

УДК 616-07+616.12-008+616-092

**Т.Г. Березна, О.Б. Синоверська, Н.М. Фоменко,
З.В. Вовк, Т.В. Шатинська**

Kounis синдром: terra incognita

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 87-92. doi 10.15574/SP.2023.131.87

For citation: Berezna TG, Synoverska OB, Fomenko NM, Vovk ZV, Shatynska TV. (2023). Kounis syndrome: terra incognita. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 87-92. doi 10.15574/SP.2023.131.87.

Найчастішою причиною смертності у світі є гострі розлади коронарного кровообігу, а алергічні захворювання, що прогресивно зростають, визнані «хворобою цивілізації». Kounis синдром є патологією, що характеризується коронарними порушеннями на тлі гіперчутливості, спричиненої різними станами (ліки, вплив навколишнього середовища, їжа, коронарні стенти тощо). Вазоспастична алергічна стенокардія, алергічний інфаркт міокарда та тромбоз стента з оклюзійним тромбом, інфільтрованим еозинофілами та/або тучними клітинами, є трьома варіантами цього синдрому.

В Україні клінічні випадки Kounis синдрому не описані, що пояснюється низькою обізнаністю та, відповідно, недостатньою настороженістю медичної спільноти.

Мета — ознайомити медичну спільноту з етіологією, патогенетичними механізмами, особливостями клінічних проявів і сучасними методами діагностики Kounis синдрому.

Наведено огляд сучасних джерел літератури, які описують поширеність, найчастіші причини, механізми розвитку, клінічні прояви та менеджмент різних варіантів Kounis синдрому.

Висновки. Kounis синдром є поширеною патологією, що характеризується розвитком порушень коронарного кровообігу на тлі алергічних захворювань. За наявності будь-якої алергічної патології (особливо під час загострення) слід проводити пошук ознак розладів коронарного кровообігу (електрокардіографію, визначення рівня тропонінів та інших серцевих ферментів) з метою вчасної діагностики та лікування Kounis синдрому. Для прогнозування ризику розвитку та рецидиву Kounis синдрому рекомендується вивчати алергологічний профіль пацієнта та кардіологічних факторів ризику вже в дитячому віці (проведення мультикомпонентного Alex-тесту, визначення ліпідного профілю, електрокардіографія після алергопровокації), вивчення геному. Для профілактики виникнення та рецидиву Kounis синдрому пацієнтам з алергологічною патологією слід дотримуватися базової терапії для досягнення контролю над запаленням.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: Kounis синдром, розлади коронарного кровообігу, алергічні реакції.

Kounis syndrome: terra incognita

T.G. Berezna, O.B. Synoverska, N.M. Fomenko, Z.V. Vovk, T.V. Shatynska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The most common cause of death in the world is acute disorders of coronary blood circulation, and allergic diseases, which are progressively increasing, are recognized as a «disease of civilization». Kounis syndrome is a pathology characterized by coronary disorders against the background of hypersensitivity caused by various conditions (medications, environmental influences, food, coronary stents, etc.). Vasospastic allergic angina, allergic myocardial infarction, and stent thrombosis with occlusive thrombus infiltrated with eosinophils and/or mast cells are three variants of this syndrome.

In Ukraine, clinical cases of Kounis syndrome have not been described, which is explained by low awareness and, accordingly, insufficient alertness of the medical community.

Purpose — to acquaint the medical community with the etiology, pathogenetic mechanisms, features of clinical manifestations and modern diagnostic methods of Kounis syndrome.

The article presents a review of modern literature sources that describe the prevalence, most common causes, mechanisms of development, clinical manifestations, and management of various variants of Kounis syndrome.

Conclusions. Kounis syndrome is a common pathology characterized by the development of coronary blood circulation disorders against the background of allergic diseases. In the presence of any allergic pathology (especially during an exacerbation), a search for signs of coronary circulation disorders (electrocardiography, determination of the level of troponins and other cardiac enzymes) should be conducted for the purpose of timely diagnosis and treatment of Kounis syndrome. To predict the risk of development and recurrence of Kounis syndrome, it is recommended to study the allergic profile of the patient and cardiological risk factors already in childhood (conducting the multicomponent Alex test, determining the lipid profile, electrocardiography after allergic provocation), studying the genome. To prevent the occurrence and recurrence of Kounis syndrome, patients with allergic pathology should follow basic therapy to achieve control over inflammation.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Kounis syndrome, disorders of coronary circulation, allergic reactions.

Вступ

«Kounis синдром встановлено як коронарний розлад гіперчутливості, спричинений різними станами, ліками, впливом навколишнього середовища, їжею та коронарними стентами. З цим синдромом пов'язані алергічні реакції, реакції гіперчутливості, анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Вазоспастична алергіч-

на стенокардія, алергічний інфаркт міокарда та тромбоз стента з оклюзійним тромбом, інфільтрованим еозинофілами та/або тучними клітинами, є трьома варіантами цього синдрому», — таке визначення є авторським формулюванням Nicholas G. Kounis, що описує порушення коронарного кровообігу алергічного походження [8,11]. Nicholas G. Kounis (почесний професор кардіології Університету

Патри, науковий консультант із кардіології Державної лікарні загального профілю Сент-Ендрюс у Патрасі, Греція) уперше пов'язав розвиток серцево-судинної симптоматики з алергічними реакціями і навів результати власних наукових спостережень у «Британському журналі клінічної практики» в 1991 р. [10].

Згадки про серцево-судинні порушення на тлі алергічних, анафілактичних або анафілактоїдних реакцій почали з'являтися в англійській, німецькій та австрійській медичній літературі понад 70 років тому. Зокрема, описувалися випадки сироваткової хвороби, спричиненої правцевим анатоксином, при якій, окрім алергічної симптоматики, з'являлися симптоми «гострого кардиту». Перше повідомлення про гострий інфаркт міокарда, пов'язаний з кропив'янкою, стосувалося 49-річного чоловіка, який отримував 300 000 одиниць пеніциліну на добу [15]. У 2009 р. М. Biteker опублікував перше повідомлення про «алергічний інфаркт міокарда» у дитини [2].

У науково-публіцистичній літературі зазначено, що актор Кристофер Рівз, який грав роль Супермена, помер від гострого інфаркту міокарда внаслідок алергічної реакції на амоксицилін, Майкл Джексон — від гострої коронарної недостатності після вживання повторних доз анестетика пропофолу. Цікавим є опис клінічного випадку пацієнта, госпіталізованого з болем у грудях до відділення невідкладної допомоги через спазм коронарних судин, у якого виявлено гетерозиготну мутацію E148Q [8,9,11]. Усі ці випадки пов'язані з розвитком Kounis синдрому.

Мета огляду — ознайомити медичну спільноту з етіологією, патогенетичними механізмами, особливостями клінічних проявів і сучасними методами діагностики Kounis синдрому.

Епідеміологія. В Україні клінічні випадки Kounis синдрому не описані. Це можна пояснити низькою обізнаністю та відповідно недостатньою настороженістю медичної спільноти. В єдиному проспективному дослідженні, проведеному у світі [1], виявлено, що з 138 911 пацієнтів, госпіталізованих до відділення невідкладної допомоги лікарні протягом року, 793 особи звернулися зі скаргами на алергію. З них 769 госпіталізовані з кропив'янкою і 24 — з ангіоневротичним набряком. Захворюваність на Kounis синдром становила 19,4 на 100 000 серед усіх госпіталізованих пацієнтів і становила 3,4% серед пацієнтів з алергічною патологією.

Серед 51 випадку Kounis синдрому, зареєстрованого Міжнародним агентством з фармаконадзора (VigiBase™), у період 2010–2014 рр., більшість випадків трапилася в США, а нестероїдні протизапальні препарати були найчастішими тригерами [16].

Етіологія. Найчастішими провокативними факторами Kounis синдрому, описаними в літературі, вважаються такі:

- **медикаменти:** *анальгетики* (аспірин, дипірон), *анестетики* (етомідат, ізофлуран, мідазолам, пропофол, реміфентаніл, рокуронію бромід, сукцинілхолін, суксаметоній, триметафан), *антибіотики* (ампіцилін, ампіцилін/сульфактам, амоксицилін, амікацин, цефазолін, цефокситин, церуфоксим, цефрадин, циноксацин, лінкоміцин, пеніцилін, цефоперазон/сульбактам, піперацилін/тазобактам, триметоприм-сульфаметоксазол, сульперазон, ванкоміцин), *антикоагулянти* (гепарин, лепірудин), *протипухлинні препарати* (5-фторурацил, капецитабін, карбоплатин, денілейкін, інтерферони, паклітаксел, алкалоїди барвінку), *контрастні* речовини (йогексон, локсагат, меглюмін діатризоат, індигогін дісульфонат натрію), *глюкокортикоїди* (бетаметазон, гідрокортизон), *нестероїдні протизапальні засоби* (диклофенак, напроксен), *інгібітори протонної помпи* (лансопразол), *антисептики* (хлоргексидин, повідон йод), *тромболітики* (стрептокіназа, тканинний активатор плазміногену, урокіназа), *інші* (алопуринол, бупропіон, клопідогрель, декстран, еналаприл, есмолол);

- **стани** — сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, бронхіальна астма, мастоцитоз, анафілаксія, спричинена фізичним навантаженням, харчова алергія, поліноз, ідіопатична анафілаксія, синдром Черджа–Стросса, скомброїдний синдром, анізакідоз, внутрішньокоронарне стентування;

- **харчові продукти** — ківі, консерви (тунець), риба, гриби (*Coprinopsis atramentaria*), желатин, молюски, фрукти, овочі;

- **вплив навколишнього середовища** — косіння трави, укуси перетинчастокрилих, медуз, скорпіона, гадюки, латексний контакт, контакт з отруйним плющем, металами, дія нікотину. Пилок є відомим тригером алергії, і встановлено, що щоденні коливання забруднення повітря пов'язані з підвищенням частоти смертей від серцево-судинних захворювань і Kounis синдрому [8,10,11,13,14].

Таблиця 1

Кардіотропні ефекти біологічно активних речовин опасистих клітин

Біогенні аміни	Кардіотропні ефекти
Гістамін	<ul style="list-style-type: none"> • викликає звуження коронарних судин • активує тромбоцити та потенціює агрегаційну відповідь агоністів, наприклад адреналіну, 5-гідрокситриптамину і тромбіну • викликає потовщення інтими, індукує модуляцію клітин запалення • модулює активність нейтрофілів, моноцитів і еозинофілів • викликає продукцію прозапальних цитокінів • активує Р-селектин • сенсibiliзує нервові закінчення в коронарних бляшках
Ферменти	
Триптаза	<ul style="list-style-type: none"> • активує металопротеїнази (інтерстиційна колагеназа, желатиназа та стромелізин), може приводити до руйнування або розриву бляшок • деградує компоненти перицелюлярного матриксу (фібронектин, вітронектин), нейропептиди (вазоактивний інтестинальний пептид — VIP) пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну - CGRP) • негативно впливає на ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)
Хімаза	<ul style="list-style-type: none"> • перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (рецептори ангіотензину II розташовані в медіальних м'язових клітинах коронарних артерій). ангіотензин II, що утворюється хімазою, може діяти синергічно з гістаміном і посилювати місцевий спазм інфарктної коронарної артерії • хімаза видаляє холестерин з ЛПВЩ • активує матриксні протеїнази (MMP-1, -2, -9) і відіграє важливу роль у фізіологічній деградації фібронектину та тромбіну
Катепсин Д	<ul style="list-style-type: none"> • є ангіотензин-утворюючою протеазою • деградує як фібронектин, так і кадгерин, необхідні для адгезії ендотеліальних клітин до базальної мембрани та одна до одної
Фактори росту та продукти арахідонової кислоти	
Лейкотрієни, простагліцин	<ul style="list-style-type: none"> • є потужними вазоконстрикторами, і їхній біосинтез посилюється в гострій фазі нестабільної стенокардії
Тромбоксан A2	<ul style="list-style-type: none"> • є потужним медіатором агрегації тромбоцитів із судинозвужувальними властивостями
Фактор активації тромбоцитів (PAF) і фактор некрозу пухлин- α (TNF- α)	<ul style="list-style-type: none"> • PAF при ішемії міокарда діє як проадгезивна сигнальна молекула через активацію лейкоцитів і тромбоцитів для вивільнення лейкотрієнів або як прямий вазоконстриктор

Механізми розвитку Kounis синдрому пов'язані з впливом біологічно активних речовин, що виділяють опасисті клітини та, меншою мірою, базофіли, на коронарний кровообіг. Крім коронарних артерій, при Kounis синдромі уражуються церебральні і мезентеріальні артерії (табл. 1) [5,6,11].

Клінічні прояви Kounis синдрому об'єднують алергічні та кардіологічні симптоми, є простими в розпізнаванні і можуть бути діагностовані за мінімальної кількості додаткових методів обстеження. Основні клінічні симптоми та ознаки Kounis синдрому завжди пов'язані з субклінічними, клінічними, гострими або хронічними алергічними реакціями, що супроводжуються кардіальною симптоматикою. Різноманітні електрокардіографічні зміни, починаючи від підйому або депресії сегмента ST до блокади серця будь-якого ступеня та серцевих аритмій, що нагадують дигіталісну інтоксикацію, завжди пов'язані із серцевими симптомами та ознаками. Серцево-судинні події, спровоковані алергічною патологією, можуть розвинути як у первинно неушкоджених коронарних суди-

нах, так і у спровокованих запальним процесом, атеросклерозом тощо (табл. 2) [11].

Nicholas G. Kounis виділяє *три варіанти синдрому*:

I варіант: розвиток *коронарного спазму* як прояву ендотеліальної дисфункції або мікросудинної стенокардії. Пацієнти зі здоровими та майже здоровими коронарними артеріями без факторів схильності до ішемічної хвороби серця. Механізм: гостре вивільнення медіаторів запалення спричиняє або *спазм коронарної артерії без підвищення серцевих ферментів і тропонінів*, або спазм коронарної артерії, що прогресує до *гострого інфаркту міокарда з підвищенням серцевих ферментів і тропонінів*.

II варіант: пацієнти з *атероматозною хворобою*. Механізм: викид медіаторів запалення спричиняє або спазм коронарної артерії з *нормальними серцевими ферментами та тропонінами*, або спазм коронарної артерії разом і *ерозією або розривом бляшки, що проявляється як гострий міокардіальний інфаркт*.

III варіант: пацієнти із *тромбозом стінки коронарної артерії* (аспіровані зразки тромбу,

Таблиця 2

Клінічні та лабораторні прояви Kounis синдрому

Клінічні симптоми	Об'єктивні дані	Електрокардіографічні симптоми	Лабораторні ознаки
<ul style="list-style-type: none"> • гострий біль у грудях • дискомфорт у грудях під час ковтання • задишка • непритомність • головний біль • нездужання • нудота • шкірний свербіж • блювання • синкопе 	<ul style="list-style-type: none"> • брадикардія • тахікардія • холодні кінцівки • пітливість • гіпотензія • блідість • шкірний висип • раптова смерть 	<ul style="list-style-type: none"> • миготлива аритмія • бігемінальний ритм • блокада серця • вузловий ритм • синусова брадикардія • синусова тахікардія • депресія або підйом сегмента ST • сплюснення та/або інверсія зубця T • подовження комплексу QRS • подовження сегмента QT • шлуночкові ектопії • фібриляція шлуночків 	<ul style="list-style-type: none"> • коронарографія (спазм, тромбоз) • еозинофілія • підвищення серцевих ферментів, особливо креатинфосфокінази • підвищення тропонінів • кардіомегалія на Rtg грудної клітини • розширені камери серця на ехограмі • еозинофіли та/або тучні клітини при коронарній біопсії • МРТ*: субендокардіальне накопичення гадолінію • SPECT*: виявляє ішемію (особливо за I варіанта)

Примітки: *МРТ — магнітно-резонансна томографія, *SPECT — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з талієм-201 і метилпентадекановою кислотою (ВМІРР)

зabarвлені гематоксилін-еозином (за Гімзою), демонструють наявність *еозинофілів і опасистих клітин*); пацієнти з імплантацією стента, які раптово померли (при гістологічному дослідженні коронарної інтими або медіа та/або адвентиції, що прилягає до стента, виявляється інфільтрація еозинофілами та/або опасистими клітинами) [11].

Jing Li та співавтори [7] описують випадок анафілаксії, спричиненої вживанням традиційного китайського відвару під назвою «Ma-Xing shi gan tang», у пацієнта з бронхіальною астмою та atopічним дерматитом і розвитком Kounis синдрому в 56-річного чоловіка без відомих серцевих факторів ризику. Відмічено клініку гострого коронарного синдрому, підтвердженого даними електрокардіографії (ЕКГ) і коронарографії. Пацієнтові діагностовано коронарний вазоспазм, який декілька разів рецидивував. Він отримав нітрогліцерин, дилтіазем, аторвастатин та антитромбоцитарну терапію. Рекомендовано припинення традиційної терапії травами (які були ймовірним сенсibiliзатором спазму коронарних судин) і пероральне застосування лоратадину. Стан пацієнта поліпшився [7].

Принципи лікування Kounis синдрому. Надання допомоги пацієнтам із гострою коронарною недостатністю, що розвинулася на тлі, як правило, гострого алергічного стану, поєднує призначення, спрямовані на ліквідацію алергічної складової та відновлення коронарного кровотоку. Проте слід пам'ятати, що більшість препаратів для лікування гострих станів в алер-

гології (адреналін, антигістамінні препарати) можуть погіршити перфузію міокарда. Тому на сьогодні ведення такої комбінованої патології потребує персоніфікованого підходу, прискіпливого моніторингу життєво важливих функцій, вибору форми препарату та пошуків сучасніших методів лікування.

Менеджмент I варіанту Kounis синдрому спрямований на лікування алергічної реакції:

- довенне введення кортикостероїдів, H₁ і H₂-гістаміноблокаторів.

N.B. Болюсне введення антигістамінних препаратів може спровокувати гіпотензію та погіршити коронарний кровотік, тому ці препарати слід вводити повільно.

- застосування вазодилататорів (*блокатори кальцієвих каналів і нітрати*) може усунути вазоспазм, спричинений гіперчутливістю.

N.B. Блокатори кальцієвих каналів можуть спричинити незначний шкірний висип та, рідко, ангіоневротичний набряк.

- довенне або сублінгвальне введення нітрогліцерину, якщо артеріальний тиск задовільний.

N.B. Нітрогліцерин може викликати гіпотензію і тахікардію; рідко (при трансдермальному застосуванні нітрогліцерину) може виникати кропив'янка та контактний дерматит [8,10,11].

Менеджмент II варіанта Kounis синдрому слід розпочинати з *протоколу гострої коронарної події разом із кортикостероїдами та антигістамінними препаратами*:

- судинорозширювальні засоби (*нітрати та блокатори кальцію*);

- *епінефрин є препаратом вибору і може врятувати життя при анафілаксії*, але при Kounis синдромі може посилити спазм коронарних судин та ішемію міокарда. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця в анамнезі, які отримують б-блокатори, при анафілаксії адреналін може бути не ефективним. У цьому разі *під час лікування гострого коронарного синдрому* препаратом вибору є *глюкагон (1–5 мг, довенно протягом 5 хв з подальшою інфузією 5–15 мкг/хв)*. Альфа-агоніст *метоксамін* можна розглянути в пацієнтів, які не реагують на адреналін.

Н.В. Застосування б-адреноблокаторів може призвести до посилення коронарного спазму через відсутність селективності і впливу на а-адренорецептори.

- *опіати (морфін, кодеїн і меперидин)*, призначені для полегшення гострого болю в грудній клітці, слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із Kounis синдромом, оскільки вони можуть спричинити масивну дегрануляцію опасистих клітин і посилити алергічну реакцію;
- *ацетамінофен (парацетамол)*, особливо його довенне введення не рекомендується, оскільки може спричинити виражену гіпотензію через зниження серцевого викиду. *Фентаніл та його похідні* виявляють незначну активацію опасистих клітин і є кращими [8,10,11].

Менеджмент III варіанту Kounis синдрому ведеться за протоколом гострого інфаркту міокарда разом із негайною аспірацією інтрастенного тромбу з наступним гістологічним дослідженням аспірованого матеріалу та фарбуванням для верифікації еозинофілів і опасистих клітин (гематоксилін-еозином за Гімзою). У пацієнтів, у яких розвинулись алергічні симптоми після імплантації стента, застосування антигістамінних препаратів разом із кортикостероїдами та стабілізаторами опасистих клітин може полегшити симптоми. Якщо симптоми не зникають, необхідно встановити причину за допомогою патч-тестування та/або шкірних проб, а також застосувати заходи десенсибілізації. Якщо ці заходи не дадуть результату, видалення стента буде неминучим [8,10,11].

Після усунення гострої коронарної події необхідно повне кардіологічне обстеження, у тому числі ЕКГ у 12 відведеннях, ехокардіограма та модифікація серцевого фактора ризику. Не-

обхідно провести алергологічне обстеження, щоб виявити алергію на харчові продукти, укуси комах, ліки та вплив інших факторів навколишнього середовища [8,10,11].

Профілактика Kounis синдрому передбачає ряд заходів:

1. Оптимальний підбір базової протиалергічної терапії.
2. Алерген-специфічна імунотерапія, яка використовується для лікування IgE-опосередкованих алергічних захворювань, пов'язана з меншим ризиком гострого інфаркту міокарда та аутоімунних захворювань [12].
3. Розробка алергопрогнозу для пацієнта, що може розміщуватись в його особистих девайсах.
4. Контроль бронхіальної астми (інгаляційні кортикостероїди здатні знижувати ризик інфаркту міокарда в пацієнтів, які страждають на астму, особливо в тих, хто має тяжкий перебіг захворювання) [17].
5. Розробка засобів самоконтролю (в особистих девайсах, доступність до дозоконтрольованих доставкових пристроїв тощо) та ефективного лікарського моніторингу [3,4,17].

Висновки

Kounis синдром є поширеною патологією, що характеризується розвитком порушень коронарного кровообігу на тлі алергічних захворювань.

В Україні клінічні випадки Kounis синдрому не описані. Це можна пояснити низькою обізнаністю та відповідно недостатньою настороженістю медичної спільноти.

За наявності будь-якої алергічної патології (особливо під час загострення) слід проводити пошук ознак розладів коронарного кровообігу (ЕКГ, визначення рівня тропонінів та інших серцевих ферментів) для вчасної діагностики та лікування Kounis синдрому.

Для прогнозування ризику розвитку Kounis синдрому доцільніше було б вивчати алергологічний профіль пацієнта та кардіологічних факторів ризику вже в дитячому віці (проведення мультикомпонентного Alex-тесту, визначення ліпідного профілю, ЕКГ після алергопровокації), вивчення геному.

Для профілактики Kounis синдрому пацієнтам з алергологічною патологією слід дотримуватися базової терапії для досягнення контролю над запаленням.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akoz A, Tanboga HI, Emet M, Bayramoglu A, Kizrak Y, Kantarci M et al. (2013). A prospective study of Kounis syndrome: clinical experience and cardiac magnetic resonance imaging findings for 21 patients. *Acta Med Mediterranea*. 9: 811–816.
2. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, Kaya H, Gökdeniz T et al. (2010). Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr*. 169: 27–29.
3. FDA. (2003). Guidance for Industry. Integration of Dose-Counting. Mechanisms into MDI Drug Products. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
4. GINA (2022). GINA implementation guide. URL: <https://ginasthma.org/gina-implementation-guide/>.
5. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Kounis NG, Escibano L. (2011). Mast cell activation disorders presenting with cerebral vasospasm-related symptoms: a «Kounis-like» syndrome? *Int J Cardiol*. 150 (2): 210–211.
6. Goto M, Matsuzaki M, Fuchinoue A, Urabe N, Kawagoe N, Takemoto I et al. (2012). Chronic atherosclerotic mesenteric ischemia that started to develop symptoms just after anaphylaxis. *Case Rep Gastroenterol*. 6: 300–308.
7. Jing Li, Jingang Zheng, Yifeng Zhou, Xiaofei Liu, Wenhua Peng. (2018). Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovascular Disorders*. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0781-9>.
8. Kounis NG, Koniari I, Soufras GD, Patsouras N, Hahalis G. (2017). Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome: Mastocytosis and post-mortem diagnosis. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.144>.
9. Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, Tzani G, Hahalis G. (2019). Kounis Syndrome – not a Single-organ Arterial Disorder but a Multisystem and Multidisciplinary Disease. *Balkan Med J*. 11; 36 (4): 212–221.
10. Kounis NG, Zavras GM. (1991). Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract*. 45 (2): 121–128.
11. Kounis NG. (2016). Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Journal Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 54 (10): 1545–1559.
12. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrøm SZ. (2012). Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 129 (2): 413–419.
13. Nicholas G Kounis, Virginia Mplani, Ioanna Koniari Kounis. (2022). Bee sting-induced central retinal artery occlusion: A new manifestation of Kounis syndrome? https://doi.org/10.4103/ojo.ojo_264_21.
14. Pejic AV, Milosavljevic MN, Jankovic S, Davidovic G, Folic MM, Folic ND. (2023). Kounis Syndrome Associated With the Use of Diclofenac. *Tex Heart Inst J*. 50: 1. <https://doi.org/10.14503/THIJ-21-7802>.
15. Pfister ChW, Plice SG. (1950). Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *American Heart Journal*. 40 (6): 945–947.
16. Renda F, Landoni G, Trotta F, Piras D, Finco G, Felicetti P et al. (2016). Kounis Syndrome: an analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Int J Cardiol*. 203: 217–220.
17. Suissa S, Assimes T, Brassard P, Ernst P. (2003). Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am J Med*. 115 (5): 377–381.

Відомості про авторів:

Березна Тамара Григорівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>.

Синоверська Ольга Богданівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

Фоменко Надія Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>.

Вовк Зоряна Василівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0001-8342-2572>.

Шатинська Тетяна Василівна — к.мед.н., асистентка каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0009-0002-9932-0145>.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.