенням контрастних препаратів, латексом, вакцинами, зокрема і проти COVID-19 [28, 46, 79].

Класифікація

У літературі раніше було описано 2 типи/варіанти СК [64]:

- I тип: коронарспазм як прояв ендотеліальної дисфункції або мікросудинної стенокардії, що включає пацієнтів із незміненими коронарними артеріями без факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), у яких гострий викид медіаторів запалення може викликати коронарспазм без підвищення кардіальних ферментів і тропонінів, або коронарспазм, що прогресує до ГІМ із підвищенням рівня кардіальних ферментів і тропонінів;
- II тип: коронаротромбоз, що включає осіб із безсимптомною ІХС, у яких гострий викид медіаторів запалення може викликати коронарспазм із нормальним рівнем кардіальних ферментів і тропонінів, або ерозія чи розрив атеросклеротичної бляшки проявляється як ГІМ.

На основі даних літератури виділений III тип СК, що включає пацієнтів із тромбозом стента, у яких при дослідженні аспірованого тромбу та фарбування гематоксилін-еозином і Гімза спостерігають наявність еозинофілів і тучних клітин відповідно. Цей тип також було діагностовано у хворих з імплантацією стента, які раптово померли, а при гістологічному дослідженні ділянок коронарної інтими, медіа та/або адвентиції у місцях розташування стента виявлено інфільтрацію еозинофілами та/або тучними клітинами [12, 43].

Нещодавно М. Giovannini et al. описали IV тип СК, асоційований із тромбозом шунта у пацієнтів, яким проведене аортокоронарне шунтування (АКШ) [30].

Патофізіологія

Як відомо, СК виникає внаслідок виділення медіаторів запалення при алергічних реакціях [36, 42, 43]. Патофізіологія СК відображена на рисунку [47]. Тучні клітини

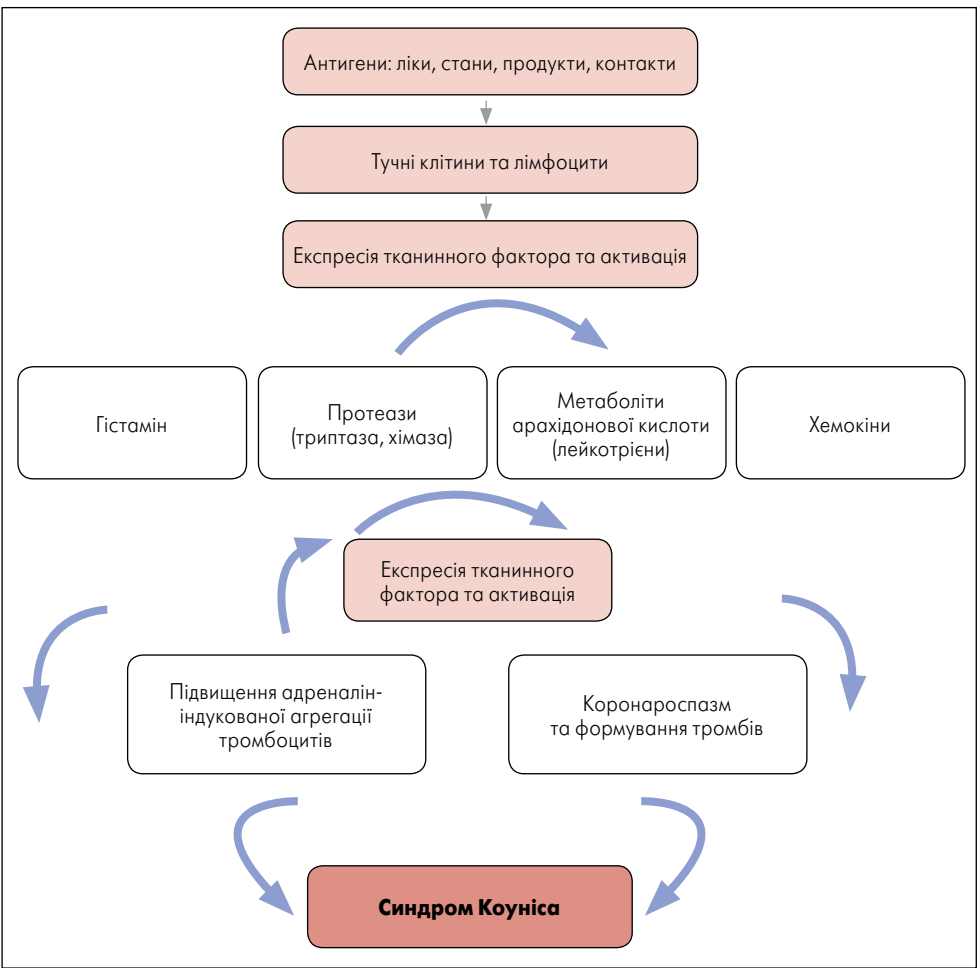


Рисунок. Патофізіологія СК

Адаптовано за N.G. Kounis et al. [47]

відіграють ключову роль у патогенезі СК, які взаємодіють через різноспрямовані стимули з іншими флогістичними клітинами, що діють як «клубок ниток» (англ. *ball of thread*) [36, 43]. Ці компоненти включають ФАТ, гістамін, продукти метаболізму арахідонової кислоти, протеази та велику кількість цитокінів і хемокинів. Усі ці флогістичні медіатори виробляються та вивільняються під час процесу активації алергії, у який також залучені інші клітини – макрофаги та Т-лімфоцити [42, 43]. Необхідно зазначити, що важливу роль у розвитку клінічних проявів синдрому відіграє активація тромбоцитів, що активуються шляхом зв'язування ліганду з одним із рецепторів (FcγRI, FcγRII, FcεRI, FcεRII), розташованих на їх поверхні [36].

Усі ці клітини беруть участь у запальному хвиному колі активації, в якому можуть активувати одна одну за допомогою різноспрямованих сигналів і різноманітних каскадів цитокінів та бути коактивованими [43]. Наприклад, тучні клітини здатні активувати макрофаги та посилювати активацію Т-клітин [40, 43]. Індуцибельний макрофагальний білок 1a може активувати тучні клітини, тоді як CD169 макрофагів – Т-клітини CD8 [55, 60]. Т-клітини здатні опосередковувати активацію та проліферацію тучних клітин і регулювати активність макрофагів. Багато різних медіаторів запалення виробляються тучними

клітинами, які зберігаються приблизно у 500 секреторних гранулах.

Крім того, багато медіаторів запалення синтезуються *de novo*, збагачуючи пул уже утворених. Ці компоненти вивільняються локально та у кровообіг, коли специфічний антиген зв'язується з антитілами IgE, прикріпленими до поверхні тучних клітин, і викликає масивну дегрануляцію [43]. Тучні клітини пов'язані з багатьма органами й системами людини, включно із серцем та коронарними артеріями [27, 29, 43]; їх особливо багато в атеросклеротичних бляшках [27].

Слід підкреслити, що різні новоутворені та накопичені медіатори запалення вивільняються із тучних клітин:

- біогенні аміни, такі як гістамін, хемокини і цитокіни;
- ферменти, як-то нейтральна протеаза, хімаза, триптаза і катепсин D;
- пептиди;
- протеоглікани;
- цитокіни;
- фактори росту;
- метаболіти арахідонової кислоти, такі як лейкотрієни, тромбосан;
- простаглілін, ФАТ і фактор некрозу пухлини α.

Більшість із цих медіаторів діють на СС-систему [43]. У таблиці 2 наведені ефекти деяких біологічно активних речовин на коронарні артерії [70].

Гістамін викликає головним чином коронарну вазоконстрикцію та індукує експресію тканинного фактора й модуляцію запальних клітин, модулює активність нейтрофілів, моноцитів та еозинофілів, зумовлює продукцію прозапальних цитокінів та потовщення інтими, а також активує тромбоцити й Р-селектин [43, 72]. Три нейтральні протеази активують матриксні металопротеїнази, які руйнують колагенову покривку та спричиняють ерозію і розрив атеросклеротичних бляшок [43]. Хімаза та катепсин D стимулюють перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, який є сильним вазоконстриктором [19].

Слід зазначити, що триптаза чинить подвійну дію на каскад коагуляції: має як протромботичні, так і фібринолітичні властивості [49]. Лейкотрієни здійснюють виразний вазоконстрикторний ефект, а тромбосан A2 є сильним індуктором агрегації тромбоцитів і вазоконстриктором [86, 8]. ФАТ за розвитку ішемії міокарда діє як проадгезивна сигнальна молекула через активацію лейкоцитів і тромбоцитів із вивільненням лейкотрієнів або як прямий вазоконстриктор [43].

Таблиця 2. Дія біологічно активних речовин на коронарні артерії	
Запальні агенти	Дія
Гістамін	Вазоконстрикція коронарних артерій внаслідок активації H ₁ -рецепторів на клітинах ендотелію, індуція експресії тканинного фактора та активація тромбоцитів
Триптаза	Активізація металопротеїназ із подальшою ерозією колагенової покривки атеросклеротичної бляшки
Хімаза і катепсин D	Посилення вазоконстрикції шляхом перетворення ангіотензину I на ангіотензин II
Лейкотрієни	Посилення вазоконстрикції
Тромбосан	Агрегація тромбоцитів
Тромбоцити (FcγRI, FcγRII, FcεRI, FcεRII)	Посилення адгезії, активація та агрегація

Адаптовано за E. Scialti et al. [70]

Таблиця 3. Клінічні та лабораторні дані при СК			
Клінічні симптоми	Клінічні ознаки	Дані ЕКГ	Дані лабораторних та інструментальних досліджень
Гострий біль у грудях Дискомфорт у грудній клітці Задихка Слабкість Головний біль Нездужання Нудота Сверб шкіри Синкопе Бльовання	Брадикардія Зупинка серця і дихання Холодні кінцівки Артеріальна гіпотензія Блідість Серцебиття Висипка на шкірі Раптова смерть Пітливість Тахікардія	Фібриляція передсердь Бігемінія Блокади серця Вузловий ритм Синусова брадикардія Синусова тахікардія Депресія або підйом сегмента ST Сплющення та/або інверсія зубця T Розширення комплексу QRS Подовження інтервалу QT Шлуночкові ектопії Фібриляція шлуночків	Коронарографія (спазм, тромбоз) Еозинофілія Підвищення рівня кардіоспецифічних ферментів Підвищення рівня тропонінів Кардіомегалія на рентгенограмі грудної клітки Дилатація камер серця за даними ЕхоКГ Еозинофілія та/або тучні клітини (при гістологічному дослідженні коронарних артерій) Магнітно-резонансна томографія: субендокардіальне накопичення гадолінію Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія: виявлення ішемії

Примітка: Адаптовано за N.G. Kounis [43]

Усі ці попередньо сформовані та новосинтезовані медіатори запалення, що вивільняються локально та поступають до системного кровообігу, можуть викликати спазм або тромбоз коронарних артерій і призводити до розвитку СК [43, 62].

Реакції гіперчутливості негайного типу на вакцини можна пояснити декількома механізмами [28]. Найчастішою і добре зрозумілою є IgE-опосередкована реакція, яка полягає в активації тучних клітин через пряму взаємодію між специфічним IgE проти компонента вакцини та рецептором FcεRI на поверхні тучних клітин. Ця реакція виникає протягом декількох хвилин (до 4-6 год) після впливу антигену і підтверджується виявленням специфічного IgE та підвищенням рівня триптази у сироватці крові. Підвищена чутливість також може бути не опосередкованою IgE, що відбувається через активацію системи комплементу та утворення анафілатоксинів або пряму активацію тучних клітин за допомогою компонента X2 рецептора, асоційованого з G-протеїном, який зв'язаний із Mas (Mas-related G protein-coupled receptor X2) [10, 46].

Як було зазначено вище, СК III типу включає пацієнтів із тромбозом елютинг-стентів. При гістологічному дослідженні тромбів (отриманих за аспірації або автопсії чи за даними експериментальних випробувань на тваринах) було показано, що тромб інфільтрований різними взаємопов'язаними та взаємодіючими запальними клітинами, зокрема тучними клітинами, еозинофілами, макрофагами, Т-клітинами, що вказує на гіперчутливість [45]. Окрім того, компоненти стента, а саме полімерне покриття та препарати, що виділяються, можуть діяти як потужні антигени та викликати гіперчутливість, запалення і тромбоз стента [48].

За даними дослідження побічних ефектів і звітів про застосування лікарських засобів RADAR, наявність локальної реакції гіперчутливості є фактором ризику виникнення пізнього тромбозу стента. Також було показано зв'язок між місцевою реакцією гіперчутливості, тромбозом і відсутністю загоєння інтими після імплантації елютинг-стента [63].

Клінічні прояви

Необхідно зазначити, що прояви СК різноманітні, а етіологія постійно зростає [43]. Клінічні та лабораторні дані при СК наведені у таблиці 3 [43]. Основні клінічні ознаки та симптоми СК можуть бути субклінічними, клінічними та проявлятися гострими або хронічними алергічними реакціями і симптомами, пов'язаними з ішемією міокарда внаслідок порушення коронарного кровотоку при анафілаксії, що може бути причиною несприятливих подій [16, 29].

Тому вкрай необхідним є раннє виявлення та лікування таких пацієнтів [16]. Ретельний клінічний огляд і обстеження, включно з ЕКГ та ехокардіографією (ЕхоКГ), рекомендовані всім пацієнтам, у яких розвиваються реакції гіперчутливості, з метою швидкої діагностики й терапії СК. Якщо у попередньо здорового пацієнта розвивається коронарний спазм, слід проводити пошук можливих причин алергії [71].

СК може проявлятися коронарним спазмом без підвищення маркерів некрозу міокарда і розвитком ГІМ. СС-прояви СК включають такі стани, як [29]:

- ішемія міокарда;
- артеріальна гіпотензія та шок;
- порушення ритму серця;
- дисфункція шлуночків;
- зупинка серця.

У таблицях 4 і 5 наведені випадки СК.

За даними дослідження М. Abdelghany et al., клінічними проявами СК були: у 86,8% випадків – біль у грудній клітці, у 53% – анафілаксія, у 26,8% – висипка на шкірі, у 14% – хрипи в легенях, у 5,1% – набряк легень [1]. У пацієнтів спостерігали такі ускладнення: у 2,3% – кардіогенний шок, у 6,3% – зупинку серця та у 2,9% – фатальні події, причинами

яких були фібриляція шлуночків, ГІМ з елевацією сегмента ST передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) та ГІМ з елевацією сегмента ST передньої стінки ЛШ.

Результати аналізу 33 робіт С. Wang et al. продемонстрували, що в осіб із СК, який розвинувся після застосування амоксициліну, появу симптомів у 54,5% хворих спостерігали через 30 хв, у 15,2% – негайно, у 9,1% – через 1 год [78]. В анамнезі у цих пацієнтів частіше була АГ – у 24,2%, дисліпідемія – у 18,2%, цукровий діабет – у 12,1%, ІХС – у 9,1%.

Клінічні симптоми у хворих включали такі, як:

- біль у грудній клітці – у 63,6%;
- алергічні реакції (як-то висипка, еритема, свербіж) – у 75,8%;
- порушення свідомості, запаморочення – у 30,3%;
- побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (як-от нудота, блювання, біль у животі) – у 30,3%;
- артеріальна гіпотензія – у 36,3%;
- задишка – у 18,2%;
- зупинка серця – у 12,1%.

На ЕКГ елевацію сегмента ST спостерігали у 81,2% випадків, депресію сегмента ST – у 6,1%. За даними ЕхоКГ у 65% пацієнтів змін не було виявлено, у 45% хворих спостерігали гіпокінез стінок ЛШ і у 15% мало місце зниження фракції викиду ЛШ. При проведенні коронарографії у 50% хворих змін коронарних артерій не зафіксовано, у 42,9% діагностували стеноз і у 7,1% – тромбоз коронарних артерій.

У 28,6 і 14,3% випадків зареєстровані зміни лівої та правої коронарної артерії відповідно.

У літературі описаний випадок СК у 42-річної жінки, що була доставлена у відділення невідкладної допомоги зі скаргами на біль у грудній клітці, запаморочення, пресинкопе, які розвинулися через 1 год після багаторазових укусів бджіл. Пацієнтці були призначені преднізолон і димедрол. На ЕКГ: атріовентрикулярна блокада II ступеня 2-го типу (Мобітц II) і блокада правої ніжки пучка Гіса. У крові рівень високочутливого тропоніну I (через 90 хв) становив 941 нгхл⁻¹ (нормальний діапазон – 0-16 нгхл⁻¹). При проведенні коронарографії змін не виявлено. Пацієнтці встановлений діагноз СК I типу, ГІМ без елевації сегмента ST та проведено імплантацію електрокардіостимулятора. Через п'ять днів жінка була виписана у задовільному стані [2].

На додаток, є повідомлення про СК, ускладнений фібриляцією шлуночків, що розвинувся після введення цефоперазону-сульбактаму [39]. В. Gopinath et al. описали випадок СК, індукованого укусами бджіл (15-20 укусів) із розвитком фібриляції передсердь [33]. На ЕКГ спостерігали депресію сегмента ST у всіх відведеннях, в aVR відведенні – елевацію сегмента ST. Рівень тропоніну був підвищений, проте коронарографію не проводили через відмову пацієнта. S. Krishnamoorthy et al. повідомили про розвиток ГІМ після застосування

ципрофлоксацину в молодій жінки [52]. При виконанні коронарографії змін коронарних артерій не виявлено. Крім того, у літературі описано декілька випадків рецидивного СК [16, 28, 56].

Діагностика

Як зазначалося вище, СК – недостатньо діагностована та нерозпізнана патологія. У разі поєднання у пацієнта симптомів алергії та із боку СС-системи варто запідозрити СК [6]. Діагноз СК базується на клінічних симптомах і даних лабораторних досліджень, ЕКГ, ЕхоКГ та коронарної ангіографії [1, 16]. Ретельний аналіз анамнезу хвороби, включно із прийманням медикаментів та алергіями, є обов'язковим. Огляд літератури показав, що 25% пацієнтів із СК в анамнезі мали алергію.

Лабораторні методи дослідження у разі підозри на СК

- Загальний аналіз крові: звернути увагу на еозинофілі
- Кардіоспецифічні ферменти (креатинінфосфокіназа, МВ-фракція креатинінфосфокінази) і тропонін I або T
- Високочутливий С-реактивний білок
- Загальний і специфічний імуноглобулін E (IgE)
- Рівні гістаміну, гімази, триптази в сироватці крові
- Метаболіти арахідонової кислоти: тромбоксан, лейкотрієни, простагландини
- Фактор некрозу пухлин α, інтерферон, інтерлейкін-6

Примітка: Адаптовано за М. Abdelghany et al. [1]

Таблиця 4. Інформація про пацієнтів із СК									
Автори дослідження, посилання	Країна	Вік (роки), стать	СС-фактори ризику	Алергологічний анамнез	Алергічні тригери, шлях введення	Доза, г	Інші препарати	Час початку	Симптоми
A. Mitsis et al. [59]	Велика Британія	64, чол.	АГ, дисліпідемія, тютюнокуріння	н/д	Цефуроксим, в/в	0,5	Діазепам внутрішньо	20 хв	Бронхоспазм, еритема, свербіж, періорбітальний набряк, загальний дискомфорт, запаморочення, загрудинний біль, ФП
H. Adachi et al. [3]	Японія	92, жін.	Відсутні	Відсутній	Цефазолін, в/в	1,0	Лідокаїн	5 хв	Задишка, нудота, брадикардія, шок, втрата свідомості
D. Forlani et al. [29], випадок 1	Італія	62, чол.	Відсутні	Відсутній	Укус оси у праве плече	н/д	н/д	Декілька хв	Інтенсивний біль у грудній клітці, гостра кропив'янка
D. Forlani et al. [29], випадок 2	Італія	61, чол.	АГ, ожиріння	н/д	Цефтріаксон, в/в	н/д	н/д	Декілька хв	Кропив'янка, втрата свідомості, кардіогенний шок
D. Forlani et al. [29], випадок 3	Італія	60, чол.	Дисліпідемія, тютюнокуріння	н/д	Укус оси	н/д	н/д	Декілька хв	Втрата свідомості, гемодинамічні розлади
K. Ito et al. [39]	Японія	74, чол.	АГ, дисліпідемія	н/д	Цефоперазон-сульбактам	1,0	н/д	10 хв	Висипка, фібриляція шлуночків
A. Sunder et al. [71]	Індія	59, чол.	Цукровий діабет	Відсутній	Укус бджоли	н/д	н/д	н/д	Задишка, біль у грудній клітці, набряк легень
A. Cakmak et al. [18]	Туреччина	33, чол.	н/д	н/д	Цефтріаксон чи метронідазол	н/д	н/д	30 хв	Біль у грудній клітці, нудота, свербіж, висипка
E. Şancı et al. [69]	Туреччина	22, жін.	н/д	Алергія на яйця та помідори	Вакцина BNT162b2 мРНК проти COVID-19, 1 доза	–	н/д	15 хв	Задишка, біль у грудній клітці, серцебиття
A. Navarro-Navajas et al. [62]	Колумбія	71, чол.	АГ	Відсутній	Ципрофлоксацин	–	–	1-3 год	Генералізований свербіж, набряк язика, задишка та біль у грудній клітці, макулопапульозна висипка на грудній клітці, кропив'янка
I. Fialho et al. [28]	Португалія	59, чол.	Тютюнокуріння	4 міс. тому переніс СК після вакцинації проти грипу	Вакцина проти SARS-CoV2 (AstraZeneca, Cambridge, UK), входить у склад полісорбат 80 (PS80)	н/д	Клопидогрель, ривароксабан	20 хв	Загрудинний біль, блідість, пітливість, мікропапульозна висипка на грудях
W.J. Lin et al. [53]	Китай	42, чол.	АГ, тютюнокуріння	Алергія на укуси комах	Укус бджоли	н/д	н/д	34 год	Загрудинний біль, артралгії, місцеві шкірні алергічні реакції (болючість, почервоніння та набряк)
S.K. Borkar et al. [15]	Індія	50, чол.	н/д	н/д	100-150 укусів бджоли	н/д	н/д	н/д	Набряк обличчя та верхніх кінцівок, утруднення дихання, сонливість, брадикардія, біль у грудній клітці
D. Drittel et al. [26]	США	41, чол.	Відсутні	Відсутній	Ванкоміцин	2,0	н/д	12 год після останньої дози ванкоміцину	Висипка, нездужання, пітливість, нудота, головний біль, дискомфорт у грудній клітці

Примітки: ОГ ЛКА – огинаюча гілка лівої коронарної артерії, ФП – фібриляція передсердь, н/д – немає даних.

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 23												
Таблиця 5. Дані лабораторних та інструментальних досліджень, лікування пацієнтів із СК												
Автори дослідження, посилання	Еозинофіли крові	Рівень тропоніну I чи T (нг/мл)	Триптаза (мкг/л)	Прик-тест/ВШТ	IgE	ЕКГ	КГ	Діагноз	Тип СК	Реваскуляризація	Лікування	Наслідки
A. Mitsis et al. [59]	Верхня межа норми	0,266 нг/мл	н/д	н/д	н/д	Елевация сегмента ST у відведеннях II, III, aVF із реципрочною депресією сегмента ST у відведеннях I, aVL, V ₄ -V ₆ , повна АВ-блокада	Виразний спазм ЛКА, який пройшов після в/к введення нітратів	ГКС, ускладнений КШ і повною АВ-блокою	I	Не проводилася	Преднізон в/в, антигістамінні препарати, адреналін, ШВЛ, нітрогліцерин в/к і в/в, добутамін, норадреналін, клопідогрель, АСК, БКК, НМГ, статини, тимчасова ЕКС	Виписаний через 6 днів
H. Adachi et al. [3]	н/д	н/д	26,7 мг/л	«+»/сильно «+» реакція на цефазолін	н/д	Елевация сегмента ST у відведеннях II, III, aVF і реципрочні зміни у відведеннях I, aVL, V ₃ -V ₅	Стеноз коронарних артерій відсутній	ГКС, шок	I	Не проводилася	Атропін, адреналін, нікорандил, норадреналін, ШВЛ, НФГ	Покращення
D. Forlani et al. [29], випадок 1	765 мкл і базофіли 288 мкл	0,32 нг/мл (норма <0,04)	15 мкг/л	«+»/шкірні проби показали сенсibiliзацію до отрути ос	Підвищення рівня специфічного IgE до отрути ос	Елевация сегмента ST у відведеннях II, III, aVF	Спазм проксимального сегмента ПКА	Вазоспастична стенокардія	I	Не проводилася	АСК, гепарин, тикагрелор, ізосорбід динітрат в/к, метилпреднізолон, специфічна імунотерапія	Виписаний із покращенням і скерований до алергологічного відділення
D. Forlani et al. [29], випадок 2	н/д	16,2 нг/мл	н/д	н/д/«+» при розведенні 1:100 у фізіологічному розчині	Підвищення рівня специфічного IgE до цефаклору	Елевация сегмента ST у передніх відведеннях	Тромбоз середнього сегмента ПМШГ ЛКА	ГІМ	II	Первинне ПКВ з імплантацією елютинг-стента в ПМШГ ЛКА	АСК, клопідогрель, аторвастатин	Виписаний із покращенням, скерований до алергологічного відділення
D. Forlani et al. [29], випадок 3	Норма	17,6 нг/мл	н/д	«+»/не проводилися	Підвищення рівня специфічного IgE до отрути ос	Елевация сегмента ST у передніх відведеннях	Субоклюзія ПМШГ ЛКА	ГІМ	II	Первинне ПКВ з імплантацією елютинг-стентів у проксимальній і середній сегменти ПМШГ ЛКА	АСК, тикагрелор, біспролол, аторвастатин, раміприл, десенсибілізувальна терапія	Покращення
K. Ito et al. [39]	н/д	КФК-МВ 27 Од/л	53,4 пг/мл	н/д	н/д	Фібриляція шлуночків, елевация сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, нестійка шлуночкова тахікардія, інтермітуюча повна АВ-блокада	Коронароспазм ПКА (тривалістю 40 хв)	ГКС	I	Не проводилася	Гідрокортизон, серцево-легенева реанімація, норадреналін, нітрогліцерин в/к, тимчасовий ЕКС	Виписаний із покращенням на 11-й день
A. Sunder et al. [71]	н/д	Тропонін I 0,03 нг/мл	н/д	н/д	н/д	Елевация сегмента ST у відведеннях V ₁ -V ₅	90% стеноіз проксимального сегмента ПМШГ ЛКА, 70% стеноз середнього сегмента ПМШГ ЛКА, дистально дифузний стеноз, 40% стеноз ПКА	ГІМ	II	АКШ	Преднізолон, НМГ, експрін, клопідогрель, аторвастатин	Виписаний
A. Cakmak et al. [18]	Норма	Тропонін I 2,89 (норма – 0-0,16)	н/д	н/д	н/д	Елевация сегмента ST у відведеннях I, aVL, дискордантна депресія сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V ₃ -V ₆	Стеноз коронарних артерій відсутній	ГІМ високих відділів бічної стінки ЛШ	I	Не проводилася	Адреналін, дексаметазон, преднізолон, феніраміну малеат, нітрогліцерин	Виписаний із покращенням
E. Şancı et al. [69]	н/д	Тропонін I 0,003 нг/мл (<0,016 нг/мл)	н/д	н/д	н/д	Елевация сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V ₃ -V ₆	Стеноз коронарних артерій відсутній	ГІМ	I	н/д	Аспірин, дексаметазон, фенірамін малеат	Виписана у задовільному стані
A. Navarro-Navajas et al. [62]	н/д	«+» тропоніновий тест	н/д	н/д	н/д	Елевация сегмента ST у відведеннях II, III та aVF	Тромботична оклюзія стента в ОГ ЛКА (6 міс. тому проведене стентування)	ГІМ нижньої стінки ЛШ (тип 4b)	III	Ангіопластика, імплантація елютинг-стента в ОА	Гідроксизин, гідрокортизон, адреналін, норадреналін, аторвастатин, АСК, клопідогрель, карведілол, омепразол, валсартан	–
I. Fialho et al. [28]	1,9×10 ⁹ /л	Високочутливий тропонін T 60 нг/л → 7795 нг/л (<14 нг/мл)	н/д	Шкірні проби «-» (використовували амідарон, містить PS80)	н/д	Елевация сегмента ST у відведеннях II, III та aVF, патологічний зубець Q та інверсія зубця T у відведеннях V ₂ -V ₅	Тромбоз елютинг-стента (5 місяців тому переніс ГКС після вакцинації проти грипу, проведено імплантацію елютинг-стента в ПКА)	ГІМ з елевацией сегмента ST нижньої стінки ЛШ	III	Аспірація тромбу, балонна дилатація, імплантація елютинг-стента в проксимальний край попереднього елютинг-стента (ПКА)	Клопідогрель, ривароксабан	Покращення
W.J. Lin et al. [53]	н/д	Високочутливий тропонін I 155,9 нг/л	н/д	н/д	н/д	Патологічний зубець Q, елевация сегмента ST, інверсія зубця T у відведеннях II, III, aVF	90% стеноз середнього сегмента ПКА	ГІМ задньої стінки ЛШ	II	Імплантація елютинг-стента в ПКА	АСК, клопідогрель, ніфедипін, метопролол, аторвастатин, лоратадин,	Виписаний із покращенням
S.K. Borkar et al. [15]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Елевация сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, дискордантна депресія сегмента ST у відведеннях I, aVL, V ₁ -V ₅	Тромботична оклюзія проксимального сегмента ПКА і 80% стеноз ОГ ЛКА	ГІМ задньої стінки ЛШ	II	ПКВ ПКА, через 15 днів ПКВ ОГ ЛКА	ШВЛ, ГК, адреналін, антигістамінні препарати, еноксапарин, АСК, клопідогрель, розувастатин	Через 1 міс. скарги відсутні
D. Drittzel et al. [26]	н/д	30 нг/л → 199 нг/л	н/д	н/д	н/д	Інверсія зубця T у відведеннях III, aVF, V ₅ -V ₆	Відсутній стеноз коронарних артерій	ГКС	I	Не проводилася	АСК, гепарин, нітрогліцерин	Резолюція симптомів і змін на ЕКГ
Примітки: АВ – атріовентрикулярна, АСК – ацетилсаліцилова кислота, БКК – блокатори кальцієвих каналів, ВШТ – внутрішньошкірний тест, в/к – внутрішньокоронарно, ГК – глюкокортикоїди, ЕКС – електрокардіостимулятор, КГ – коронарографія, ЛКА – ліва коронарна артерія, ЛШ – лівий шлуночок, МШП – міжшлуночкова перегородка, н/д – немає даних, НМГ – низькомолекулярний гепарин, НФГ – нефракціонований гепарин, ПКА – права коронарна артерія, ПКВ – перкутанне коронарне втручання, ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка, ШВЛ – штучна вентиляція легень, ФВ – фракція викиду, «+» – позитивні результати, «-» – негативні результати.												

За даними дослідження, у пацієнтів, госпіталізованих у відділення невідкладної допомоги із гострими алергічними реакціями, було виявлено значне підвищення рівня високочутливого тропоніну I в сироватці крові порівняно зі 125 здоровими особами. Крім того, у підгрупі хворих з анафілаксією вміст тропоніну I був більшим, ніж за легшого перебігу алергічних реакцій. Автори запропонували визначення рівня тропоніну в осіб із гострими алергічними реакціями з метою своєчасного виявлення та лікування потенційного ураження міокарда [54].

N. Arenja et al. також зазначають, що частота й тяжкість епізодів анафілаксії

з ураженням серця та коронарних судин вказують на доцільність визначення серцевих біомаркерів у пацієнтів з анафілаксією, навіть за відсутності асоційованих з ішемією міокарда симптомів, для швидкого виявлення та контролю потенційних уражень міокарда [7].

І навпаки, сироваткові рівні триптази слід визначати у хворих на ГКС із метою виявлення його можливої алергічної етіології. Це особливо важливо у разі відсутності обструкції коронарних артерій за даними коронарної ангіографії. У пацієнтів із супутніми ознаками та симптомами кропив'янки, ангіоневротичного набряку або задишки слід запідозрити зв'язок з алергічним фактором [29].

Результати дослідження продемонстрували, що підвищення рівня тропоніну було виявлене у 60,6% пацієнтів із СК, нормальний рівень — у 25,1% і у 14,3% показник не визначали. На ЕКГ у 76% випадків спостерігали елевацию сегмента ST (у 66,9% — нижньої стінки ЛШ) і у 17,1% — депресію сегмента ST [1]. За даними іншої роботи, з-поміж 27 осіб із СК (індукований амоксациліном) у 11,1% фіксували підвищення рівня тропоніну Т, у 11,1% був нормальний показник, у 77,8% — збільшення вмісту тропоніну І, яке в середньому становило 2,2 нг/мл [78].

Після гострої події пацієнтів необхідно скеровувати до експертного медичного центру з метою діагностики реакцій гіперчутливості для визначення триггеру, щоб запобігти подальшому впливу та уникнути реакцій, що загрожуватимуть життю в майбутньому [28].

Для встановлення діагнозу анафілаксії робоча група Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) пропонує використовувати клінічні критерії, що включають швидку появу множинних симптомів і ознак, для ідентифікації анафілаксії в гострому контексті. Оскільки анафілаксія є клінічною невідкладною ситуацією, діагноз потрібно визначати швидко [61].

Для того щоб встановити, чи подія спричинена анафілаксією, необхідно визначати рівень триптази у крові [16, 43]. Робоча група ЕААСІ рекомендує вимірювати рівень триптази в сироватці крові через 0,5-2 год після розвитку реакції та принаймні через 24 год після повного зникнення симптомів, аби підтвердити ретроспективну діагностику анафілаксії [61]. Слід пам'ятати, що підвищений вміст триптази може бути наявним і за інших захворювань та станів, окрім алергічних реакцій [57].

За оновленими рекомендаціями Американської академії алергії, астми та імунології (JTFPP) із менеджменту анафілаксії 2023 р., діагностика анафілаксії ґрунтується на ретельному клінічному анамнезі та включає:

- характеристики пацієнта (наприклад, вік, стать, анамнез хвороби й атопії, одночасне лікування);
- детальний опис реакції (можливі тригери, характер симптомів, час початку, тривалість симптомів);
- супутні фактори (як-от фізичні вправи, вірусна інфекція, лікарські засоби, менструальний статус, стрес, їжа, алкоголь);
- відповідь на лікування.

Діагноз підтверджується гострим підвищенням рівня триптази у сироватці крові. Хоча концентрація триптази, більша за лабораторно визначене референтне значення (наприклад, >11,4 нг/мл), є інформативною, багато випадків анафілаксії можуть не бути пов'язані з її підвищенням. Своєю чергою гостре збільшення вмісту загальної триптази в сироватці крові принаймні на 20% + 2 нг/мл вище вихідного рівня може свідчити про системну активацію тучних клітин [31].

Згідно із даними дослідження, рівень триптази у сироватці крові був достовірно підвищений у 15,2% пацієнтів із СК, які проходили обстеження та у 30,3% — позитивний шкірний прик-тест [78].

Необхідно зазначити, що нормальний показник гістаміну або IgE не виключає діагнозу СК [14].

Провокаційні тести на лікарські засоби є стандартом діагностики гіперчутливості до медикаментів. Однак у деяких випадках їх проведення не рекомендоване через ризик нової реакції, небезпечної для життя [58].

На додаток, М. Abdelghany et al. спостерігали у 72,6% пацієнтів СК І типу, у 22,3% — ІІ типу і у 5,1% — ІІІ типу [1]. Аналіз літератури показав, що у хворих на СК, що розвинулися після застосування амоксациліну, І тип СК мав місце у 48,5% випадків, ІІ — у 30,3%, ІІІ — у 6,1%, не встановлено — у 15,2% [78].

Лікування

Терапія СК є складною, оскільки потребує одночасного лікування як алергічних проявів, так і з боку СС-системи [1, 29, 59]. Необхідно зазначити, що на даний час відсутні рекомендації щодо лікування пацієнтів із СК, а більшість інформації надходить зі звітів про випадки або невеликих серій випадків цього захворювання [3, 20].

При веденні хворих на СК потрібно мати на увазі, що ліки, які застосовуються для терапії проявів із боку СС-системи, можуть посилити алергію, а медикаменти для лікування алергічних проявів — погіршити функцію серця [47]. Загальновідомо, що епінефрин є препаратом першої лінії для лікування анафілаксії [31]. Однак слід пам'ятати, що він може викликати коронароспазм і посилювати ішемію міокарда [1]. Окрім того, β-блокатори здатні посилювати коронароспазм внаслідок впливу на α-адренергічні рецептори [20].

У рекомендаціях JTFPP (2023) зазначено, що раніше β-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) вважалися протипоказаними пацієнтам із високим ризиком анафілаксії, адже їх ефекти теоретично можуть збільшити тяжкість анафілаксії та впливають на відповідь на лікування. На сьогодні відомо, що β-блокатори зменшують компенсаторні реакції СС-системи на анафілаксію, посилюють вивільнення медіаторів тучних клітин і можуть знизити ефект адреналіну. Своєю чергою іАПФ запобігають розпаду брадикініну, сприяють вазодилатації та можуть безпосередньо впливати на тучні клітини. Дані досліджень продемонстрували нове уявлення про відносний ризик цих препаратів і містять вказівки щодо того, чи потрібно змінити або відмінити ці медикаменти у деяких пацієнтів. Проте за більшості медичних показань ризик, асоційований із припиненням або зміною β-блокаторів чи іАПФ, може перевищувати ризик тяжкої анафілаксії у разі продовження терапії, особливо в осіб з анафілаксією від укусів комах [31].

Робоча група ЕААСІ рекомендує негайно застосовувати внутрішньом'язове введення адреналіну в ділянці середини стегна як першу лінію лікування анафілаксії [61]. При СК І типу терапія також включає в/в введення глюкокортикоїдів і призначення антигістамінних препаратів [1, 47]. Болосне введення антигістамінних засобів слід проводити повільно, оскільки вони можуть спричинити артеріальну гіпотензію та погіршити коронарний кровоток [47]. Вазодилатори, такі як блокатори кальцієвих каналів і нітрати, усувають коронароспазм, спричинений алергічною патологією [43, 47].

Лікування порушення коронарного кровотоку в осіб із СК (залежно від типу) необхідно проводити згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) 2024 р. щодо ведення пацієнтів із хронічними коронарними синдромами чи новою 2023 р. стосовно менеджменту осіб із ГКС [17, 76]. Слід зазначити, що опіати, як-то морфін і меперидин, доцільно використовувати дуже обережно, оскільки вони можуть індукувати дегрануляцію тучних клітин і посилювати алергічну реакцію [4].

У випадках СК ІІІ типу при аспірації тромбу рекомендоване його гістологічне дослідження для підтвердження наявності еозинофілів (фарбування гематоксилін-еозином) і тучних клітин (за Гімза) [62].

За даними метааналізу випадків СК, що розвинувся після використання амоксациліну, С. Wang et al. показали, що глюкокортикоїди були призначені 66,7% хворих, антигістамінні препарати — 66%, епінефрин — 18,2%, нітрати — 24,2%, антиагреганти — 42,4%, антикоагулянти — 30,3%, тромболітики — 3%. Перкутанне коронарне втручання проводили 24,2% пацієнтів, а АКШ — одному хворому (3%) [78].

Прогноз

Пацієнти із СК мають сприятливий прогноз, проте рання діагностика СК необхідна для отримання кращих результатів [62]. Зокрема, М. Abdelghany et al. зазначають, що пацієнти із СК І типу мають сприятливий прогноз [1].

За даними огляду літератури, тяжкі ускладнення при СК траплялися рідко, а саме:

- кардіогенний шок — у 2,3% пацієнтів;
- зупинка серця — у 6,3% хворих;
- смерть — у 2,9% випадків.

Більшість із цих ускладнень спостерігали у чоловіків, але поширеність СК серед представників даної статі може пояснити такі дані. Смертність була зіставною у чоловіків і жінок (3 і 2,2% відповідно). Алергічна реакція на медикаменти виявилася тригером у всіх випадках СК (n=175), ускладнених тяжкими подіями, за винятком одного летального, що був спричинений укусом оси [1].

На основі аналізу 31 статті, присвяченої СК, що асоційований із прийманням амоксациліну й амоксациліну із клавуловою кислотою, 97% пацієнтів одужали, а один хворий (3%) помер [78].

Висновки

СК є унікальним синдромом, що виникає внаслідок реакцій гіперчутливості з розвитком вазоспастичної стенокардії, ГКС, рестенозу стента чи шунта. СК залишається недостатньо діагностованим невідкладним станом, що може загрожувати життю та бути причиною відсутності чи затримки призначення відповідної терапії, яку потрібно розпочинати якомога раніше. Тому лікарям різних спеціальностей, зокрема невідкладної допомоги, кардіологам, алергологам, сімейним лікарям, важливо знати про ймовірний розвиток СК, причини, особливості перебігу, аспекти діагностики й лікування.

Важливо підкреслити, що не кожний випадок коронароспазму можна класифікувати як СК. Для діагностики цього синдрому в пацієнта мають бути прояви реакцій гіперчутливості, які супроводжуються симптомами, що свідчать про порушення коронарного кровотоку. Такі пацієнти потребують обстеження як для виключення/підтвердження розладів коронарного кровотоку, так і з метою алергологічного обстеження. Лікування хворих на СК має бути спрямоване на терапію порушення коронарного кровотоку та алергічних реакцій за відповідними рекомендаціями.

Література

- Abdelghany M., Subedi R., Shah S., Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome // *Int J Cardiol.* — 2017. — 1 (232). — P. 1-4; doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.124.
- Acehan S., Satar S., Gulen M. et al. Angina and Arrhythmia Symptoms Following Multiple Bee Stings: Kounis Syndrome // *Wilderness Environ Med.* — 2022. — 33 (4). — P. 417-421; doi: 10.1016/j.wem.2022.06.003.
- Adachi H., Ihara M., Nojima Y. et al. Kounis syndrome cause d by anaphylaxis without skin manifestations after cefazolin administration // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. — 7 (1). — P. 317-319; doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.030.
- Akgullu C., Eryilmaz U., Gungor H. et al. Myocardial infarction secondary to morphine-induced Kounis syndrome // *Herz.* — 2014. — 39 (7). — P. 874-876; doi: 10.1007/s00059-013-3919-7.
- Akoz A., Tanboga H.I., Emet M. et al. A prospective study of Kounis syndrome: Clinical experience and cardiac magnetic resonance imaging findings for 21 patients // *Acta Med Mediterraea.* — 2013. — 29. — P. 811-816.
- Albailieh L., Huis Veld M.A. Allergic Acute Coronary Syndrome-Kounis Syndrome // *Immunol Allergy Clin North Am.* — 2023. — 43 (3). — P. 503-512; doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.010.
- Arenja N., Mueller C., Ehl N.F. et al. Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction // *Am J Med.* — 2013. — 126 (6). — P. 515-522; doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.028.

- Arshad M., Vijay V., Floyd B.C. et al. Thromboxane receptor stimulation suppresses guanylate cyclase-mediated relaxation of radial arteries // *Ann Thorac Surg.* — 2006. — 81 (6). — P. 2147-2154; doi: 10.1016/j.athoracsurg.2006.01.024.
- Auer J. Lethal cardiac anaphylaxis in the rabbit: fourth communication // *J Exp Med.* — 1911. — 14 (5). — P. 476-496; doi: 10.1084/jem.14.5.476.
- Banerji A., Wickner P.G., Saff R. et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach // *J Allergy Clin Immunol Pract.* — 2021. — 9 (4). — P. 1423-1437; doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047.
- Bhoopalan K., Rajendran R., Alagarsamy S., Kesava-moorthy N. Successful extraction of refractory thrombus from an ectatic coronary artery using stent retriever during primary angioplasty for acute myocardial infarction: a case report // *Eur Heart J Case Rep.* — 2019. — 3 (1). — ytyl161; doi: 10.1093/ehjcr/tyty161.
- Biteker M., Duran N.E., Biteker F.S. et al. Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome // *Eur J Pediatr.* — 2010. — 169 (1). — P. 27-29; doi: 10.1007/s00431-009-0965-5.
- Biteker M. A new classification of Kounis syndrome // *Int J Cardiol.* — 2010. — 145 (3). — P. 553; doi: 10.1016/j.ijcard.2010.05.020.
- Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome // *Expert Rev Clin Immunol.* — 2010. — 6 (5). — P. 777-788; doi: 10.1586/eci.10.47.
- Borkar S.K., Hande P., Bankar N.J. Kounis Syndrome: Bee Sting-Induced Acute Myocardial Infarction // *Cureus.* — 2023. — 15 (10). — e47507; doi: 10.7759/cureus.47507.
- Brancaccio R., Bonzano L., Cocconcelli A. et al. Recurrent Kounis Syndrome: A Case Report and Literature Review // *J Clin Med.* — 2024. — 13 (6). — P. 1647; doi: 10.3390/jcm13061647.
- Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes // *Eur Heart J.* — 2023. — 44 (38). — P. 3720-3826; doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Apr 1;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870.
- Çakmak A., Keskin G. Kounis syndrome: Is ceftriaxone or metronidazole responsible for acute myocardial infarction? A rare case // *Anatol J Cardiol.* — 2021. — 25. — P. 451-452; doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2020.36422.
- Carl-McGrath S., Gräntzdörffer I., Lendeckel U. et al. Angiotensin II-generating enzymes, angiotensin-converting enzyme (ACE) and mast cell chymase (CMA1), in gastric inflammation may be regulated by H. pylori and associated cytokines // *Pathology.* — 2009. — 41 (5). — P. 419-427; doi: 10.1080/00313020902885037.
- Cevik C., Nugent K., Shome G.P., Kounis N.G. Treatment of Kounis syndrome // *Int J Cardiol.* — 2010. — 143 (3). — P. 223-226; doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.040.
- Cha Y.S., Kim H., Bang M.H. et al. Evaluation of myocardial injury through serum troponin I and echocardiography in anaphylaxis // *Am J Emerg Med.* — 2016. — 34 (2). — P. 140-144; doi: 10.1016/j.ajem.2015.09.038.
- Clark E. Serum carditis: morphologic cardiac alterations in man associated with serum disease // *J Am Med Assoc.* — 1938. — 110. — P. 1098-1100; doi: 10.1001/jama.1938.62790140001008.
- Constantinides P., Harkey M. Electron microscopic exploration of human endothelium in step-sections of early and advanced atherosclerotic lesions // *Ann N Y Acad Sci.* — 1990. — 598. — P. 113-124; doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb42283.x.
- Constantinides P. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction // *Circulation.* — 1995. — 92. — P. 1083.
- Desai R., Parekh T., Patel U. et al. Epidemiology of acute coronary syndrome co-existent with allergic/hypersensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the US: A nationwide inpatient analysis // *Int J Cardiol.* — 2019; pii: S0167-5273(19)31607-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.002.
- Drittel D., Deyar D., Boxer E. et al. The curious case of Kounis syndrome: exploring clinical manifestations and management in the presence of nonobstructive coronary arteries // *Glob Cardiol Sci Pract.* — 2024. — 2024 (2). — e202414; doi: 10.21542/gcsp.2024.14.
- Fassio F., Losappio L., Antolin-Amerigo D. et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management // *Eur J Intern Med.* — 2016. — 30. — P. 7-10; doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.004.
- Fialho I., Mateus C., Martins-Dos-Santos G. et al. Recurrent Kounis syndrome — a life-threatening event after COVID-19 vaccine administration // *J Cardiol Cases.* — 2022. — 25 (6). — P. 400-403; doi: 10.1016/j.jccase.2022.01.014.
- Forlani D., Scarano G., D'Alleva A. et al. Kounis syndrome as first manifestation of allergic sensitization // *Case Rep Med.* — 2019. — 6317956; doi: 10.1155/2019/6317956.
- Giovannini M., Koniari I., Mori F., Barni S., Novembre E., Kounis N.G. Kounis syndrome: towards a new classification // *Int J Cardiol.* — 2021. — 341. — P. 13-14; https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.018.
- Golden D.B.K., Wang J., Wasserman S. et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2024. — 132 (2). — P. 124-176; doi: 10.1016/j.anaai.2023.09.015.
- González-de-Olano D., Alvarez-Twose I., Matito A., et al. Mast cell activation disorders presenting with cerebral vasospasm-related symptoms: a Kounis-like syndrome? // *Int J Cardiol.* — 2011. — 150 (2). — P. 210-211; doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.007.22.
- Gopinath B., Kumar G., Nayaka R., Ekka M. Kounis syndrome and atrial fibrillation after bee sting: a case report // *J Family Med Prim Care.* — 2022. — 11. — P. 7460-7462; 10.4103/jfmpc.jfmpc_901_22.