

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

6(118)/2021

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2021

V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
12–13 листопада 2022 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

IV міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com

НОВИЙ РІВЕНЬ ЗАХИСТУ В РОДИНІ

ХЬЮМЕР

**ЗАСТУДА?
ГРИП?**



СТОП ВІРУС

- Створює бар'єр для вірусів
- Допомогає їх елімінувати
- Захищає та зволожує слизову оболонку носа

 **ПРОФІЛАКТИКА**

Утворює водну плівку на слизовій оболонці носа, яка немов «щит» захищає від вірусів, що спричиняють застуду та грип

 **ВІД ПЕРШИХ СИМПТОМІВ
ЗАСТУДИ ЧИ ГРИПУ**

Уловлює віруси та допомагає організму їх позбутися

* Відповідно до методології стандарту NF EN 14476.

Інформація про медичний виріб Хьюмер Стоп Вірус. Виробник «Лабораторізі УРГО», Франція. Є протипоказання. DMUA.HUM.21.08.07.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

Berezhniy V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Valiulis A., Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP), Vilnius, Lithuania

Chief Scientific Adviser

Antipkin Yu.G., Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Deputy Editor-in-Chief

Mamenco M.E., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

Scientific Editor

Marushko R.V., Doctor of Medical Sciences, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)
Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)
Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)
Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)
Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)
Veres Gabor (Budapest, Hungary)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)
Geppe N.A. (Moscow, Russia)
Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus von Voss (Munich, Germany)
Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)
Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)
Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)
Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)
Labbe A. (Clermont-Ferrand, France)
Livi P. (Florence, Italy)
Linne T. (Stockholm, Sweden)
Mazur A. (Warsaw, Poland)
Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)
Mizernitckiy Yu.L. (Moscow, Russia)
Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)
Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)
Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Osidak L.V. (St. Petersburg, Russia)
Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)
Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)
Pilossoff V. (Sofia, Bulgaria)
Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)
Puzievicz-Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)
Rosenthal M. (London, Great Britain)
Simanis R. (Riga, Latvia)
Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)
Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)
Usonis V. (Vilnius, Lithuania)
Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)
Husain S. (London, Great Britain)
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)
Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)
Soder O. (Stockholm, Sweden)
Shyshko G.O. (Minsk, Belarus)
Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)
Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 23879-13719 ПП from 15.03.2019, the Published since December 2003

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»
Publishing frequency – 8 Times/Year

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 from May 7, 2019 and No. 1301 from October 15, 2019, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 8 from 13.10.2021

Passed for printing 27.10.2021

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,
«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»
p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211
Tel./fax: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.
Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. No.28.10/01 from 28.10.2021
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kyiv, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

All articles are reviewed. Total or partial reproduction by any means of the materials published in this edition is allowed only by written permission of the publisher. Advertiser takes responsibility for the content of advertisements.

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2021
© Bakhtiyarova D.O., 2021

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

**Attention! Subscribe to «MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»
journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

Kyiv 2021

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

Бережний В.В., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Головний редактор

Чернышова Л.Л., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Валуліс А., професор, Генеральний директор клініки астми, алергії та хронічних захворювань легень, Генеральний директор EduCom (післядипломна освіта), Член Виконавчого комітету та скарбник Європейської академії педіатрії (EAP/UEMS-SP), м. Вільнюс, Литва

Головний науковий консультант

Антипкін Ю.Г., академік НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Заступник головного редактора

Маменко М.Є., доктор мед. наук, професор НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Науковий редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Директор проєкту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)
Аряев М.Л. (Одеса, Україна)
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Вайделієне Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Гепше Н.А. (Москва, Росія)
Горovenko Н.Г. (Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)
Ємець І.М. (Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Козлов Р.С. (Смоленськ, Росія)

Козьявкін В.І. (Київ, Україна)
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Куртлану А.М. (Кишинів, Молдова)
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)
Ліві П. (Флоренція, Італія)
Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)
Мазур А. (Варшава, Польща)
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)
Мізерницький Ю.Л. (Москва, Росія)
Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Осідак Л.В. (С.-Петербург, Росія)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пилософф В. (Софія, Болгарія)
Починков Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)
Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)
Сіманіс Р. (Рига, Латвія)
Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)
Сміян А.І. (Суми, Україна)
Уманець Т.Р. (Київ, Україна)
Урбонас В. (Вільнюс, Литва)
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)
Хаджипаніс А. (Нікосія, Кіпр)
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шишко Г.А. (Мінськ, Білорусь)
Шуцько Є.Є. (Київ, Україна)
Янковський Д.С. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію СМІ КВ № 23879-13719 ПР від 15.03.2019

Видається за наукової підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказами МОН України від 07.05.2019 № 612 та від 15.10.2019 № 1301 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до категорії Б Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 13.10.2021, протокол №08

Підписано до друку 27.10.2021

Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,
«Сучасна педіатрія. Україна»
а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 28.10/01 від 28.10.2021
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий передрук та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих в цьому виданні, допускається тільки за письмового дозволу редакції.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2021

© Бахтіярова Д.О., 2021

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, «Джерело».

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

**Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»
Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.
Передплатний індекс 09850**

Київ 2021

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

6(118)/2021

ЗМІСТ

CONTENT

ЮВІЛЕЇ

6 ANNIVERSARIES

ПОДІЇ

EVENTS

1-а Науково-практична конференція
з міжнародною участю
«Охматдитівські читання»

10 The First scientific and practical conference
with international participation
«Okhmatdytivski Readings»

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Дитятковський В.О., Абатуров О.Є.,
Науменко Н.В., Аліфіренко О.О.,
Пінаєва Н.Л., Таран С.Т., Філатова І.А.
Асоціації SNP rs_7927894 гена
FLG та TARC/CCL17 з atopічним
дерматитом у дітей

12 Dityatkovsky V.O., Abaturov O.E.,
Naumenko N.V., Alifirenko O.O.,
Pinaeva N.L., Taran S.M., Filatova I.A.
Associations of SNP rs_7927894
of FLG gene and TARC/CCL17
with atopic dermatitis in children

Березенко В.С., Ткалик О.М.,
Дыба М.Б., Крат В.В., Михайлюк Х.З.
Оцінювання фіброзу печінки в дітей
з хронічною HBV-інфекцією
неінвазивними методами

19 Berezenko V.S., Tkalik O.M.,
Dyba M.B., Krat V.V., Mykhailiuk H.Z.
Assessment of liver fibrosis
in children with chronic HBV infection
by non-invasive methods

Чумак О.Ю., Волоха А.П.
Патологічні стани у новонароджених дітей
на тлі недиференційованої дисплазії
сполучної тканини в їхніх матерів

25 Chumak O.Yu., Volokha A.P.
Pathological conditions in newborns against
the background of undifferentiated connective
tissue dysplasia in their mothers

Лісецька І.С., Рожко М.М.
Результати дослідження властивостей
ротової рідини в осіб підліткового
та юнацького віку, які палять

32 Lisetska I.S., Rozhko M.M.
The results of a study of the properties
of oral fluid in teenagers
and young adults who smoke

Бузницька О.В., Страшок Л.А.
Характер харчування та вміст окремих
мікроелементів у крові підлітків з
ознаками метаболічного синдрому

38 Buznytska O.V., Strashok L.A.
Characteristics of nutrition and content
of certain microelements in blood
in adolescents with signs of metabolic syndrome

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Дорош О.І., Летц Ю.О., Мелько І.П.,
Цимбалюк–Волошин І.П.,
Романишин Б.С., Лига О.В.*

**Успішне лікування легеневого
туберкульозу в дитини, хворої на гостру
пром'єлоцитарну лейкемію, на тлі
інтенсивної хіміотерапії**

*Охотнікова О.М., Романчук А.А.,
Грищенко О.М.*

**Хронічна кропив'янка і запальні
захворювання кишечника —
чи варто шукати далі?**

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Андрікевич І.І.

**Гострі респіраторні інфекції в дітей:
сучасні тенденції противірусної терапії**

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Національний інститут здоров'я.
COVID-19 Рекомендації з лікування**

CLINICAL CASE

44 *Dorosh O.I., Letz Yu.O., Melko I.P.,
Tymbalyuk–Voloshin I.P.,
Romanyshyn B.S., Lyha O.V.*

**Successful treatment of pulmonary
tuberculosis in a child with acute
promyelocytic leukemia, on the background
of intensive chemotherapy**

*Okhotnikova O.M., Romanchuk A.A.,
Grishchenko O.M.*

**Chronic urticaria and inflammatory
bowel disease —
is it worth looking further?**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

61 *Andrikevych I.I.*

**Acute respiratory infections in children:
current trends in antiviral therapy**

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

68 **National Institutes of Health. COVID-19
Treatment Guidelines**

УВАГА!

Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна» можна в будь-якому відділенні
«Укрпошти».

Передплатний індекс журналу «СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА» — **09850**

Вітаємо з ювілеєм Олександрі Василівну Тяжку!



12 листопада 2021 року ювілейний День народження відзначає доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця лікар-педіатр вищої категорії, відомий учений, талановитий педагог — Олександра Василівна Тяжка.

Олександра Василівна народилася в с. Божиків Бережанського району на Тернопільщині в селянській родині. У віці 14 років разом із батьками та братиками була переселена радянською владою з рідної домівки на Схід СРСР. У 1954 р. дівчина вступила до Хабаровського державного медичного інституту, який закінчила у 1959 р. з відзнакою за спеціальністю «Лікарська справа».

Професійна діяльність Олександри Василівни пов'язана з педіатрією. Після закінчення інституту та проходження інтернатури до 1962 р. працювала районним педіатром Яремчанського району Станіславської області. У ці роки Олександра

Василівна сформувалася як фахівець із клінічної педіатрії.

Упродовж 1962–1965 рр. навчалася в аспірантурі на кафедрі педіатрії лікувального факультету Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця. Саме тут розпочалася її науково-дослідницька діяльність. У 1966 р. під керівництвом професора Кольнера Р.Ю. успішно захистила кандидатську дисертацію на тему «Показники імунітету при гострому лейкозі і лімфогранулематозі у дітей».

Після закінчення аспірантури до 1969 р. обіймала посаду молодшого наукового співробітника відділу патології крові в Київському науково-дослідному інституті гематології і переливання крові. З 1969 р. працювала на кафедрі педіатрії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця: спочатку була асистентом кафедри, а з 1985 р. — доцентом. У 1986 р. блискуче захистила докторську дисертацію на тему «Тимомегалія у дітей (клініко-імунно-

логічна характеристика і лікувально-профілактичні заходи)», а у 1989 р. отримала вчене звання професора.

Протягом 1991–2016 рр. професор Тяжка О.В. обіймала посаду завідувачки кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Під її керівництвом виконано і захищено 11 кандидатських та 2 докторські дисертації. Вона є автором понад 290 наукових публікацій, монографій, навчально-методичних посібників, за її редакцією видано підручник «Педіатрія» українською, англійською та російською мовами, який користується широкою популярністю і нині.

Широке коло наукових інтересів професора Тяжкої О.В. включає вивчення стану здоров'я та реабілітації дітей із тимо-мегалією, механізмів розвитку захворювань дітей із найбільш частими аномаліями конституції, розроблення програми реабілітації дітей зі спадковою атопією; дослідження стану здоров'я дітей раннього віку, які постійно перебувають під впливом тютюнового диму, дослідження особливостей формування та профілактики жовчнокам'яної хвороби у дітей; дослідження особливостей забезпеченості вітаміном D дітей з алергічними захворюваннями та оптимізація їх лікування.

За період роботи в Національному медичному університету ім. О.О. Богомольця О.В. Тяжка проявила себе як талановитий педагог, що глибоко переймається якістю підготовки лікарів України. Значну

увагу приділяє удосконаленню та оптимізації навчального процесу на кафедрі, щиро ділиться власним досвідом із молодими викладачами.

Олександра Василівна Тяжка є висококваліфікованим лікарем-педіатром, доброзичливою та чуйною людиною до хворої дитини та батьків. Її консультації в дитячих лікувальних закладах медичної служби залізничного транспорту України, за високий професіоналізм і практичну спрямованість, надзвичайно цінують лікарі. Професор Тяжка О.В. уважно та відповідально ставиться до просвітництва, беручи активну участь у поширенні інформації серед широких верств населення України з питань профілактики, діагностики та лікування різноманітних захворювань у дитячому віці.

Упродовж 1986–1995 рр. професор Тяжка О.В. була головним позаштатним дитячим імунологом МОЗ України. За багаторічну наукову діяльність, вагомий внесок у розвиток вітчизняної науки, активну громадську діяльність відзначена почесним званням «Заслужений лікар України», нагороджена почесними грамотами Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України.

Життєвий шлях професора Тяжкої О.В. є гідним прикладом самовідданого служіння обраній справі та Україні. Пройшовши шлях від допитливого студента до всіма шанованого професора і надзвичайного керівника, Олександра Василівна є прикладом для численних учнів та колег.

Високошановна Олександро Василівно!

Співробітники кафедри педіатрії № 1, колектив університету, учні, студенти, педіатрична громада дякують Вам за Вашу теплоту, сердечність, доброту, дбайливе та чуйне ставлення до нас!

Щиро вітаємо Вас з ювілеєм і зичимо довгих років здорового та благополучного життя. Нехай на душі завжди панує радість і спокій, на обличчі сяє щира посмішка, а потужна життєва наснага не згасає і надалі слугує джерелом енергії та оптимізму для Ваших учнів та колег.

Многая і Благая Літа!

Вітаємо з 70-річчям Володимира Юрійовича Мартинюка!



Мартинюк Володимир Юрійович — Заслужений лікар України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, директор ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», завідувач кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (2003–2012 рр., 2016–2021 рр.); головний позаштатний спеціаліст із фаху «Дитяча неврологія» МОЗ України (1992–2017 рр.) За цей період була організаційно структурована дитяча неврологічна служба в Україні (у МОЗ з 1993 р. дитяча неврологія — основна спеціальність). З 2020 р. — експерт МОЗ України за напрямом «Дитяча неврологія».

Дійсний член Європейської академії дитячої інвалідності (ЕАСД), дійсний член Всесвітньої асоціації дитячих неврологів (ІСНА), почесний доктор медицини Людвіг-Максиміліан-Університету (LMU), почесний професор Алматинського інституту удосконалення лікарів. Нагороди: орден «За заслуги» III ступеня; відзнака МОЗ Укра-

їни — Хрест Пантелеймона Цілителя; почесні грамоти Кабінету Міністрів України і МОЗ України; орден і відзнака Української Православної Церкви, почесні нагороди Національної академії наук України, громадських організацій, іменних вітчизняних і закордонних видатних діячів.

Мартинюк Володимир Юрійович народився на Волині. У 1974 р. закінчив Тернопільський державний медичний інститут «з відзнакою». У 1975–1978 рр. працював головним дитячим неврологом Управління охорони здоров'я Рівненської облдержадміністрації, започаткував створення дитячої неврологічної служби області.

З 1978 р. по тепер працює в Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Пройшов шлях від клінічного ординатора, старшого лаборанта, кандидата медичних наук, асистента, доцента до завідувача новоствореної кафедри «Дитяча неврологія та медико-соціальна реабілітація».

Автор понад 550 наукових друкованих праць, у тому числі монографій, навчальних посібників. Серед них «Класифікація

уражень нервової системи у дітей і підлітків», «Гіпоксичні ушкодження головного мозку у новонароджених», «Судомні стани у дітей», «Психічні відхилення у дітей з органічним ураженням нервової системи», «Розвиток мовлення та його порушення у дітей», «Мінімальна мозкова дисфункція», «Нейропротектори, ноотропи, нейрометаболіти в інтенсивній терапії уражень нервової системи», «Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи», «Основи соціальної педіатрії». Наукові надбання в напрямках: неонатальна неврологія, нейрореабілітація, епілепсія в дітей, нейроінфекція, нейрореанімація, прогресуючі нервово-м'язові захворювання. Заступник головного редактора журналу «Соціальна педіатрія та реабілітологія». Член редакційних колегій шести провідних фахових журналів.

Володимир Юрійович — співголова Міжнародного об'єднання дитячих фахівців «Україна-Баварія», під егідою якого проведено 13 українсько-баварських симпозиумів «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності». За сприяння В.Ю. Мартинюка в м. Києві проведено Всесвітній конгрес дитячих неврологів за участю фахівців із 44 країн світу. Означені заходи обумовили можливість впровадження в Україні нових технологій діагностики, лікування і реабілітації дітей з патологією нервової системи. Завдяки особистій участі В.Ю. Мартинюка в медичні і соціальні установи України, м. Києва інвестовано іноземні благодійні кошти на реалізацію численних проєктів.

У 2011 р. розробив Концепцію соціальної педіатрії (комплексна медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності). Основна мета концепції — забезпечити формування життєвого простору дітей в суспільстві з урахування стану їхнього здоров'я. Це досягається завдяки системному підходу, що передбачає профілактичні заходи, медичне втручання, створення адекватного інклюзивного середовища та відповідну професійну траєкторію розвитку дитини.

Мартинюк Володимир Юрійович є одним із фундаторів створення в Україні дитячої неврологічної реабілітаційної служби. За роки незалежності України відкрито понад 100 центрів (відділень) реабілітації за методичної підтримки ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», що забезпечило створення в державі цілісної системи реабілітації дітей з неврологічною патологією. Центр є клінічною базою для підготовки лікарів зі спеціальності «Дитяча неврологія», «Фізична та реабілітаційна медицина», «Фізична терапія, ерготерапія».

У 2019 р. за його ініціативи створено громадську організацію «Українська академія дитячої інвалідності», головною метою діяльності якої є сприяння створенню умов надання комплексної медико-соціальної допомоги дітям і підліткам з обмеженням життєдіяльності та їхнім родинам. У 2021 р. проведено Першу спільну конференцію Української академії дитячої інвалідності та Європейської академії дитячої інвалідності.

Високошановний Володимире Юрійовичу!

Вітаємо Вас з 70-річчям — віком мудрості, пошани і поваги!

Зичимо Вам міцного здоров'я, активного довголіття, добробуту та злагоди. Нехай життєлюбність і віра в краще завжди супроводжують Вас на життєвому шляху, Господь береже Вас від бід і негараздів, а добро і щастя будуть з Вами постійно.

Перша науково-практична конференція з міжнародною участю «Охматдитівські читання»

23–24 вересня 2021 року у м. Києві відбулася Перша науково-практична конференція з міжнародною участю «Охматдитівські читання» на базі високоспеціалізованої та високотехнологічної Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», за підтримки Міністерства охорони здоров'я України. Співорганізаторами конференції виступили: ГО «Асоціація анестезіологів України», Асоціація дитячих отоларингологів України. Захід проходив у змішаному форматі (онлайн та офлайн).

Ця подія стала знаковою серед медичних спільнот не тільки в Україні, але й поза її межами. Захід зібрав фахівців, спеціалістів, науковців, корифеїв у галузі дитячої хірургії, ортопедії, педіатрії, неонатології, генетики, неврології, радіології, медсестринства, відданих шляхетній справі — охороні здоров'я.

У роботі конференції взяли участь представники ближнього зарубіжжя — Киргизстану, Узбекистану (фото 1). На заході був присутній благодійник та друг НДСЛ «Охматдит», нащадок засновників лікарні Мішель Терещенко.

Така зустріч — унікальна можливість для фахівців із різних міст України та зарубіжжя зібратися разом і обговорити актуальні питання розвитку медицини, отримати досвід іноземних спеціалістів. Конференція стала вагомим внеском у розвиток пріоритетної для України галузі охорони здоров'я та підвищення якості надання медичних послуг населенню.

Перша науково-практична конференція з міжнародною участю «Охматдитівські читання» проходила два дні та мала п'ять секцій за основними, провідними напрямками сучасної медицини (педіатрія, радіологія, дитяча хірургія, ортопедія, генетика та орфанні захворювання) та секцію з медсестринства.

Кількість зареєстрованих учасників конференції становила понад 2500 осіб, а число переглядів — понад 11000, що свідчить про найактуальнішу тематику заходу.

У привітальному слові генеральний директор НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, заслужений лікар України, доктор медичних наук Жовнір В.А. зазначив, що метою «Охматдитівських читань» є бажання обмінюватися досвідом, новими напрацюваннями, досягненнями, відкриттями. Виказав переконання, що професіоналізм, досвід і високі людські риси лікарів та спеціалістів, потужний науковий, освітній та



Зліва - направо: Аматов Д.А. (Киргизія), Жовнір В.А. (Україна), Маймерова Г.Ш. (Киргизія), Курманов А.А. (Посол Узбекистану), Шаріпов Ж.Ш. (Посол Киргизької Республіки), Мішель Терещенко — нащадок засновників лікарні (Франція)



Генеральний директор НДСЛ «Охматдит» МОЗ України Жовнір В.А.



Кривченя Д. Ю. — д.мед.н., професор кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця

технологічний потенціал країни, об'єднавшись, зможуть допомогти ефективно модернізувати вітчизняну систему охорони здоров'я й вивести українську медицину на найвищий європейський рівень. Побажав учасникам плідної роботи та нових творчих здобутків в ім'я збереження здоров'я громадян України.

Слід відмітити дуже потужну й цікаву роботу секції дитячої хірургії. У привітанні Почесного президента Асоціації дитячих хірургів, заслуженого діяча науки та техніки України, лауреата Державної премії України, професора Кривчені Д.Ю. підкреслено вагомий внесок у розвиток сучасної дитячої хірургії співробітників лікарні та кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що підтверджено багатьма доповідями на європейських і світових форумах дитячих хірургів. Багато докладів присвячено питанням реконструктивної, малоінвазивної хірургії, ускладненням у дитячої хірур-

гії та їх корекції, впровадженню новітніх технологій в практику дитячого хірурга. Велику зацікавленість відмічено учасниками до інформації щодо реконструкції кишкового тракту після обширних резекцій товстої кишки в дітей, трансплантації нирки в умовах «Охматдиту». На секції ортопедії обговорено актуальні питання щодо сучасних викликів політравми в дітей та реконструктивних оперативних втручань на хребті. Корисними, цікавими, насиченими різноплановими доповідями були засідання секції медичної генетики і орфанних захворювань, педіатрії, радіології. На секції медсестринства багато уваги приділено сімейно орієнтованому підходу в роботі медичних сестер.

Сподіваємося, що «Охматдитівські читання» стануть доброю традицією та місцем для подальшого обміну досвідом і збагаченням новими знаннями у сфері охорони здоров'я.



Учасники перших «Охматдитівських читань» — офлайн

УДК 616.516-001/-002-074-053.2:575.113

**В.О. Дитятковський¹, О.Є. Абатуров¹, Н.В. Науменко¹, О.О. Аліфіренко²,
Н.Л. Пінаєва², С.Т. Таран², І.А. Філатова²**

Асоціації SNP rs_7927894 гена FLG та TARC/CCL17 з atopічним дерматитом у дітей

¹Дніпропетровський державний медичний університет, Україна²Алергоцентр КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 12-18. doi 10.15574/SP.2021.118.12

For citation: Dityatkovsky VO, AbaturOV OE, Naumenko NV, Alifirenko OO et al. (2021). Associations of SNP rs_7927894 of FLG gene and TARC/CCL17 with atopic dermatitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 12-18. doi 10.15574/SP.2021.118.12

Одним з основних генетичних факторів розвитку atopічного дерматиту (АД) у дітей є одноклеотидні поліморфізми гена філагрину (FLG), зокрема rs_7927894 FLG, а одним із найбільш вивчених і перспективних маркерних хемокінів (ХК) при АД є тимусом та активацією регульований хемокін (TARC/CCL17).

Мета – визначити асоціації та ролі різних варіантів SNP rs_7927894 FLG та TARC/CCL17 у дітей, хворих на різні клінічні профілі (КП) АД — ізольований або сполучений з коморбідними atopічними хворобами (АХ).

Матеріали та методи. До основної групи залучено 39 пацієнтів, хворих на АД, ізольований або сполучений з коморбідними АХ, віком від 3 до 18 років. До контрольної групи залучено 47 дітей аналогічного віку, які мають патологію шлунково-кишкового тракту без клінічних ознак atopії. В усіх пацієнтів основної та контрольної груп визначено генотипні варіанти SNP rs_7927894 гена FLG методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі та сироваткові концентрації TARC/CCL17 у венозній крові. Пороговим значенням статистичної достовірності прийнято $p < 0,05$.

Результати. Встановлено частоту та асоціації генотипних варіантів C/C, C/T та T/T SNP rs_7927894 FLG у пацієнтів досліджуваних груп: C/T rs_7927894 FLG є достовірно найчастішим у загальній основній групі (56,4%, $p < 0,05$), КП ізольованого АД (61,1%, $p < 0,05$) та АД, сполученого з коморбідними АХ (52,4%, $p < 0,05$). Визначені асоціації досліджуваного SNP з АД: варіант C/T rs_7927894 FLG достовірно прямо асоційований з АД ($r = 0,291$, $p < 0,05$), C/C rs_7927894 FLG має негативну асоціацію з тенденцією до достовірності ($r = -0,194$, $p = 0,07$). Сироваткові концентрації TARC/CCL17 достовірно не відрізняються за середніми значеннями в пацієнтів основної та контрольної груп відповідно: загальна основна — 615,8 пг/мл, основна (КП з ізольованим АД) — 651,3 пг/мл, основна (КП з АД, сполученим із коморбідними АХ) — 585,4 пг/мл, контрольна — 608,4 пг/мл ($p > 0,05$). Виявлено такі асоціації сироваткових концентрацій TARC/CCL17: збільшення з тенденцією до достовірності з посиленням ступеня тяжкості АД ($r = 0,290$, $p = 0,07$) та достовірно збільшення в періоді загострення АД ($r = 0,426$, $p < 0,05$). Достовірно прямої асоціації TARC/CCL17 щодо пацієнтів з АД порівняно з контрольною групою не встановлено ($r = -0,027$, $p > 0,05$).

Висновки. Генотипний гетерозиготний варіант C/T rs_7927894 FLG є достовірно найчастішим та асоційованим із дослідженими КП АД у дітей — ізольованим і сполученим із коморбідними АХ. Генотипний варіант C/C rs_7927894 FLG з тенденцією до достовірності зворотно асоційований з АД у дітей. Сироваткові концентрації TARC/CCL17 не мають достовірної різниці в пацієнтів з АД та без atopії, водночас достовірно підвищуються в разі загострення та з тенденцією до достовірності зі збільшенням ступеня тяжкості різних КП АД у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, асоціації, поліморфізм, філагрин, тимусом та активацією регульований хемокін.

Associations of SNP rs_7927894 of FLG gene and TARC/CCL17 with atopic dermatitis in children

V.O. Dityatkovsky¹, O.E. AbaturOV¹, N.V. Naumenko¹, O.O. Alifirenko², N.L. Pinaeva², S.M. Taran², I.A. Filatova²¹Dnipro State Medical University, Ukraine²Allergy Center of KNE «Clinical Ambulance Hospital of the Dnipro City Council», Ukraine

One of the main genetic factors of the development of atopic dermatitis (AD) in children are single nucleotide polymorphisms (SNP) of the filagrin gene (FLG), particularly rs_7927894 FLG. One of the mostly studied and promising AD marker chemokines (CK) is the thymus- and activation regulated chemokine (TARC/CCL17).

Purpose – to detect the associations and role of different variants of SNP rs_7927894 FLG gene and TARC/CCL17 in children suffering different AD clinical profiles (CP) – isolated or combined with comorbid atopic disorders (AtD).

Materials and methods. The main group comprised 39 patients aged 3 to 18 years, suffering the isolated AD or combined with comorbid AtD. The control group comprised 47 patients aged 3 to 18 years, suffering the pathology of gastrointestinal tract without clinical signs of atopy. All the patients of the main and control groups had undergone detection of the genotype variants of SNP rs_7927894 FLG gene by real-time polymerase chain reaction and detection of TARC/CCL17 serum concentrations in venous blood. The cut-off value of statistical significance was set as $p < 0,05$.

Results. The incidence and association of genotype variants C/C, C/T and T/T SNP rs_7927894 FLG gene in patients of cohorts of the studied groups were detected as follows: C/T rs_7927894 FLG was significantly the most common in the general main group (56.4%, $p < 0,05$), within the cohort of CP AD isolated (61.1%, $p < 0,05$) and CP of AD combined with comorbid AtD (52.4%, $p < 0,05$). There were detected the associations of studied SNP with AD: C/T rs_7927894 FLG is significantly directly associated with AD ($r = 0,291$, $p < 0,05$), C/C rs_7927894 FLG has a reverse association with a trend to significance ($r = -0,194$, $p = 0,07$). Mean serum concentrations of TARC/CCL17 did not differ significantly among patients cohorts of the main and control groups, respectively: general main group — 615.8 pg/ml, main with a CP AD isolated — 651.3 pg/ml, main with a CP of AD combined with comorbid AtD — 585.4 pg/ml, control — 608.4 pg/ml ($p > 0,05$). Associations of serum TARC/CCL17 concentrations were determined as follows: elevation trending to significance within increasing AD severity degree ($r = 0,290$, $p = 0,07$) and significant elevation within the AD exacerbation period ($r = 0,426$, $p < 0,05$). No significant association of TARC/CCL17 as to AD patients compared to the control group was detected in our study ($r = -0,027$, $p > 0,05$).

Conclusions. The genotype heterozygote variant C/T rs_7927894 FLG is significantly the most common and associated with all AD CP in children — isolated and combined with comorbid AtD. Variant C/C rs_7927894 of FLG gene is significantly reversely associated with AD in children. Serum concentrations of TARC/CCL17 did not reveal any significant differences between the AD patients and non-atopic ones. However, they significantly elevate within AD exacerbation phase and trending to significance within AD severity degree increase in children.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: atopic dermatitis, children, associations, polymorphism, filaggrin, thymus- and activation regulated chemokine.

Асоціації SNP rs_7927894 гена FLG та TARC/CCL17 с atopічним дерматитом у дітей

В.А. Дитятковський¹, А.Е. Абатуров¹, Н.В. Науменко², О.А. Алифиренко², Н.Л. Пинаева², С.Н. Таран², И.А. Филатова²

¹Дніпровський державний медичний університет, Україна

²Аллергоцентр КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи Днепропетровского городского совета», Україна

Одним из основных генетических факторов развития atopического дерматита (АД) у детей является однонуклеотидные полиморфизмы гена филагрина (FLG), в частности rs_7927894 FLG. А одним из наиболее изученных и перспективных маркерных хемокинов (ХК) при АД является тимусом и активацией регулируемый хемокин (TARC/CCL17).

Цель — определить ассоциации и роли различных вариантов SNP rs_7927894 FLG и TARC/CCL17 у детей, больных различными клиническими профилями (КП) АД — изолированным или сочетанным с коморбидными atopическими болезнями (АБ).

Материалы и методы. В основную группу включены 39 пациентов, больных АД, изолированным или сочетанным с коморбидными АХ, в возрасте от 3 до 18 лет, в контрольную — 47 детей аналогичного возраста, имеющих патологию желудочно-кишечного тракта без клинических признаков atopии. У всех пациентов основной и контрольной групп определены генотипные варианты SNP rs_7927894 гена FLG методом полимеразной цепной реакции в реальном времени и сывороточные концентрации TARC/CCL17 в венозной крови. Пороговым значением статистической достоверности признано $p < 0,05$.

Результаты. Установлены частота и ассоциации генотипных вариантов C/C, C/T и T/T SNP rs_7927894 FLG у пациентов исследуемых групп: C/T rs_7927894 FLG встречается достоверно чаще в общей основной группе (56,4%, $p < 0,05$), при КП изолированного АД (61,1%, $p < 0,05$) и АД, сочетанного с коморбидными АХ (52,4%, $p < 0,05$). Определены ассоциации исследуемого SNP с АД: вариант C/T rs_7927894 FLG достоверно прямо ассоциирован с АД ($r = 0,291$, $p < 0,05$), C/C rs_7927894 FLG имеет негативную ассоциацию с тенденцией к достоверности ($r = 0,194$, $p = 0,07$). Сывороточные концентрации TARC/CCL17 достоверно не отличаются по средним значениям у пациентов основной и контрольной групп соответственно: общая основная — 615,8 пг/мл, основная (КП с изолированным АД) — 651,3 пг/мл, основная (КП с АД, сочетанным с коморбидными АХ) — 585,4 пг/мл, контрольная — 608,4 пг/мл ($p > 0,05$). Выявлены следующие ассоциации сывороточных концентраций TARC/CCL17: увеличение с тенденцией к достоверности при усилении степени тяжести АД ($r = 0,290$, $p = 0,07$) и достоверное увеличение в период обострения АД ($r = 0,426$, $p < 0,05$). Достоверной прямой ассоциации TARC/CCL17 у пациентов с АД по сравнению с контрольной группой не установлено ($r = 0,027$, $p > 0,05$).

Выводы. Генотипный гетерозиготный вариант C/T rs_7927894 FLG является достоверно чаще ассоциированным с исследованными КП АД у детей — изолированным и сочетанным с коморбидными АХ. Генотипный вариант C/C rs_7927894 FLG с тенденцией к достоверности обратно ассоциирован с АД у детей. Сывороточные концентрации TARC/CCL17 не имеют достоверной разницы у пациентов с АД и без atopии, в то же время достоверно повышаются при обострении с тенденцией к достоверности с увеличением степени тяжести различных КП АД у детей.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, ассоциации, полиморфизм, филаггрин, тимусом и активацией регулируемый хемокин.

Вступ

Атопічний дерматит (АД) у дітей — хронічне запальне захворювання шкіри, що має складний патогенез, рецидивний перебіг і характеризується поліморфними вогнищами ураження шкіри на тлі обтяженого сімейного atopічного анамнезу. Однак на цей час існує дефіцит комбінованих панелей маркерів для персоналізованої діагностики розвитку різних клінічних профілів (КП) АД — ізольованого та сполученого з іншими atopічними хворобами (АХ).

Основною з ендегенних причин розвитку АД є дефіцит філагрину — філамент-агрегуючого протеїну, що складається з 324 амінокислот і має молекулярну масу ≈ 37 кДа. Продукти деградації — група амінокислот (глутамін, гістидин, аланін тощо), яка називається природним зволожуючим фактором, сприяє диференціюванню рогового шару епідермісу, зменшує трансепідермальну втрату води, підтримуючи водний баланс та рН шкіри у фізіологічному стані [2]. Дефіцит продуктів деградації філагрину, асоційований з мутаціями з втратою функції та однонуклеотидними поліморфізмами (single nucleotide poly-

morphism — SNP, англ.) гена філагрину (FLG), призводить до порушення будови рогового шару епідермісу (зменшення кількості корнеодесмосом, зменшення кількості міцних міжклітинних з'єднань, зменшення кератинових філаментів і кератогіалінових гранул), підвищення рН шкіри до лужного (алкалінізація). Результатом вищенаведеного є значне поширення умовно-патогенної флори, зниження бар'єрної функції шкіри та підвищення експозиції до транскутанних алергенів — ці фактори є передумовами розвитку АД [1]. Одним із найбільш досліджених генетичних маркерів АД є SNP гена FLG, розташованого в хромосомному регіоні 11.q13.5, а одним із найбільш досліджених його варіантів, асоційованих з ризиком розвитку АД у дітей, — SNP rs_7927894 гена FLG [1,3]. Так, у дослідженні A. Debinska та співавт. вказують на достовірно вищу частоту гомозиготного варіанта T SNP rs_7927894 FLG у дітей, хворих на АД, віком до 2 років [3]. Аналогічні результати у дослідженні 2017 р. наводять J. Poninska та співавт., в якому автори підтверджують асоціації гомозиготного T-алелі SNP rs_7927894 FLG із захворюваністю на АД і,

окремо, на алергічний риніт у дорослих пацієнтів [11]. При цьому дослідники вказують на неможливість встановити асоціацію із захворюваністю на АХ за допомогою одного лише даного гаплотипу. До того ж на цей час у міжнародних і вітчизняних джерелах недостатньо комбінованих досліджень ролі SNP гена FLG в сполученні з сироватковими рівнями специфічних ХК у розвитку АД та інших АХ у дітей.

Тому в цьому дослідженні ми розглядаємо ХК, який активно вивчається протягом останніх 20 років — тимусом та активацією регульований хемокін (thymus and activation-regulated chemokine — TARC/CCL17). TARC відкритий у 1996 р. Imai та співавт. [7] і кодується відповідним геном, розташованим у хромосомному регіоні 16q13, він слугує хемоатрактором для Th₂-клітин. В ураженій шкірі при АД кератиноцити та дендритні клітини продукують TARC/CCL17 [14]. Його рецепція відбувається ХК-рецепторами R4 (CCR4), розташованими на CCR4-позитивних Th₂-лімфоцитах (CCR4+Th₂). Як наслідок, підвищення рівня TARC/CCL17 призводить до підвищення міграції клітин CCR4+Th₂ у шкіру, уражену АД. Аналогічні дані отримані на мишачих моделях, що вказують на центральну роль у рівні тканинного та сироваткового TARC дендроцитів і кератиноцитів дерми. Введення TARC/CCL17 викликає вироблення інтерлейкіну-4, але не спричиняє безпосередньо повного каскаду алергічного запалення в шкірі, це пояснюється складним хемокіновим фоном АД. Головний результат дії TARC, за даними вищезгаданого метааналізу, — забезпечення рівня тяжкості запалення в шкірі при АД.

Метааналіз, в якому систематизовані дані 222 досліджень, які вивчали 115 різних біомаркерів у 30 063 пацієнтів з АД, показує ключову роль TARC/CCL17 у клінічному патогенезі цієї хвороби. TARC/CCL17 визначений як ХК, що впливає на тяжкість перебігу АД [12]. Його рівень у сироватці крові пов'язаний з інтенсивністю клінічних проявів АД [8].

Підвищений рівень TARC/CCL17, за даними багатьох джерел, є Th₂-асоційованим маркером тяжкості АД у дітей різних вікових груп і може слугувати біомаркером інтенсивності запалення в шкірі та легенях [5] та ефективності лікування дітей з АД [5,10,13]. Інші автори вказують на достовірну помірну асоціацію між TARC/CCL17 як Th₂-ХК та рівнем специфічного IgE до компонента Gal d1 (овомукоїду) у дітей, хворих на АД з коморбідною сенсibili-

зацією до цього алергену курячого яйця [4]. Y. Kataoka вказує на можливість контролювати ефективність початкового лікування тяжкого АД у дітей за допомогою даного хемокіну, це дає змогу попередити прогресію хвороби та розвиток подальшої харчової сенсibiliзації [7].

Протягом останніх 20 років накопичені дані про підвищення рівня TARC у пацієнтів з АД порівняно з хворими на псоріаз і здоровими пацієнтами груп контролю [6]. Зокрема, у вищезазначеному дослідженні T. Kakinuma та співавт. підтверджена гіпотеза про достовірні прямі асоціації сироваткового рівня TARC зі ступенем тяжкості АД й концентрацією еозинофілів у периферичній крові.

TARC/CCL17 може слугувати специфічним і сенситивним предиктором розвитку АД у дітей. Так, H. Miyahara та ін. у дослідженні його рівня в пуповинній крові довели високу специфічність, сенситивність і предиктивну цінність такої форми TARC для ризику виникнення АД у ранньому дитячому віці навіть у дітей, народжених від матерів без клінічної симптоматики АД, проте з високими сироватковими рівнями TARC у пуповинній крові [9].

У сучасній вітчизняній практиці бракує комбінованих персоніфікованих досліджень ХК АД у різних клінічних профілях (КП).

Мета дослідження — визначити асоціації варіантів SNP rs_7927894 гена FLG і середніх сироваткових концентрацій TARC/CCL17 з різними клінічними профілями АД у дітей: ізольованим та сполученим із коморбідними АХ — сезонним алергічним ринітом (САРК) і/або цілорічним алергічним ринітом (ЦАР) і/або бронхіальною астмою (БА).

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 2 групи дітей віком від 3 до 18 років: основну, яка складалася з 39 пацієнтів, і контрольну, яка складалася з 47 пацієнтів.

До основної групи залучено дітей, хворих на КП ізольованого АД та АД, поєднаного з коморбідними АХ (САРК/ЦАР/БА).

До контрольної групи залучено дітей, хворих на патологію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкову хворобу, функціональні розлади біліарної системи. Усі хворі контрольної групи не мали клінічних ознак атопії.

Пацієнтів основної групи відібрано на базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університе-

ту, Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради» (консультативно-діагностичного і стаціонарного відділень).

Дітей контрольної групи відібрано на базі відділення дитячої гастроентерології КНП «Клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради».

Пацієнтам основної та контрольної груп проведено вимірювання сироваткових концентрацій TARC/CCL17 шляхом забору венозної крові в лабораторії Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» за допомогою сертифікованих діагностичних реактивів «Human TARC ELISA Kit» (ELH-TARC, серійний № 013018 02366, RayBio, США). Застосовано метод ферментпов'язаного імуносорбентного аналізу, подібного до описаного в роботі Х. Жао та співавт. ультрачутливого хемолюмінісцентного аналізу плазми людини на TARC/CCL17 [15].

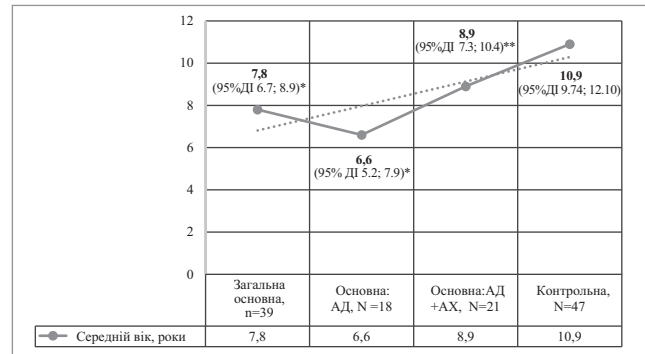
Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2) (для когорт >5 пацієнтів) і точно-го критерію Фішера (подвійного, ТКФ для когорт пацієнтів <5). Середні значення викладено у вигляді середніх арифметичних показників (з 95% довірчим інтервалом (ДІ)). Напрямок і силу асоціацій виміряно за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Перевірку закону нормальності розподілення даних проведено за допомогою критеріїв Колмогорова—Смірнова (з поправкою Лілієфорса) та Шапіро—Вілка.

Усі статистичні обчислення проведено на ліцензованому програмному забезпеченні «Statistica v.6.1» (ліцензійний № AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США).

Права пацієнтів забезпечено за стандартом згідно з Гельсінською декларацією (остання редакція прийнята у м. Форталеза, Бразилія, жовтень 2013 року). Від батьків пацієнтів основної та контрольної груп отримано інформовану згоду на діагностичні процедури та обробку персональних даних згідно з чинним законодавством України. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 7 від 28.10.2020).

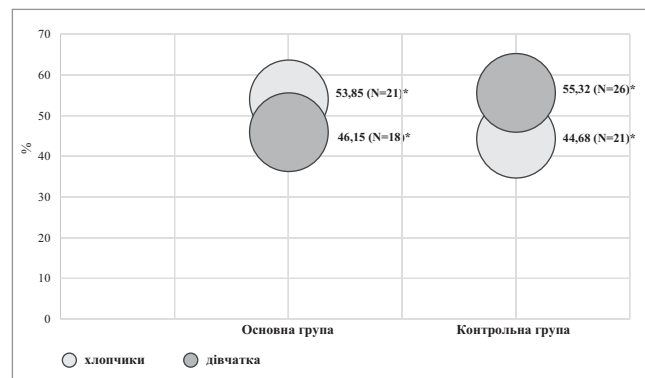
Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти загальної основної та когорти основної з КП «АД» достовірно відрізнялися за віком від контрольної групи, а когорти основ-



Примітка: * – $p < 0,001$ за критерієм Стьюдента, ** – $p = 0,05$ за критерієм Стьюдента.

Рис. 1. Віковий розподіл пацієнтів основної та контрольної груп



Примітка: * – $p > 0,05$ за критерієм χ^2 Пірсона.

Рис. 2. Віковий розподіл пацієнтів основної та контрольної груп

ної групи з КП «АД+АХ» відрізнялися від контрольної групи з тенденцією до достовірності (рис. 1).

За статтю в основній групі переважали хлопчики, у контрольній — дівчатка, проте ці дані не підтверджені статистичною достовірністю (рис. 2).

У дослідженні встановлено, що варіант С/Т rs_7927894 гена FLG є достовірно найчастішим генотипом у пацієнтів з усіма КП АД порівняно з пацієнтами контрольної групи (табл. 1).

Дані таблиці 1 свідчать про відсутність статистично достовірних відмінностей за варіантами генотипу С/С та Т/Т rs_7927894 FLG у пацієнтів загальної основної групи порівняно

Таблиця 1
Генотипний спектр пацієнтів загальної основної та контрольної груп

Група	Варіант FLG rs_7927894		
	С/С	С/Т	Т/Т
Загальна основна, n	14*	22**	3***
Загальна основна, %	35,9	56,4	7,7
Контрольна, n	26*	13**	8***
Контрольна, %	55,3	27,7	17,0
	p=0,07223	p=0,00690	p=0,19721
	p=0,33128		

Примітка: * – за критерієм χ^2 Пірсона; ** – за точним критерієм Фішера.

Таблиця 2
Частота генотипного варіанта С/Т rs_7927894 FLG серед пацієнтів основної та контрольної груп (%)

Група пацієнтів	Варіант С/Т rs_7927894 FLG		Статистична достовірність відносно контрольної групи
	позитивний	від'ємний	
Загальна основна	53,60	46,40	p<0,01*
Основна: АД	61,1	38,9	p<0,05*
Основна: АД+АХ	52,4	47,6	p<0,05*
Контрольна	27,7	72,3	–

Примітка: * – за критерієм χ^2 Пірсона.

Таблиця 3
Середні значення TARC/CCL17 у пацієнтів основної та контрольної груп

Група пацієнтів	TARC/CCL17, пг/мл		Статистична достовірність відносно контрольної групи
	М	95% ДІ	
Загальна основна	615,8	523,4; 708,2	p>0,05*
Основна: АД	651,3	531,9; 770,7	p>0,05*
Основна: АД+АХ	585,4	439,2; 731,7	p>0,05*
Контрольна	608,4	543,8; 673,0	–

Примітка: * – за критерієм Стьюдента.

Таблиця 4
Спектр асоціацій з клінічними профілями atopічного дерматиту в пацієнтів загальної основної групи порівняно з контрольною

Порівняння / асоціації	n	РКК Спірмена, r	Статистична достовірність*
С/С rs_7927894 FLG: загальна основна до контрольної групи	86	-0,194	p=0,07
С/Т rs_7927894 FLG: загальна основна до контрольної групи	86	0,291	p<0,01
Т/Т rs_7927894 FLG Т/Т: загальна основна до контрольної групи	86	-0,139	p>0,05
TARC, пг/мл: загальна основна до контрольної групи	86	-0,027	p>0,05
TARC/CCL17, пг/мл до ступеня тяжкості АД	39	0,290	p=0,07
TARC/CCL17, пг/мл до АД в періоді загострення	26	0,426	p<0,05

Примітка: * – за критерієм Стьюдента.

з контрольною: варіант С/С має тенденцію до достовірності як найчастіший варіант пацієнтів без atopії контрольної групи; варіант Т/Т є найрідшим в обох групах пацієнтів без підтверженої достовірності.

Подальше порівняння частоти генотипного варіанта С/Т rs_7927894 FLG виявило, що найчастіше цей варіант пов'язаний з розвитком КП

ізолюваного АД, меншою мірою – КП АД, поєднаного з коморбідними АХ (табл. 2).

Під час дослідження середніх значень TARC/CCL17 не мав суттєвих і достовірних відмінностей між когортами основної (загальною, КП «АД» та «АД+АХ») і контрольною групами (табл. 3).

У результаті статистичного аналізу асоціацій параметрів хворих з АД у різних КП отримано достовірні асоціації та такі, що мають тенденцію до достовірності (табл. 4). З усіх досліджених генотипних варіантів тільки гетерозиготний С/Т rs_7927894 FLG має достовірну асоціацію із захворюваністю на АД у різних КП; гомозиготний варіант С/С rs_7927894 FLG вказує на зворотну асоціацію з тенденцією до достовірності для АД – він частіше зустрічається при захворюваннях ШКТ. Гомозиготний варіант Т/Т rs_7927894 FLG не має достовірної асоціації з жодним КП АД у пацієнтів основної групи.

Дослідження TARC/CCL17 підтверджують, що цей хемокін потребує подальших досліджень на педіатричних когортах в Україні. Він має достовірну пряму асоціацію лише до АД у фазі загострення в пацієнтів основної групи та асоціацію з тенденцією до достовірності зі ступенем тяжкості АД. Водночас не визначено достовірної асоціації до пацієнтів основної групи з різними КП АД.

У доступних літературних джерелах бракує комплексних досліджень маркерів АД у дітей, в яких би дослідники охоплювали гетерогенну природу факторів, що беруть участь у патогенезі хвороби в різних її клінічних варіантах. Здебільшого дослідження фокусуються або на генетичних, або на біохімічних маркерах АД.

Так, А. Debinska та співавт. у дослідженні дітей визначають алель Т rs_7927894 FLG як пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АД, особливо в поєднанні з однією з чотирьох «нульових мутацій» гена FLG [3]. Проте в цьому дослідженні не враховані ХК, зокрема TARC/CCL17 з його асоціаціями зі ступенем тяжкості АД та фазою загострення АД. Це значно розширює можливості діагностичного застосування власного дослідження порівняно з вищезгаданим прототипом. Аналогічне співставлення простежується між роботою J. Poninska та співавт. 2017 року [11] та власним дослідженням. У ньому досліджений гаплотип Т rs_7927894 FLG у дорослих пацієнтів із більшим спектром АХ – АД, БА і САПК/ЦАР; але не проведено комбіноване співставлення з ХК-маркерами клінічних варі-

антів АД. При цьому вищенаведене дослідження підтверджує гіпотезу власної роботи, що алельний варіант T rs_7927894 FLG окремо не асоціюється з АД та іншими АХ — він має бути сполучений з іншими факторами патогенезу різних КП АД.

Е. Machuga та співавт. (2012) у дослідженні показують вищу концентрацію TARC/CCL17 у дітей, хворих на ізольовані форми АД та БА, з достовірною асоціацією згаданої концентрації з тяжкістю симптомів АД [8]. Але автори не враховують усіх можливих КП АД з АХ (САРК, ЦАР та/або БА) і не вивчають генотип-асоціації вищезазначених нозологій. У власному ж дослідженні ми виявляємо асоціації як генотипних варіантів SNP rs_7927894 FLG, так і рівнів сироваткової концентрації TARC/CCL17 — у пацієнтів як з ізольованим АД, так і сполученим з іншими АХ. При цьому не встановлено достовірного підвищення його концентрації TARC/CCL17 при АД у дітей загалом, що зроблено у вищезгаданому прототипі.

У. Катаока у дослідженні 2014 р. підтверджує важливу роль визначення сироваткових концентрацій TARC/CCL17 для моніторингу клінічно неманіфестних форм АД, інтенсивності запалення та появи біохімічної й гістологічної ремісії АД у дітей під впливом терапії [7]. У власному дослідженні ми підтверджуємо роль цього ХК-біомаркера в тяжкості запалення та фазі загострення при АД у кавказькій педіатричній популяції в Україні; водночас потрібні подальші дослідження для виявлення достовірних асоціацій TARC/CCL17 з КП АД дітей різних вікових груп.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Armengot—Carbo M, Hernandez—Martin A, Torrelo A. (2015, Mar). The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. *Actas Dermosifiliogr.* 106 (2): 86–95. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2013.10.019. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24674607.
2. Cepelak I, Dodig S, Pavic I. (2019). Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb).* 29 (2): 020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
3. Debinska A, Danielewicz H, Drabik—Chamerska A, Kalita D, Boznanski A. (2020). Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children. *Postepy Dermatol Alergol.* 37 (1): 103–110. doi: 10.5114/ada.2020.93388.
4. Esaki H, Takeuchi S, Furusyo N, Yamamura K, Hayashida S, Tsuji G et al. (2016, Nov). Levels of immunoglobulin E specific to the major food allergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL) 17/thymus and activation regulated chemokine and CCL 22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic dermatitis on Ishigaki Island. *J Dermatol.* 43 (11): 1278–1282. doi: 10.1111/1346-8138.13360. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028543.
5. Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Katsumata H, Nishimori H, Iguchi K et al. (2009, Nov). Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 20 (7): 633–641. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00851.x. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19236603.
6. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H et al. (2001). Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 107: 535–541.
7. Kataoka Y. (2014, Mar). Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 41 (3): 221–229. doi: 10.1111/1346-8138.12440.
8. Machuga E, Rusek—Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska—Zajac A. (2012, May). Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 23 (3): 278–284. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22017510.

Висновки

Генотипний варіант С/Т SNP rs_7927894 гена FLG є достовірно найчастішим при різних клінічних профілях АД у дітей — ізольованому та в сполученні з коморбідними АХ. Гетерозиготний диплоїдний генотип С/Т rs_7927894 FLG є достовірно прямо асоційованим з АД у пацієнтів як з ізольованим АД, так і сполученим із коморбідними АХ. Гомозиготний диплоїдний генотип С/С rs_7927894 FLG з тенденцією до достовірності зворотно асоційований з АД у дітей. TARC/CCL17 не має достовірної різниці в пацієнтів з АД та без нього. TARC/CCL17 достовірно підвищується в сироватці крові в разі загострення АД і з тенденцією до достовірності зі збільшенням ступеня тяжкості АД у дітей. Для впровадження комбінованої панелі діагностичних маркерів С/Т rs_7927894 FLG та TARC/CCL17 у діагностику різних клінічних профілів АД у дітей потрібні подальші дослідження на більш численних і гомогенних когортах пацієнтів.

Фінансування. Ця робота є фрагментом дослідження кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПВК 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

9. Miyahara H, Okazaki N, Nagakura T, Korematsu S, Izumi T. (2011, Feb). Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy. *Clin Exp Allergy*. 41 (2): 186–191. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03634.x. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21054588.
10. Nakazato J, Kishida M, Kuroiwa R, Fujiwara J, Shimoda M, Shinomiya N. (2008, Nov). Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 19 (7): 605–613. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00692.x. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18266834.
11. Poninska JK, Samolinski B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel—Kowalik P, Walkiewicz A et al. (2017, Sep 8). Haplotype dependent association of rs7927894 (11q13.5) with atopic dermatitis and chronic allergic rhinitis: A study in ECAP cohort. *PLoS One*. 12 (9): e0183922. doi: 10.1371/journal.pone.0183922. PMID: 28886043. PMCID: PMC5590850.
12. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin—Weller M, Bruijnzeel-Koomen C et al. (2015, Oct). Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 15 (5): 453–460. doi: 10.1097/ACI.0000000000000198.
13. Umeda M, Origuchi T, Kawashiri SY, Koga T, Ichinose K, Furukawa K et al. (2020). Thymus and Activation-regulated Chemokine as a Biomarker for IgG4-related Disease. *Sci Rep*. 10 (1): 6010. doi: 10.1038/s41598-020-62941-9. PMID: 32265499. PMCID: PMC7138842.
14. Vestergaard C. (2007). TARC and CTACK. Two Pivotal Chemokines in Atopic Dermatitis. *Forum Nordic Derm-Venear*. 14 (12): 37.
15. Zhao X, Delgado L, Weiner R, Laterza OF. (2014, Apr). An ultra-sensitive clinical biomarker assay: quantitation of thymus and activation-regulated chemokine in human plasma. *Bioanalysis*. 6 (8): 1069–1080. doi: 10.4155/bio.14.72. PMID: 24830891.

Відомості про авторів:

Дитяковський Володимир Олександрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>.

Абатуров Олександр Євгенович — д.мед.н., проф., зав. Каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

Науменко Наталія Василівна — к.мед.н., зав. дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Аліфіренко Оксана Олександрівна — лікар-ординатор дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Пінаєва Наталія Леонідівна — лікар-ординатор дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Таран Степанія Миколаївна — лікар-ординатор консультативно-діагностичного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Філатова Ірина Анатоліївна — лікар-ординатор консультативно-діагностичного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password».

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК 616.36-006.32-053.2:616.9-072.1

В.С. Березенко, О.М. Ткалик, М.Б. Дыба, В.В. Крат, Х.З. Михайлюк
Оцінювання фіброзу печінки в дітей з хронічною
HBV-інфекцією неінвазивними методами

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 19-24. doi 10.15574/SP.2021.118.19

For citation: Berezenko VS, Tkalic OM, Dyba MB, Krat VV, Mykhailiuk HZ. (2021). Assessment of liver fibrosis in children with chronic HBV infection by non-invasive methods. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 19-24. doi 10.15574/SP.2021.118.19

Мета — оцінити фіброз печінки в дітей з хронічною HBV-інфекцією неінвазивними методами: інструментальним (еластографія зсувної хвилі) і серологічним (розрахунковий індекс APRI).

Матеріали та методи. Обстежено 70 дітей, хворих на хронічний гепатит В, віком від 2 до 18 років. Стадію фіброзу печінки визначено за показником індексу APRI та методом еластографії зсувної хвилі.

Результати. У більшості (82,8%; n=58) хворих дітей діагностовано HBeAg-позитивну HBV-інфекцію: HBeAg-позитивний хронічний гепатит — у 54,3% (n=38) дітей, HBeAg-позитивну хронічну інфекцію — у 28,6% (n=20). HBeAg-негативну хронічну інфекцію встановлено в 15,7% (n=11) дітей, HBeAg-негативний хронічний гепатит — лише в 1 (1,4%) хворого. За результатами еластографії зсувної хвилі, стадію фіброзу печінки F0-1 діагностовано у 64,3% (n=45); стадію фіброзу \geq F2 — у 35,7% (n=25). За індексом APRI, у 63,0% (n=44) виявлено фіброз печінки F0-1, стадію фіброзу печінки \geq F2 — у 37,2% (n=26). За даними еластографії печінки, у 42,0% хворих з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом діагностовано стадію фіброзу печінки \geq F2. За даними індексу APRI, майже в 66% (n=46) дітей з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом встановлено прогресуючий фіброз печінки \geq F2. За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок між індексом APRI та концентрацією трансаміназ — АЛТ ($\tau=0,67$; $p<0,05$), АСТ ($\tau=0,72$; $p<0,05$) і ГГТ ($\tau=0,26$; $p<0,05$). За показниками еластографії печінки такої залежності не виявлено.

Висновки. У більшості дітей з хронічною HBV-інфекцією діагностовано стадію фіброзу печінки F0-1, як за даними еластографії, так і за показником індексу APRI (64,0% і 63,0% відповідно). Стадію фіброзу \geq F2 за даними еластографії виявлено в 42% з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом, тоді як стадію фіброзу \geq F2 за індексом APRI — у 66,0% хворих з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом.

Отже, результати оцінювання фіброзу печінки за даними еластографії печінки та розрахункового індексу APRI у дітей з хронічною HBV-інфекцією є подібними і можуть бути використані в клінічній практиці для відбору пацієнтів, які потребують протівірусної терапії. Показник індексу APRI залежить від активності гепатиту, і його використання в дітей з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом має певні обмеження.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хронічна HBV-інфекція, фіброз, еластографія зсувної хвилі, APRI.

Assessment of liver fibrosis in children with chronic HBV infection by non-invasive methods

V.S. Berezenko, O.M. Tkalic, M.B. Dyba, V.V. Krat, H.Z. Mykhailiuk

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to assess liver fibrosis in children with chronic HBV infection with non-invasive methods: instrumental (shear wave elastography) and serological (APRI score).

Materials and methods. 70 children with HCV aged 2–17 years were examined. The stage of liver fibrosis was determined by the APRI index and the method of shear wave elastography.

Results. The majority (82.8%; n=58) of children were diagnosed with HBeAg-positive HBV infection: HBeAg-positive chronic hepatitis occurred in 54.3% (n=38) of children, HBeAg-positive chronic infection in 28.6% (n=20). 15.7% (n=11) of children had HBeAg-negative chronic infection, and only one (1.4%) patient had HBeAg-negative chronic hepatitis. According to the results of shear wave elastography, in 64.3% (n=45) the stage of liver fibrosis F0-1 was diagnosed; in 35.7% (n=25) — stage of fibrosis \geq F2. According to APRI score, 63.0% (n=44) had liver fibrosis F0-1, and liver fibrosis stage \geq F2 was diagnosed in 37.2% (n=26). According to liver elastography, 42.0% of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis were diagnosed with liver fibrosis stage \geq F2. According to APRI score, almost 66% (n=46) of children with HBeAg-positive chronic hepatitis had progressive liver fibrosis \geq F2. According to the correlation analysis results, a direct correlation was found between liver enzymes levels and APRI score — ALT ($\tau=0.67$; $p<0.05$), AST ($\tau=0.72$; $p<0.05$) and GGT ($\tau=0.26$; $p<0.05$).

Conclusions. Most children with chronic HBV infection had stage F0-1 liver fibrosis according to both elastography and APRI score (64% and 63%, respectively). Elastography fibrosis stage \geq F2 was diagnosed in 42% of HBeAg-positive chronic hepatitis, while APRI index fibrosis stage \geq F2 was diagnosed in 66% of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis.

Thus, the results of the liver fibrosis evaluation according to the liver elastography and APRI score in children with chronic HBV infection are similar and can be used in clinical practice to select patients who require antiviral therapy. The APRI score depends on the activity of hepatitis and its use in children with HBeAg-positive chronic hepatitis has certain limitations.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, chronic HBV infection, fibrosis, shear wave elastography, APRI.

Оценивание фиброза печени у детей с хронической HBV-инфекцией неинвазивными методами

В.С. Березенко, А.Н. Ткалик, М.Б. Дыба, В.В. Крат, Х.З. Михайлюк

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — оценить фиброз печени у детей с хронической HBV-инфекцией неинвазивными методами: инструментальным (эластография сдвиговой волны) и серологическим (расчетный индекс APRI).

Материалы и методы. Обследованы 70 детей, больных хроническим гепатитом В, в возрасте от 2 до 18 лет. Стадия фиброза печени определена по показателю индекса APRI и методом эластографии сдвиговой волны.

Результаты. У большинства (82,8%; n=58) детей диагностирована HBeAg-позитивная HBV-инфекция: HBeAg-позитивный хронический гепатит — у 54,3% (n=38); HBeAg-позитивная хроническая инфекция — у 28,6% (n=20). HBeAg-отрицательная хроническая инфекция выявлена у 15,7% (n=11) детей, HBeAg-негативный хронический гепатит — только у 1 (1,4%) больного. По результатам эластографии сдвиговой волны, стадия фиброза печени F0-1 диагностирована у 64,3% (n=45); стадия фиброза \leq F2 — у 35,7% (n=25). По индексу APRI, фиброз печени F0-1 выявлен у 63,0% (n=44), стадия фиброза печени \leq F2 — у 37,2% (n=26). По данным эластографии печени, у 42% больных с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом диагностирована стадия фиброза печени \leq F2. По данным индекса APRI, почти у 66% (n=46) детей с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом выявлен прогрессирующий фиброз печени \leq F2. По результатам корреляционного анализа установлена прямая связь между индексом APRI и концентрацией трансаминаз — АЛТ ($\tau=0,67$; $p<0,05$), АСТ ($\tau=0,72$; $p<0,05$) и ГГТ ($\tau=0,26$; $p<0,05$). По показателю эластографии печени такая зависимость не выявлена.

Выводы. Большинство детей с хронической HBV-инфекцией имели стадию фиброза печени F0-1 как по данным эластографии, так и по показателю индекса APRI (64% и 63% соответственно). Стадия фиброза \leq F2, по данным эластографии, диагностирована у 42% с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом, в то время как стадия фиброза \leq F2 по индексу APRI — у 66% больных с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом.

Таким образом, оценивание фиброза печени по данным эластографии печени и расчетного индекса APRI у детей с хронической HBV-инфекцией является подобным и может быть использовано в клинической практике для отбора пациентов, нуждающихся в противовирусной терапии. Показатель индекса APRI зависит от активности гепатита, и его использование у детей с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом имеет определенные ограничения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующего учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, хроническая HBV-инфекция, фиброз, эластография сдвиговой волны, APRI.

Вступ

Хронічний вірусний гепатит В є однією з актуальних проблем сучасної гепатології у зв'язку з його поширеністю і здатністю призводити до тяжких наслідків — цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Швидкість прогресування хронічного вірусного гепатиту в дітей є індивідуальною і визначається як факторами хазяїна, так і факторами вірусу. У більшості дітей HBV-інфекція перебігає латентно, з мінімальними змінами в біохімічному аналізі крові, що утруднює моніторинг прогресування захворювання. Ретельний моніторинг прогресування фіброзу печінки в дітей з HBV-інфекцією є важливим для призначення противірусної терапії з метою уповільнення прогресування захворювання. Відповідно до сучасних рекомендацій EASL [4], оцінювати фіброз печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити слід до початку терапії незалежно від концентрації аланінамінотрансферази (АЛТ). Сьогодні проведена велика кількість досліджень у дорослих і нечисленні дослідження в дітей щодо оцінювання стадії фіброзу серологічними методами [1–3,6–8,10–18]. Запропоновано багато сироваткових маркерів фіброзу печінки, переважно для дорослих, хворих на хронічний вірусний гепатит С (Fibrotest, Forns Index, APRI, Hepascore, Fibrometer, Fibroindex, HALT-C model), і незначну кількість для хворих на хронічний вірусний гепатит В (Hui score, APRI, Zeng score). Останніми роками в клінічній практиці широко застосовуються неінвазивні методи оцінювання стадії фіброзу печінки методом визначення щільності тканини печінки (транз'єнтна еластографія, імпульсна візуалізація сили звуко-

вого випромінювання (ARFI), магнітно-резонансна еластографія, 2D-еластографія) [1,7,12,16–18]. Недоліком цих методів є неможливість розрізнити проміжні стадії фіброзу, хибно позитивні результати у хворих на гострий гепатит, холестаза, при ожирінні. Тому для підвищення точності визначення стадії фіброзу EASL рекомендує комбінувати серологічні маркери фіброзу з неінвазивними інструментальним методом визначення фіброзу печінки — еластографією (визначення щільності паренхіми печінки) [4]. Оцінювання стадії фіброзу печінки в дітей з HBV-інфекцією неінвазивними методами є складним питанням дитячої гепатології. Проведено небагато досліджень у цьому напрямі, тому досі не розроблені чіткі діагностичні критерії щодо визначення стадії фіброзу печінки в дітей з HBV-інфекцією різних вікових груп [1,6–8,10,11].

Мета дослідження — оцінити фіброз печінки в дітей з хронічною HBV-інфекцією неінвазивними методами: інструментальним (еластографія зсувної хвилі) і серологічним (розрахунковий індекс APRI).

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 70 дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В, віком від 2 до 18 років, які проходили обстеження й лікування в Центрі дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2017–2021 рр. Діагноз верифіковано за даними анамнезу, клінічного перебігу хвороби, лабораторних (біохімічні дослідження крові, імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція) та інструментальних (ультразву-

кове обстеження органів черевної порожнини) методів обстеження відповідно до сучасних протоколів.

Фази HBV-інфекції оцінено відповідно до рекомендацій EASL (2017 р.): HBeAg – позитивний хронічний гепатит – HBsAg(+), HBeAg(+), DNA HBV >2000 МО/мл, anti-HBeAg(-) та підвищена концентрація АЛТ; HBeAg – позитивна хронічна інфекція – HBsAg (+), HBeAg(+), DNA HBV >200 000 МО/мл, anti-HBeAg(-), нормальний або незначно підвищений рівень АЛТ; HBeAg – негативна хронічна інфекція – HBsAg(+), HBeAg(-), anti-HBeAg(+), DNA HBV <200 МО/мл, стійка нормальна концентрація трансаміназ; HBeAg – негативний хронічний гепатит – HBsAg(+), HBeAg(-), anti-HBeAg(-), DNA HBV >20 000 МО/мл та підвищена концентрація АЛТ [5].

Активність гепатиту визначено за концентрацією АЛТ у сироватці крові. Мінімальна активність гепатиту характеризувалася підвищенням АЛТ до 3 норм, низька – до 5 норм, помірна – до 10 норм, висока – понад 10 норм. Оцінювання фіброзу печінки забезпечено двома неінвазивними методами: з використанням розрахункового індексу APRI та 2D-еластографії зсувної хвилі паренхіми печінки. Усім пацієнтам розраховано індекс APRI за формулою: $APRI = (AST / \text{верхня межа } AST) \times 100 / \text{тромбоцити } (10^9/\text{л})$. Використано результати дослідження [14], згідно з якими, індекс $APRI \geq 0,8$ відповідав фіброзу печінки $\geq F2$; а значення $APRI < 0,8$ відповідало фіброзу печінки $< F2$. Щільність печінки визначено методом еластографії зсувної хвилі паренхіми печінки за допомогою приладу для ультразвукового дослідження «Aplio i800» фірми «Canon» у ділянці правих міжреберних проміжків за допомогою трансабдомінального низькочастотного датчика. Медіанне значення отриманих вимірів характеризувало щільність паренхіми печінки, результат виражено в кПа. Валідизація показників еластографії печінки в дитячому віці не проведена. У дослідженні використано результати проспективного мультицентрового дослідження оцінки стадії фіброзу печінки (за шкалою METAVIR), адаптованої та рекомендованої для використання на приладі «Canon Aplio i800» [9]: F0-1 – <7,1 кПа; $\geq F2$ – 7,1–9,5 кПа; $\geq F3$ – 9,5–10,5 кПа; F4 – >10,5 кПа.

Отримані дані оброблено статистично з використанням пакету програм «Statistica 6.1» та «Excell 7.0». Для опису числових змін-

них використано описову статистику, яка передбачала розрахунок середнього (M), стандартного квадратичного відхилення (SD), для опису категорійних змінних використано частоти і відсотки. Оцінено значущість відмінностей середніх у незалежних вибірках за критерієм Манна–Вітні. Для оцінювання напряму, сили і значущості кореляційного зв'язку між різними ознаками використано непараметричний кореляційний аналіз Тау Кендалла (τ). Результати прийнято вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За отриманими даними, середній вік обстежених дітей становив 9 (8–12) років. У групі обстежених переважали діти молодшого (30,0%; $n=21$) і старшого шкільного віку (41,5%), Хронічний вірусний гепатит В частіше реєструвався у хлопчиків (62,8%; $n=44$), рідше – у дівчаток (37,2%; $n=26$) ($p > 0,05$). За механізмом передачі HBV-інфекції переважав парентеральний шлях інфікування (74,3%; $n=52$), вертикальний шлях передачі відмічався у 25,7% ($n=18$), ($\chi^2=33,02$; $p=0,01$). У 45,7% ($n=32$) дітей спостерігалися онкологічні захво-

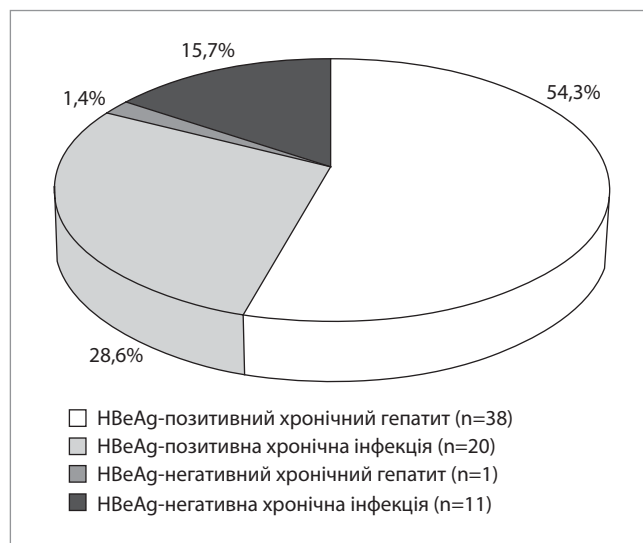


Рис. 1. Фази хронічної HBV-інфекції в обстежених дітей

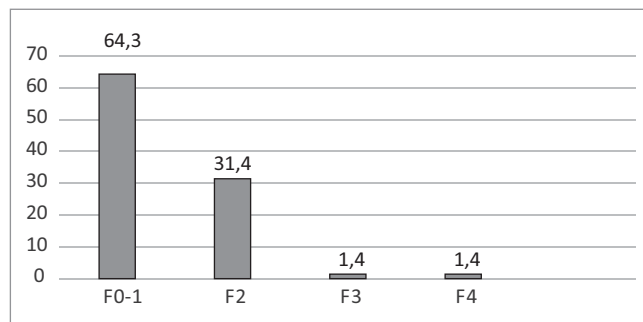


Рис. 2. Характеристика фіброзу печінки за даними еластографії печінки в дітей з хронічною HBV-інфекцією

Таблиця 1

Показники індексу APRI та еластографії печінки (кПа) у дітей залежно від фази хронічної HBV-інфекції, M±SD

Фаза HBV-інфекції	Індекс APRI	Еластографія печінки, кПа
HBeAg-позитивний хронічний гепатит (n=38)	1,59±2,0*	7,45±2,56*
HBeAg-позитивна хронічна інфекція (n=20)	0,47±0,35	6,06±1,45
HBeAg-негативний хронічний гепатит (n=1)	0,99	8,7
HBeAg-негативна хронічна інфекція (n=11)	0,311±0,11**	6,00±1,24**

Примітки: * – відмінність вірогідна між HBeAg-позитивним хронічним гепатитом і HBeAg-позитивною хронічною інфекцією (p<0,05); ** – відмінність вірогідна між HBeAg-позитивним хронічним гепатитом і HBeAg-негативною хронічною інфекцією (p<0,05).

Таблиця 2

Оцінка фіброзу печінки за даними еластографії в дітей з хронічною HBV-інфекцією, абс. (%)

Стадія фіброзу (METAVIR)	HBeAg-позитивний хронічний гепатит (n=38)	HBeAg-позитивна хронічна інфекція (n=20)	HBeAg-негативний хронічний гепатит (n=1)	HBeAg-негативна хронічна інфекція (n=11)
F0-1	22 (57,9)	15 (75,0)	–	8 (72,7)
F2	14 (36,8)	4 (20,0)	1 (100,0)	3 (27,3)
F3	1 (2,6)	1 (5,0)	–	–
F4	1 (2,6)	–	–	–

рювання з численними гемотрансфузіями, що й спричинило інфікування. Усі обстежені не були вакцинованими.

Більшість (82,8%; n=58) обстежених дітей мали HBeAg-позитивну HBV-інфекцію: HBeAg-позитивний хронічний гепатит – 54,3% (n=38) дітей; HBeAg-позитивну хронічну інфекцію – 28,6% (n=20). HBeAg-негативну хронічну інфекцію мали 15,7% (n=11) дітей, і лише 1 (1,4%) хворий – HBeAg-негативний хронічний гепатит (рис. 1).

За результатами біохімічного дослідження, у 71,4% (n=50) обстежених спостерігалось підвищення показників трансаміназ, і лише 28,6% (n=20) хворих мали показники печінкових проб у межах норми. У більшості (56,0%; n=28) обстежених відмічалася мінімальна активність гепатиту, низька активність – у 18,0% (n=9), помірна активність – у 16,0% (n=8); висока активність – у 10,0% (n=5) дітей.

За результатами еластографії зсувної хвилі, у більшості дітей (64,3%; n=45) виявлялася стадія фіброзу печінки F0-1; стадія фіброзу F2 – у 31,4% (n=22), ($\chi^2=15,1$; p<0,01) (між групою F0-1 і F2), стадія фіброзу F3 – у 2,9% (n=2), також лише 1,4% (n=1) мали показник еластографії печінки, який відповідав цирозу печінки (рис. 2).

Оцінювання фіброзу печінки за індексом APRI показало, що переважна більшість дітей (62,8%; n=44) мала показник індексу APRI <0,8,

що відповідало стадії фіброзу F0-1, а прогресуючий фіброз $\geq F2$ мали 37,2% (n=26). Дані оцінювання фіброзу печінки за індексом APRI відповідають результатам оцінювання фіброзу методом еластографії печінки.

За результатами дослідження, діти з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом мали вірогідно вищі показники індексу APRI і еластографії печінки порівняно з групою дітей, які мали HBeAg-позитивну хронічну інфекцію (p<0,05). Також встановлено вірогідну відмінність за індексом APRI між групою дітей з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом і HBeAg-негативною хронічною інфекцією (p<0,001).

За даними еластографії печінки, більшість хворих з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією (75,0%; n=15) і HBeAg-негативною хронічною інфекцією (72,7%; n=8) мали стадію фіброзу печінки F0-1. Стадію фіброзу печінки $\geq F2$ – лише 25% (n=5) з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією і 27,3% (n=3) HBeAg-негативною хронічною інфекцією. Водночас у хворих з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом стадію фіброзу печінки $\geq F2$ мали майже 42% (n=16) хворих (p>0,05). Дані наведено в таблиці 2.

За показником індексу APRI, виразний фіброз $\geq F2$ відмічався у 65,8% (n=25) дітей з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом і в 100% (n=1) дітей з HBeAg-негативним хронічним гепатитом. Усі діти з HBeAg-негативною

Таблиця 3

Оцінка фіброзу печінки за індексом APRI в дітей з хронічною HBV-інфекцією, абс. (%)

Індекс APRI	HBeAg-позитивний хронічний гепатит (n=38)	HBeAg-позитивна хронічна інфекція (n=20)	HBeAg-негативний хронічний гепатит (n=1)	HBeAg-негативна хронічна інфекція (n=11)
<0,8	13 (34,2)	20 (100)	–	11 (100)
$\geq 0,8$	25 (65,8)	–	1 (100)	–

хронічною інфекцією (100,0%; n=11) і третина (34,2%; n=13) з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом мали фіброз печінки <F2 (табл. 3).

За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок між індексом APRI та концентрацією трансаміназ – АЛТ ($\tau=0,67$; $p<0,05$), аспартатамінотрансферази – АСТ ($\tau=0,72$; $p<0,05$) і гамма-глутамінтрансферази – ГГТ ($\tau=0,26$; $p<0,05$). Дані наведено в таблиці 4. Отже, встановлено залежність показників індексу APRI від активності гепатиту, а за показниками еластографії такої залежності не виявлено.

Висновки

За результатами дослідження, у більшості дітей з хронічною HBV-інфекцією діагностовано стадію фіброзу печінки F0-1, як за даними еластографії, так і індексу APRI (64,0% і 63,0% відповідно). За даними еластографії печінки, у 75% дітей з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією та у 73% з HBeAg-негативною хронічною інфекцією виявлено стадію фіброзу печінки F0-1. Стадію фіброзу $\geq F2$, за даними еластографії, відмічено у 35,7% обстежених, серед яких 64,0% становили діти з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом. Стадію фібро-

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки (τ) між показниками фіброзу печінки та біохімічними показниками в дітей з хронічною HBV-інфекцією

Показник	APRI	Еластографія
АЛТ, Од/л	0,67*	0,07
АСТ, Од/л	0,72*	0,09
Тимолова проба, Од	0,23*	0,07
Загальний білірубін, мкмоль/л	0,02	0,009
ГГТ, Од/л	0,26*	-0,04

зу $\geq F2$, за даними розрахункового індексу APRI, діагностовано у 37,0% обстежених, серед яких 96,0% становили діти з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом.

Отже, результати оцінки фіброзу печінки за даними еластографії печінки та розрахункового індексу APRI у дітей з хронічною HBV-інфекцією є подібними і можуть бути використані в клінічній практиці для відбору пацієнтів, які потребують противірусної терапії. Показник індексу APRI залежить від активності гепатиту і має з обережністю застосовуватися для визначення стадії фіброзу печінки в дітей з HBeAg-позитивним хронічним гепатитом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Andersen SB, Ewertsen C, Carlsen JF, Henriksen BM, Nielsen MB. (2016, Oct). Ultrasound Elastography Is Useful for Evaluation of Liver Fibrosis in Children-A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 63 (4): 389–399. doi: 10.1097/MPG.0000000000001171/.
- Castera L, Sebastiani G, Le Bail B et al. (2010). Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 52: 191–198.
- Castera L. (2015). Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Dig Dis.* 33: 498–503. doi.org/10.1159/000374097.
- European Association for Study of Liver. (2015). Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 63: 237–264. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>. PMID:25911335.
- European association for the study of the liver. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management.
- Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalasvaran S, Basso MS, Dhawan A. (2013). Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56: 72–76. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826f2760.
- Jeong Rye Kim, Chong Hyun Suh, Hee Mang Yoon, Jin Seong Lee, Young Ah Cho, Ah Young Jung. (2018, Mar). The diagnostic performance of shear-wave elastography for liver fibrosis in children and adolescents: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol.* 28 (3): 1175–1186. doi: 10.1007/s00330-017-5078-3/.
- Lee CK, Mitchell PD, Raza R, Harney S, Wiggins SM, Jonas MM. (2018, Jul). Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience. *J Pediatr.* 198: 84–89.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.062.
- Lim A, Ronot M, Ferraioli G et al. (2016). Ultrasound shear wave for staging liver fibrosis: preliminary results of a prospective multicenter European study. Radiological society of north. America 2016 scientific assembly and annual meeting. Chicago IL. URL: <https://archive.rsna.org/2016/16009227.html>.
- Mercedes R, Brown J, Minard C, Tsai CM, Devaraj S, Munden M, Leung D, Liver A. (2020). Biopsy Validation Pilot Study of Shear Wave Elastography, APRI, FIB-4, and Novel Serum Biomarkers for Liver Fibrosis Staging in Children With Chronic Viral Hepatitis. *Glob Pediatr Health.* doi: 10.1177/2333794X20938931.
- Mercedes R, Brown J, Minard C, Tsai CM, Devaraj S, Munden M, Leung D. (2020, Jul 30). Liver Biopsy Validation Pilot Study of Shear Wave Elastography, APRI, FIB-4, and Novel Serum Biomarkers for Liver Fibrosis Staging in Children With Chronic Viral Hepatitis. *Glob Pediatr Health.* 7: 2333794X20938931. doi: 10.1177/2333794X20938931. PMID:32821773.
- Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, Wang J, Zhang C, Chess Study Group OBOT. (2018, May 24). Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 3406789. doi: 10.1155/2018/3406789.
- Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR. (2017, Sep). Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI,

- and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clinics (Sao Paulo). 72 (9): 516–525.
14. Tsarova OV. (2017). Kliniko-diahnostychni kryterii prohresuvannia khronichnykh virusnykh hepatyiv V ta S u ditei: dys. na zdobuttia nauk. stupenia kand med nauk: 14.01.10 «Pediatriia». In-t pediatrii, akusherstva i hinekologii NAMN Ukrainy. Kyiv: 170. [Царьова ОВ. (2017). Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей: дис. на здобуття наук. ступеня канд мед наук: 14.01.10 «Педіатрія». Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. Київ: 170].
 15. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. (2007). FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. Hepatology. 46: 32–36.
 16. Wang K, Lu X, Zhou H, Gao Y, Zheng J, Tong M, Wu C, Liu C, Huang L, Jiang T, Meng F, Lu Y, Ai H, Xie XY, Yin LP, Liang P, Tian J, Zheng RG. Gut. (2019, Apr). Deep learning Radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study. 68 (4): 729–741. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316204.
 17. Xu Z, Zhao J, Liu J, Dong Y, Wang F, Yan J, Cao L, Wang P, Li A, Li J, Zhu S, Zhong Y, Zhang M, Wang FS. (2021, Jun). Assessment of liver fibrosis by transient elastography in young children with chronic hepatitis B virus infection. Hepatol Int. 15 (3): 602–610. doi: 10.1007/s12072-021-10194-7. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34240319.
 18. Zhang KL, Chen XQ, Lv ZL, Tang Q, Shan QW. (2021, Jun 25). A simple noninvasive model to predict significant fibrosis in children with chronic hepatitis B. Medicine (Baltimore). 100 (25): e26462. doi: 10.1097/MD.00000000000026462. PMID: 34160448.

Відомості про авторів:

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., проф., учений секретар, керівник Центру дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Зав. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Ткалик Олена Миколаївна — к.мед.н., н.с. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-5449-8399>.

Діба Марина Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-9463-7867>.

Крат Вікторія Василівна — м.н.с. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-8389-1405>.

Михайлюк Христина Зиновіївна — к.мед.н., лікар-ординатор відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-6720-6674>.

Стаття надійшла до редакції 08.06.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилічних наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.

УДК 616-053.2+616-053.32+616-018.2]-084+618.3

О.Ю. Чумак^{1,2}, А.П. Волоха¹

Патологічні стани у новонароджених дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в їхніх матерів

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 25-31. doi 10.15574/SP.2021.118.25

For citation: Chumak OYu, Volokha AP. (2021). Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 25-31. doi 10.15574/SP.2021.118.25

Недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) у вагітних жінок знижує адаптивні можливості їхніх новонароджених дітей та є несприятливим фоном розвитку окремих патологічних станів перинатального періоду. Водночас інформація щодо спектра захворювань у дітей, народжених від матерів із клінічними проявами НДСТ, є вельми суперечливою.

Мета — вивчити характер і спрямованість взаємозв'язку між окремими патологічними станами в новонароджених дітей та клінічними проявами НДСТ в їхніх матерів.

Матеріали та методи. Протягом 2018–2020 рр. обстежено 75 породіль віком від 16 до 44 років та їхніх 75 новонароджених дітей (38 хлопчиків і 37 дівчаток). Кількість дівчаток і хлопчиків була приблизно однаковою, статева відмінність між дітьми на результат дослідження не впливала. Гестаційний вік (ГВ) дітей становив 28–42 тижні, а маса тіла (МТ) при народженні — 1500–4070 г. Серед них доношених було 51 (68%), передчасно народжених — 24 (32%). У матерів та їхніх дітей розраховано антропометричні індекси (АІ), які використовувалися для підтвердження доліхостеномелії як маркера НДСТ. Шляхом сумарної стандартизованих значень цих коефіцієнтів для кожної матері та дитини визначено інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД). У дітей оцінено наявність неонатальної енцефалопатії, вродженої пневмонії, дефекту міжшлуночнової перетинки (ДМШП), затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), дихальних розладів, асфіксії в пологах, інтравентрикулярних крововиливів (ІВК) I–II ступеня, неонатальної жовтяниці, некротичного ентероколіту. У матерів враховано наявність асоційованих з НДСТ ускладнень вагітності та пологів, а також оцінено гіпермобільність суглобів за шкалою Бейтона. Породіль розподілено на дві групи: I групу (n=45) становили жінки з наявністю ≥ 1 антропометричного маркера НДСТ, II групу (n=30) — матері, у яких не виявлено жодного з таких маркерів. Новонароджених дітей розподілено на дві групи відповідно: I група — народжені від матерів із проявами НДСТ, II група — народжені від матерів без ознак НДСТ.

Результати. Установлено, що в матерів із маркерами НДСТ достовірно частіше народжувалися діти з МТ меншою за 2500 г ($\varphi_c=0,251$; $p=0,029$). За результатами аналізу захворюваності з'ясовано, що в дітей, народжених від матерів із проявами НДСТ, частіше реєструвалися вроджена пневмонія ($\varphi_c=0,218$; $p=0,049$), ДМШП ($\varphi_c=0,241$; $p=0,037$) і ЗВУР ($\varphi_c=0,310$; $p=0,029$). За результатами рангового кореляційного аналізу встановлено пряму помірну кореляцію між прогресуванням варикозної хвороби в жінок під час вагітності та ІПД як у них ($\rho=0,463$; $p<0,001$), так і в їхніх дітей ($\rho=0,369$; $p=0,001$); також виявлено аналогічний за ступенем і спрямованістю зв'язок поєднання ≥ 3 асоційованих з НДСТ акушерських ускладнень з ІПД матерів ($\rho=0,305$; $p=0,008$) та їхніх дітей ($\rho=0,326$; $p=0,004$). Водночас позитивну слабку кореляцію встановлено між ІПД матерів і реєстрацією в них плацентарної дисфункції ($\rho=0,231$; $p=0,046$), багатоводдя ($\rho=0,234$; $p=0,043$). Щодо новонароджених дітей, то ІПД у них мав прямий помірний зв'язок з ІПД їхніх матерів ($\rho=0,364$; $p=0,001$), а слабкіший зв'язок — з гіпермобільністю суглобів в їхніх матерів ($\rho=0,258$; $p=0,025$) та акушерськими розривами ($\rho=0,230$; $p=0,047$). Водночас не виявлено статистично достовірних відмінностей між групами за статтю дітей, їхнім ГВ, віком матерів і способом розродження.

Висновки. Отже, діти, народжені від матерів із клінічними маркерами НДСТ, частіше мають низьку МТ ($p=0,029$); у них протягом неонатального періоду частіше реєструються ЗВУР ($p=0,029$), вроджена пневмонія ($p=0,049$) і ДМШП ($p=0,037$). Слід зауважити, що інтегральні антропометричні маркери НДСТ у новонароджених дітей мають найбільш значущу кореляцію з аналогічними маркерами в їхніх матерів ($p=0,001$), з одного боку, та з прогресуванням варикозної хвороби в жінок під час вагітності ($p=0,001$) і комбінацією ≥ 3 асоційованих з НДСТ акушерських ускладнень ($p=0,004$), з іншого боку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені діти, породіллі, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers

O.Yu. Chumak^{1,2}, A.P. Volokha¹¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv²Lugansk State Medical University, Rubizhne, Ukraine

Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in pregnant women reduces the adaptive capacity of their newborns and is an unfavorable background for the development of certain pathological conditions of the perinatal period. At the same time, information on the spectrum of diseases in children born to mothers with clinical manifestations of UCTD is rather contradictory.

Purpose — to study the nature and direction of the correlation between certain pathological conditions in newborns and clinical signs of UCTD in their mothers.

Materials and methods. We examined 75 women in labor aged 16 to 44 years old and their 75 newborn children (38 boys and 37 girls) during 2018–2020. The number of girls and boys is approximately the same, the gender difference between children did not affect on the results of the study. The newborns gestational age (GA) was 28–42 weeks, and their birth weight (BW) was 1500–4070 g. Among them there were 51 (68%) full-term, and 24 (32%) — preterm infants. Anthropometric indices (AI), which were used to confirm dolichostenomelia as a UCTD marker, were calculated for mothers and their children. The integral indicator of dolichostenomelia (IID) was determined by summing the standardized values of these coefficients for each mother and child. The presence

of neonatal encephalopathy, congenital pneumonia, interventricular septal defect (IVSD), intrauterine growth retardation (IUGR), respiratory distress syndrome, asphyxia at birth, grade I-II of intraventricular hemorrhage (IVH), and necrotizing enterocolitis were taken into account in children. As for mothers, the presence of complications of their pregnancy and labor associated with UCTD was taken into consideration, and in addition, hypermobility of the joints was assessed according to the Beighton scale. Women were divided into two groups: group I (n=45) consisted of women with ≥ 1 anthropometric marker of UCTD, group II (n=30) involved mothers who did not have any of these markers. Newborn children were divided into two groups, respectively: group I involved newborns from mothers with signs of UCTD, group II consisted of borned from mothers without signs of UCTD.

Results. It was found that mothers with UCTD markers reliably more often had children weighing less than 2500 g ($\phi_c=0.251$; $p=0.029$). According to the results of the morbidity analysis, it was clarified that children borned from mothers with UCTD manifestations, were more often suffering from congenital pneumonia ($\phi_c=0.218$; $p=0.049$), IVSD ($\phi_c=0.241$; $p=0.037$) and IUGR ($\phi_c=0.31$; $p=0.029$). According to the results of the rank correlation analysis, a direct moderate correlation was established between the presence of progression of varicose veins in women during pregnancy and IID both in them ($\rho=0.463$; $p<0.001$) and in their children ($\rho=0.369$; $p=0.001$); a similar in degree and direction correlation of ≥ 3 UCTD associated obstetric complications with IID of mothers ($\rho=0.305$; $p=0.008$) and their children ($\rho=0.326$; $p=0.004$) was also found. At the same time, a positive weak correlation was established between mothers' IID and registration of placental dysfunction ($\rho=0.231$; $p=0.046$), polyhydramnios ($\rho=0.234$; $p=0.043$) in them. As for newborns, their IID had a direct moderate correlation with their mothers' IPD ($\rho=0.364$; $p=0.001$), and a weaker correlation with joint hypermobility in their mothers ($\rho=0.258$; $p=0.025$) and obstetric ruptures ($\rho=0.230$; $p=0.047$). Simultaneously, there were no statistically reliable differences between the groups of children by gender, their GA, age of their mothers and the mode of delivery.

Conclusions. Consequently, children borned from mothers with clinical markers of UCTD are more often have low BW ($p=0.029$); during the neonatal period they have IUGR ($p=0.029$), congenital pneumonia ($p=0.049$) and IVSD ($p=0.037$) more often registered. It should also be noted that integral anthropometric markers of UCTD in newborn children have the most significant correlation with similar markers in their mothers ($p=0.001$), on the one hand, as well as with the progression of varicose disease in women during pregnancy ($p=0.001$) and a combination ≥ 3 UCTD associated obstetric complications ($p=0.004$), on the other hand. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborns, postpartum women, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Патологические состояния у новорожденных детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у их матерей

О.Ю. Чумак^{1,2}, А.П. Волоха¹

¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

²ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) у беременных женщин снижает адаптивные возможности их новорожденных детей и является неблагоприятным фоном для развития отдельных патологических состояний перинатального периода. В то же время информация относительно спектра заболеваний у детей, рожденных от матерей с клиническими проявлениями НДСТ, является весьма противоречивой.

Цель — изучить характер и направленность взаимосвязи между отдельными патологическими состояниями у новорожденных детей и клиническими проявлениями НДСТ у их матерей.

Материалы и методы. В течение 2018–2020 гг. обследовано 75 рожениц в возрасте от 16 до 44 лет и их 75 новорожденных детей (38 мальчиков и 37 девочек). Количество девочек и мальчиков было примерно одинаковое, половое различие между детьми на результат исследования не влияло. Гестационный возраст (ГВ) детей составлял 28–42 недели, а масса тела (МТ) при рождении — 1500–4070 г. Среди них доношенных было 51 (68%), преждевременно рожденных — 24 (32%). У матерей и их детей рассчитаны антропометрические индексы (АИ), используемые для подтверждения долихостеномелии как маркера НДСТ. Путём суммации стандартизированных значений этих коэффициентов для каждой матери и ребёнка определен интегральный показатель долихостеномелии (ИПД). У детей оценены неонатальная энцефалопатия, врожденная пневмония, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), задержка внутриутробного развития (ЗВУР), дыхательные расстройства, асфиксия в родах, интравентрикулярные кровоизлияния (ИВК) I–II степени, некротизирующий энтероколит. У матерей учтено наличие ассоциированных с НДСТ осложнений беременности и родов, а также оценена гипермобильность суставов по шкале Бейтона. Роженицы разделены на две группы: I группу (n=45) составили женщины с наличием ≥ 1 антропометрического маркера НДСТ, II группу (n=30) — матери, у которых не выявлен ни один из таких маркеров. Новорожденные дети разделены на две группы соответственно: I группа — новорожденные от матерей, имеющих проявления НДСТ, II группа — рожденные от матерей без признаков НДСТ.

Результаты. Установлено, что у матерей с маркерами НДСТ достоверно чаще рождались дети с МТ менее 2500 г ($\phi_c=0.251$; $p=0.029$). По результатам анализа заболеваемости выяснено, что у детей, рожденных от матерей с проявлениями НДСТ, чаще регистрируется врожденная пневмония ($\phi_c=0.218$; $p=0.049$), ДМЖП ($\phi_c=0.241$; $p=0.037$) и ЗВУР ($\phi_c=0.31$; $p=0.029$). По итогам рангового корреляционного анализа установлена прямая умеренная корреляция между прогрессированием варикозной болезни у женщин во время беременности и ИПД как у них ($\rho=0.463$; $p<0.001$), так и у их детей ($\rho=0.369$; $p=0.001$); также обнаружена аналогичная по степени и направленности связь сочетания ≥ 3 ассоциированных с НДСТ акушерских осложнений с ИПД матерей ($\rho=0.305$; $p=0.008$) и их детей ($\rho=0.326$; $p=0.004$). Вместе с тем, положительная слабая корреляция установлена между ИПД матерей и регистрацией у них плацентарной дисфункции ($\rho=0.231$; $p=0.046$), многоводия ($\rho=0.234$; $p=0.043$). Что касается новорожденных детей, то ИПД у них имел прямую умеренную связь с ИПД их матерей ($\rho=0.364$; $p=0.001$), а более слабую связь — с гипермобильностью суставов у их матерей ($\rho=0.258$; $p=0.025$) и акушерскими разрывами ($\rho=0.230$; $p=0.047$). В то же время не выявлены статистически достоверные различия между группами детей по полу, их ГВ, возрасту матерей и способу родоразрешения.

Выводы. Следовательно, дети, рожденные от матерей с клиническими маркерами НДСТ, чаще имеют низкую МТ ($p=0.029$); у них в течение неонатального периода чаще регистрируется ЗВУР ($p=0.029$), врожденная пневмония ($p=0.049$) и ДМЖП ($p=0.037$). Следует отметить, что интегральные антропометрические маркеры НДСТ у новорожденных детей имеют наиболее значимую корреляцию с аналогичными маркерами у их матерей ($p=0.001$), с одной стороны, а также с прогрессированием варикозной болезни у женщин во время беременности ($p=0.001$) и комбинацией ≥ 3 ассоциированных с НДСТ акушерских осложнений ($p=0.004$), с другой стороны.

Исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденные дети, родильницы, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Вступ

Недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) є гетерогенною групою генетично детермінованих захворювань і патологічних станів цієї тканини [8,10,12]. За даними літератури, поширеність НДСТ серед породіль становить близько 33% [8]. Водночас поширеність окремих проявів НДСТ серед дітей різних вікових груп сягає 86–94%, а частота виявлення в них одночасно понад 6 фенотипічних ознак НДСТ коливається в діапазоні від 8–9% до 20–25% [3]. З'ясовано, що сполучнотканинна дисплазія в матері ускладнює перебіг адаптації новонародженої дитини та спричинює розвиток деяких патологічних станів неонатального періоду [11]. Водночас слід зазначити, що вираженість зовнішніх ознак НДСТ у новонароджених є зазвичай вельми слабкою, а їх експресія перебуває в тісній кореляції з віком дитини [6,12]. Відомо, що ступінь проявів НДСТ у дітей залежить від поєднання генетичної детермінованості та несприятливого впливу перинатальних чинників і факторів зовнішнього середовища [12,14].

Наукові публікації останніх років присвячені здебільшого вивченню акушерського аспекту НДСТ. Отримані результати вітчизняних та іноземних досліджень демонструють переважно значущий зв'язок між клінічними ознаками НДСТ у жінок та окремими ускладненнями перебігу в них вагітності і пологів [4,5,7,8]. До таких ускладнень належать набряки вагітних, передчасний розвив плодових оболонок, загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, багатоводдя, первинна слабкість пологової діяльності, акушерські розриви, стрімкі пологи, прогресування варикозної хвороби під час вагітності тощо. Отже, зазначені асоційовані з НДСТ акушерські ускладнення можуть бути опосередковано використані для оцінки ступеня експресії НДСТ у жінок [5,11,15].

Водночас ще недостатньо вивчено вплив наявності НДСТ у матерів на спектр і частоту маніфестації патологічних станів у новонароджених дітей, що стало підґрунтям для проведення власного дослідження.

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язок між патологічними станами в новонароджених дітей та клінічними проявами НДСТ в їхніх матерів.

Матеріали та методи дослідження

Когортне поперечне клінічне дослідження проведене в пологових відділеннях центральних міських лікарень м. Рубіжного і м. Лисичанська Луганської області протягом 2018–2020 рр. Обстежено 75 матерів віком від 16 до 44 років і 75 народжених ними дітей (38 хлопчиків і 37 дівчаток) із гестаційним віком (ГВ) 28–42 тижні. Передчасно народжених дітей було 24 (32%) дитини, а доношених — 51 (68%) дитина.

Критерії залучення дітей до дослідження: 1) новонароджені з ГВ понад 28 тижнів; 2) маса тіла (МТ) — з 1500 г по 4070 г; 3) наявність інформованої згоди матері кожної дитини на проведення наукового дослідження. Критерії вилучення з дослідження дітей були наявність недостатності кровообігу III ст., мозкової коми будь-якої тяжкості, анемії II–III ст., а також пацієнти в термінальному стані. З дослідження також були вилучені діти, у яких спостерігалося погіршення їх стану протягом неонатального періоду, а також у разі, коли матері відмовлялися від обстеження власних дітей на будь-якому з його етапів, або вони взагалі відмовлялися від дітей. З боку матерів критеріями вилучення були: ВІЛ-інфекція, активна форма туберкульозу легень, гострі психічні розлади, стан декомпенсації вітальних функцій.

Клінічне обстеження дітей передбачало проведення антропометричних вимірювань: МТ, обводу грудної клітки, довжини тіла, довжини кисті та стопи, довжини верхнього й нижнього сегментів тіла. На підставі отриманих значень розраховано відповідні антропометричні індекси: індекс маси тіла (ІМТ), індекс Вервека (співвідношення довжини тіла до подвоєної суми МТ та обводу грудної клітки), довжина кисті / довжина тіла, довжина стопи / довжина тіла, довжина верхнього сегмента тіла / довжина нижнього сегмента тіла [1]. Натепер відомо, що відхилення цих індексів від референтних значень є підтвердженням доліхостеномелії як типового маркера НДСТ. Значення індексів Вервека, довжина кисті / довжина тіла, довжина стопи / довжина тіла піддавалися мінімаксному Z-унормуванню, у результаті чого отримано стандартизовані значення цих показників. Шляхом сумації цих стандартизованих значень для кожної дитини отримано інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД) [13].

В обстежених новонароджених дітей вивчено клінічні показники відповідно до інформації,

Таблиця 1

Основні анамнестичні та антропометричні показники в матерів обстежених дітей

Показник	I група (n=45)				II група (n=30)			
	Me [Q1; Q3]	Vq, %	Xmin	Xmax	Me [Q1; Q3]	Vq, %	Xmin	Xmax
Вік, роки	27 [23; 32]	16,60	16	40	28 [24; 33]	16,07	20	44
МТ, кг	58,00 [53; 64]	9,48	40,00	87,00	61,00 [53,30; 68,12]	12,15	44,00	123,60
ІМТ, у.о.	22,15 [20,33; 24,35]	9,07	15,30	32,80	22,25 [20,29; 24,36]	9,15	16,53	48,98
ІПД, у.о.	2,16 [1,84; 2,33]	11,34	1,11	2,76	1,67 [1,43; 1,78]	10,48	1,26	2,37
ШБ, бали	4,00 [2,00; 5,00]	37,50	0,00	7,00	2,00 [1,75; 4,00]	56,25	0,00	6,00

Примітка: у.о. – умовна одиниця.

отриманої з облікових медичних документів, враховано результати об'єктивного та ультразвукового дослідження внутрішніх органів. У дітей оцінено наявність неонатальної енцефалопатії, вродженої пневмонії, дефекту міжшлуночнової перетинки (ДМШП), затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), дихальних розладів, асфіксії в пологах, інтравентрикулярних крововиливів (ІВК) I–II ступеня, неонатальної жовтяниці, некротичного ентероколіту.

У породіль оцінено такі антропометричні показники: МТ і зріст під час взяття на медичний облік із приводу вагітності, розмах рук / довжина тіла, довжина кисті / довжина тіла, довжина стопи / довжина тіла, розраховані ІМТ та індекс Вервека. Такі показники, як розмах рук / довжина тіла, довжина кисті / довжина тіла, довжина стопи / довжина тіла та індекс Вервека, піддавалися мінімаксному унормуванню з обчисленням ІПД. До того ж у жінок оцінено рухливість суглобів за шкалою Бейтона (ШБ) для виявлення їх гіпермобільності. Гіпермобільність суглобів зареєстровано в разі, коли оцінка за ШБ була ≥ 4 балів [2,9].

У матерів також зареєстровано асоційовані з НДСТ ускладнення вагітності та пологів: набряки вагітних, багатоводдя, прогресування варикозної хвороби під час вагітності, плацентарна дисфункція, передчасний розрив плодкових оболонок, загроза передчасних пологів, первинна слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи, розриви промежини та шийки матки.

Під час статистичного аналізу проведено розподіл дітей на групи за наявністю та відсутністю в них зазначених вище захворювань і патологічних станів.

Матерів розподілено на дві групи: I група (n=45) – жінки, у яких виявлено ≥ 1 антропометричного маркера НДСТ, II група (n=30) – матері, у яких не виявлено жодного з таких маркерів. Новонароджених дітей розподілено на дві групи відповідно: I група – народжені від матерів, які мали прояви НДСТ, II група – народжені від матерів без ознак НДСТ.

Статистичну обробку отриманих первинних цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 27» на платформі «PS IMAGO PRO 6.0» від компанії «Predictive Solutions» із застосуванням методів непараметричної статистики, оскільки розподіл недискретних величин у варіаційних рядах виявився відмінним від нормального. Описання варіаційних рядів проведено шляхом обчислення медіани (Me), Q₁ (25%) і Q₃ (75%) квантилів, показника квантильної варіації (V_q), мінімального (X_{min}) і максимального (X_{max}) значення кожного показника. У разі, коли окремі значення показників перебували у верхній або нижній зоні екстремальних викидів (extremal outliers), їх виключали з варіаційних рядів.

Для визначення різниці між групами дослідження за певною ознакою використано критерій Манна–Уїтні (U-критерій). Спряженість номінальних або категоріальних показників

Таблиця 2

Основні анамнестичні та антропометричні показники в обстежених дітей

Показник	I група (n=45)				II група (n=30)			
	Me [Q1; Q3]	Vq, %	Xmin	Xmax	Me [Q1; Q3]	Vq, %	Xmin	Xmax
ГВ, тижні	38,00 [36,00; 39,00]	3,95	28,00	42,00	37,50 [35,75; 39,00]	4,33	31,00	41,00
МТ, кг	2,46 [2,06; 3,01]	19,30	1,50	3,95	2,68 [2,28; 3,25]	18,10	1,80	4,07
ІМТ, у.о.	10,83 [10,16; 12,07]	8,82	8,35	14,06	11,25 [10,53; 11,91]	6,13	9,47	13,96
ІПД, у.о.	3,18 [2,88; 3,41]	8,33	1,21	4,00	2,89 [2,55; 3,12]	9,86	1,88	3,98

Примітка: у.о. – умовна одиниця.

Таблиця 3

Показники маси тіла дітей у групах спостереження, абс. (%)

МТ, г	Кількість новонароджених дітей		p
	I група (n=45)	II група (n=30)	
Понад 3000	10 (22,22)	11 (36,67)	0,401
2999–2500	10 (22,22)	10 (33,33)	0,286
2499–2000	17 (37,78)	5 (16,67)	0,049
1999–1500	8 (17,78)	4 (13,33)	0,455

у групах спостереження проведено за допомогою коефіцієнта Крамера (ϕ_c). Для визначення характеру, направленості й тісноти зв'язків між вивченими показниками розраховано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ). Результати обчислювання прийнято статистично значущими при $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. Для кожної дитини отримано інформовану згоду її матері на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу облікових медичних документів, даних анамнезу і клінічного обстеження матерів та їхніх новонароджених дітей наведено в таблиці 1, таблиці 2 відповідно.

Згідно зі значеннями показників описової статистики (табл. 1), групи матерів були досить однорідними за МТ ($V_q = 9,48\%$ – I група; $12,15\%$ – II група) та ІМТ ($V_q = 9,07\%$ – I група; $9,15\%$ – II група). Більш високі значення коефіцієнта квартильної варіації в жінок обох груп відмічалися щодо їхнього віку ($V_q = 16,60\%$ – I група; $16,07\%$ – II група), а найвищими вони виявилися щодо оцінки матерів за ШБ ($V_q = 37,50\%$ – I група; $56,25\%$ – II група).

Як видно з таблиці 2, групи дітей найбільш однорідними були за ГВ ($V_q = 3,95\%$ – I група; $4,33\%$ – II група), ІМТ ($V_q = 8,82\%$ – I група; $6,13\%$ – II група) та ІПД ($V_q = 8,33\%$ – I група; $9,86\%$ – II група). Деяко більша варіабельність зафіксована за МТ ($V_q = 19,30\%$ – I група; $18,10\%$ – II група).

Порівняльний аналіз отриманих результатів із розрахунком критерію Манна–Уїтні не

виявив достовірних відмінностей між групами спостереження за такими показниками, як стать дітей, їхній ГВ, вік їхніх матерів і спосіб розродження ($p > 0,05$).

Статистичний аналіз розподілу МТ новонароджених у межах кожної групи спостереження (табл. 3) показав, що в I групі кількість дітей з МТ 2499–2000 г була достовірно більшою ($\phi_c = 0,227$; $p = 0,049$) за кількість дітей з аналогічною МТ у II групі. Слід зазначити, що діти з МТ меншою за 2500 г достовірно частіше народжувалися в жінок I групи ($\phi_c = 0,251$; $p = 0,029$). Імовірно, це свідчить про вплив проявів НДСТ у матері на параметри фізичного розвитку плода. Водночас не встановлено залежності між ступенем експресії НДСТ у матерів та ГВ їхніх дітей.

За результатами аналізу особливостей перебігу неонатального періоду виявлено, що оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя в дітей I групи спостереження мала такий розподіл: 3 бали – 1 (2,22%) дитина, 4 бали – 1 (2,22%) дитина, 5 балів – 4 (8,89%) дитини, 6 балів – 8 (17,78%) новонароджених, а 7–10 балів – 31 (68,89%) дитина. Водночас оцінку за шкалою Апгар нижче 4 балів не мала жодна дитина II групи, 4 бали – 1 (3,33%) дитина, 5 балів – 1 (3,33%) дитина, 6 балів – 5 (16,67%) новонароджених, а 7–10 балів – 23 (76,67%) дітей. Метод кростабуляції не виявив

Таблиця 4

Порівняльна частота діагностування захворювань у новонароджених I та II групи спостереження, абс. (%)

захворювання	Кількість новонароджених дітей		p
	I група (n=45)	II група (n=30)	
Неонатальна енцефалопатія	14 (22,95)	12 (33,33)	0,280
Помірна асфіксія при народженні	2 (3,28)	2 (5,55)	0,675
Тяжка асфіксія при народженні	1 (1,64)	0	0,411
Вроджена пневмонія	5 (8,19)	0	0,049
ЗВУР	14 (22,95)	6 (16,67)	0,029
ДМШП	6 (9,84)	1 (2,78)	0,037
Дихальні розлади	3 (4,92)	6 (16,67)	0,082
ІВК	7 (11,47)	1 (2,78)	0,053
Кефалогематома	2 (3,28)	0	0,079
Неонатальна жовтяниця	6 (9,84)	7 (19,44)	0,262
Некротичний ентероколіт	1 (1,64)	1 (2,78)	0,770

Таблиця 5

Стан взаємозв'язку між окремими перинатальними факторами та показником доліхостеномелії в матерів та їхніх новонароджених дітей (ρ)

Аntenатальний фактор	ІПД	
	матері (n=75)	діти (n=75)
Гіпермобільність суглобів у матері	— *	0,258 (p=0,025)
Прогресування варикозної хвороби під час вагітності	0,463 (p<0,001)	0,369 (p=0,001)
Плацентарна дисфункція	0,231 (p=0,046)	— *
Багатоводдя	0,234 (p=0,043)	— *
Акушерські розриви	— *	0,230 (p=0,047)
Поєднання ≥ асоційованих з НДСТ акушерських ускладнень	0,305 (p=0,008)	0,326 (p=0,004)

Примітка: * – відсутність статистично достовірної кореляції.

значущих відмінностей між обома групами новонароджених дітей щодо оцінки за шкалою Апгар.

Аналіз захворюваності обстежених дітей (табл. 4) показав, що в новонароджених І групи достовірно частіше реєструвалися вроджена пневмонія ($\phi_c=0,218$; $p=0,049$), ДМШП ($\phi_c=0,241$; $p=0,037$) і ЗВУР ($\phi_c=0,310$; $p=0,029$). Водночас виявлено лише тенденцію до більшої частоти діагностування ІВК ($\phi_c=0,194$; $p=0,053$) та кефалогематоми ($\phi_c=0,203$; $p=0,079$) у дітей від матерів І групи. З іншого боку, не зареєстровано достовірної різниці між групами спостереження за частотою виявлення інших вивчених хвороб перинатального періоду ($p>0,05$).

У таблиці 5 наведено найбільш значущі результати рангового кореляційного аналізу серед усіх дітей та їхніх матерів (без розподілу на групи) між значеннями ІПД, з одного боку, та окремими антенатальними чинниками, з іншого.

З огляду на вищезазначені дані (табл. 5) насамперед слід зауважити, що найтісніша пряма помірнa кореляція зареєстрована між наявністю прогресування варикозної хвороби в жінок під час вагітності та ІПД як у них ($\rho=0,463$; $p<0,001$), так і в їхніх дітей ($\rho=0,369$; $p=0,001$). Поєднання ≥ 3 асоційованих з НДСТ акушерських ускладнень також мали позитивну помірну кореляцію з ІПД матерів ($\rho=0,305$; $p=0,008$) та їхніх дітей ($\rho=0,326$; $p=0,004$). Водночас ІПД матерів слабо і позитивно корелював із такими антенатальними факторами, як плацентарна дисфункція ($\rho=0,231$; $p=0,046$), багатоводдя ($\rho=0,234$; $p=0,043$). Аналогічний ступінь і спрямованість взаємозалежності зафіксовано між ІПД у дітей та наявністю гіпермобільності суглобів у матерів ($\rho=0,258$; $p=0,025$) й акушерськими розривами ($\rho=0,230$; $p=0,047$).

Слід зазначити, що встановлено також помірний прямий зв'язок між ІПД у всіх матерів та ІПД в їхніх новонароджених дітей

($\rho=0,364$; $p=0,001$). Незначна тіснота цього зв'язку, цілком імовірно, зумовлена, як зазначалося раніше, слабкою вираженістю клінічних проявів НДСТ в неонатальному періоді [6,12].

Отже, отримані результати свідчать про те, що такі перинатальні чинники, як прогресування варикозної хвороби в жінок під час вагітності, поєднання ≥ 3 асоційованих з НДСТ акушерських ускладнень, плацентарна дисфункція, багатоводдя, гіпермобільність суглобів у матерів та акушерські розриви, мають статистично значущу асоціацію з антропометричними проявами НДСТ у новонароджених дітей, а ці прояви НДСТ, своєю чергою, корелюють з окремими патологічними станами неонатального періоду. Це створює передумови для подальшого дослідження вивчення шляхів впливу цих чинників на ступінь експресії сполучнотканинної дисплазії і пов'язаних із нею імунних функцій у новонароджених дітей.

Висновки

Новонароджені діти, у матерів яких діагностуються маркери НДСТ, частіше мають МТ у межах 2499–1500 г ($p=0,029$).

У дітей, народжених від матерів із проявами НДСТ, у неонатальному періоді частіше виявляються такі захворювання, як ЗВУР ($p=0,029$), вроджена пневмонія ($p=0,049$) і ДМШП ($p=0,037$).

Значення ІПД у новонароджених дітей мають пряму помірно виражену кореляцію з прогресуванням варикозної хвороби в їхніх матерів під час вагітності ($p=0,001$) й комбінацією ≥ 3 асоційованих з НДСТ акушерських ускладнень ($p=0,004$).

Існує позитивний помірний взаємозв'язок між вивченими інтегральними антропометричними маркерами НДСТ у матерів та їхніх дітей ($p=0,001$).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abbakumova LN, Arsentev VG et al. (2016). Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. 2 (7): 5–39. [Аббакумова ЛН, Арсентьев ВГ и др. (2016). Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. 2 (7): 5–39]. doi: 10.17816/PED725–39.
2. Dale J Cooper, Brigitte E Scammell et al. (2018). Development and validation of self-reported line drawings of the modified Beighton score for the assessment of generalised joint hypermobility. BMC Medical Research Methodology. 18 (11). URL: <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0464-8>.
3. Dotsenko Nla, Herasyumenko LV, Boiev SS, Shekhunova YA, Diedova VO. (2012). Proiavy neklasyfikovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny zalezno vid viku. Prohnoz. Ukrainnyi revmatolohichnyi zhurnal. 47 (1): 19–23. [Доценко НЯ, Герасименко ЛВ, Боев СС, Шехунова ИА, Дедова ВО. (2012). Прояви некласифікованої дисплазії сполучної тканини залежно від віку. Прогноз. Український ревматологічний журнал. 47 (1): 19–23].
4. Dubossarskaya ZM, Dubossarskaya YUA, Nagornyyuk VT. (2014). Diskussionnye voprosy patologicheskogo techeniya beremennosti i rodov pri displazii soedinitel'noj tkani (obzornaya stat'ya). Zbirnyk naukovykh prats' asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy. 1/2 (33/34): 125–129. [Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА, Нагорнюк ВТ. (2014). Дискуссионные вопросы патологического течения беременности и родов при дисплазии соединительной ткани (обзорная статья). Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 1/2 (33/34): 125–129]. URL: <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/521>.
5. Kostiuk AL. (2017). Features of obstetric and perinatal pathology at women with an undifferentiated dysplasia of connective tissue. Health Of Woman. 7 (123): 96–98. [Костюк АЛ. (2017). Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Здоров'я жінки. 7 (123): 96–98].
6. Lukyanenko NS, Petritsa NA, Kens KA. (2015). Place of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Childhood Pathology (Literature Review). Child's Health. 2 (61): 177–182. [Лук'яненко НС, Петріца НА, Кенс КА. (2015). Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку (огляд літератури). Здоров'я ребенка. 2 (61): 177–182]. doi: 10.22141/2224-0551.2.61.2015.75141.
7. Makarchuk OM, Rymarchuk OM. (2015). Nedyferentsiiovana dysplazija spoluchnoi tkanyny yak faktor imovirnykh hestatsiinykh uskladnen. Akusherstvo. Hinekologhiia. Henetyka. 2: 18–19. [Макарчук ОМ, Римарчук ОМ. (2015). Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2: 18–19].
8. Nazarenko LH. (2013). Nedyferentsiiovana dysplazija spoluchnoi tkanyny: pohliad akushera (ohliadova stattia). Zdorov'e zhenshchiny. 1 (77): 12–19. [Назаренко ЛГ. (2013). Недиференційована дисплазія сполучної тканини: погляд акушера (оглядова стаття). Здоров'я жінки. 1 (77): 12–19].
9. Pacey V, Tofts L, Wesley A, Collins F, Singh—Grewal D. (2015). Joint hypermobility syndrome: a review for clinicians. J Pediatr Child Health. 51 (4): 373–380. URL: <https://doi.org/10.1111/jpc.12731>.
10. Rebekah J, Rohan D, Naomi B et al. (2014). The Collagenopathies: Review of Clinical Phenotypes and Molecular Correlations. Current Rheumatology Reports. 16 (1): 1–13. doi: 10.1007/s11926-013-0394-3.
11. Spinillo A, Beneventi F, Caporali R et al. (2017). Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association? American J Reproductive Immunology. 78 (6): e12762. URL: <https://doi.org/10.1111/aji.12762>.
12. Veselova TV. (2017). Nedyferentsiiovana dysplazija spoluchnoi tkanyny — problema ta shliakhy vyrishennia. Dytiachyi likar. 3 (54): 26–32. [Веселова ТВ. (2017). Недиференційована дисплазія сполучної тканини — проблема та шляхи вирішення. Дитячий лікар 3 (54): 26–32].
13. Voloshin OM, Marushko YuV, Gnylytska IP, Masneva LP. (2020). Recurrent respiratory infections and macrobioelement balance in children aged one to six years. Bulletin of problems of biology and medicine. 1 (155): 329–333. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Гнилицька ІП, Маснева ЛП. (2020). Рекурентні респіраторні інфекції та макробіоеlementний баланс у дітей віком 1–6 років. Вісник проблем біології і медицини. 1 (155): 329–333]. doi: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-329-333.
14. Vovk VM. (2019). Efektyvnist profilaktyky zakhvoriuvan, shcho vyklykaiutsia Streptococcus pneumoniae u ditei z nedyferentsiiovanou dysplazieiu spoluchnoi tkanyny. Dys. na zdobuttia nauk. stupenia kand med nauk: spets. Pediatriia: 72–87. [Вовк ВМ. (2019). Ефективність профілактики захворювань, що викликаються Streptococcus pneumoniae у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Дис. на здобуття наук. ступеня канд мед наук: спец. Педіатрія: 72–87].
15. Zucchi D, Tani C, Monacci F et al. (2020). Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: outcome and risk of flare in 100 pregnancies. Rheumatology 59 (6): 1335–1339. URL: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez440>.

Відомості про авторів:

Чумак Ольга Юрївна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, асистент каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет» (Україна), лікар-неонатолог пологового відділення КНП «Рубіжанська ЦМЛ». Адреса: 93009, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Студентська, 19; тел. (06453)6-43-49. <https://orcid.org/0000-0002-3880-152X>.

Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Стаття надійшла до редакції 10.07.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

УДК 613.84+616.31+613.96

I.С. Лісецька, М.М. Рожко

Результати дослідження властивостей ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 32-37. doi 10.15574/SP.2021.118.32

For citation: Lisetska IS, Rozhko MM. (2021). The results of a study of the properties of oral fluid in teenagers and young adults who smoke. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 32-37. doi 10.15574/SP.2021.118.32

Відомо, що паління є однією з актуальних соціальних і медичних проблем сучасності, доведеною причиною багатьох тяжких захворювань — фактором ризику понад 20 хвороб, які становлять майже 75% у структурі причин смертності населення (онкологічних, серцево-судинних, респіраторних, стоматологічних тощо). За споживанням сигарет Україна посідає 17-те місце у світі. Викликає занепокоєння, що ця шкідлива звичка є дуже поширеною серед дітей та підлітків, адже підлітковий вік є вирішальним з точки зору формування світогляду, життєвих цінностей, ставлення до шкідливих звичок, зокрема до тютюнопаління. До цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. Встановлено, що компоненти тютюнового диму впливають на слизову оболонку ротової порожнини як безпосередньо, так і опосередковано — токсичні речовини потрапляють із током крові в слинні залози і виділяються зі слиною в ротовій порожнині. Зміни ротової рідини при цьому можуть бути першими ознаками захворювань, обумовлених шкідливою звичкою. Ротова рідина може бути діагностичним індикатором, який відображає стан органів ротової порожнини та всього організму, а також дає змогу прогнозувати перебіг захворювання, оцінити ефективність лікування.

Мета — дослідити властивості ротової рідини осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Матеріали та методи. Вивчено властивості ротової рідини (швидкість слиновиділення, pH, буферну ємність і в'язкість ротової рідини) у 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років, яких розділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSi); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління.

Результати. Під час вивчення властивостей ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку виявлено залежність її показників від наявності шкідливої звички та виду паління. В осіб підліткового та юнацького віку, що палять як традиційні, так і альтернативні види сигарет, у ротовій порожнині знижується рівень функціональних реакцій, що відповідають за гомеостаз ротової порожнини і залежать від виду сигарет. Аналіз змін біофізичних параметрів ротової рідини свідчить про зниження рівня функціональних резервів ротової порожнини.

Висновки. В осіб підліткового та юнацького віку, які палять, відбуваються зміни біофізичних показників ротової рідини. Показники ротової рідини можуть бути раннім прогностичним тестом оцінювання стану ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ротова рідина, біофізичні показники, підлітки, юнаки, паління.

The results of a study of the properties of oral fluid in teenagers and young adults who smoke

I. S. Lisetska, M. M. Rozhko

Ivano-Frankivsk's National Medical University, Ukraine

It is known that smoking is one of the current social and medical problems of today, a proven cause of many serious diseases — a risk factor for more than 20 diseases, which account for almost 75% of the causes of mortality (cancer, cardiovascular, respiratory, dental, etc.). Ukraine ranks 17th in the world in terms of cigarette consumption. It is worrying that this bad habit is very common among children and adolescents, because adolescence is crucial in terms of worldview, life values, attitudes to bad habits, including smoking. More than 500 000 young people join this bad habit every year. It has been established that the components of tobacco smoke affect the mucous membrane of the oral cavity both directly and indirectly — toxic substances enter the salivary glands with the bloodstream and are excreted with saliva in the oral cavity. Changes in oral fluid may be the first signs of disease caused by a bad habit. Oral fluid can act as a diagnostic indicator that reflects the condition of the organs of the oral cavity and the whole body, as well as to predict the course of the disease, to assess the effectiveness of treatment.

Purpose — to study the properties of oral fluid in teenagers and young adults who smoke.

Materials and methods. The properties of oral fluid (rate of salivation, pH, buffer capacity and viscosity of oral fluid) in 114 adolescents and adolescents aged 15 to 24 years, which were divided into groups: Group I included 26 people who regularly smoke traditional cigarettes; in group II — 22 people who regularly smoke electronic cigarettes (Weipi); in group III — 23 people who regularly smoke tobacco heating devices (IQOS); in group IV — 43 people, without a bad habit of smoking.

Results. When studying the properties of oral fluid in adolescents and young adults, the dependence of its indicators on the presence of a bad habit and type of smoking was revealed. Adolescents and adolescents who smoke both traditional and alternative types of cigarettes in the oral cavity have a decrease in the level of functional reactions that are responsible for the homeostasis of the oral cavity and depend on the type of cigarettes. Analysis of changes in the biophysical parameters of oral fluid indicate a decrease in the level of functional reserves of the oral cavity.

Conclusions. Teenagers and young adults who smoke have changes in the biophysical parameters of oral fluid. Oral fluids can be an early prognostic test to assess the condition of the oral cavity in adolescents and adolescents who smoke.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: oral fluid, biophysical indicators, teenager, young adult, smoking.

Результаты исследования свойств ротовой жидкости у курящих лиц подросткового и юношеского возраста

I. С. Лисецкая, Н. М. Рожко

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Известно, что курение является одной из актуальных социальных и медицинских проблем современности, доказанной причиной многих тяжелых заболеваний — фактором риска более 20 болезней, составляющих почти 75% в структуре причин смертности населения (онкологических, сердечно-сосудистых, респираторных, стоматологических и др.). По потреблению сигарет Украина занимает 17-е место в мире. Вызывает беспокойство, что данная вредная привычка очень распространена среди детей и подростков, ведь подростковый возраст является решающим с точки зрения формирования мировоззрения, жизненных ценностей, отношения к вредным привычкам, в частности, к курению. К этой вредной привычке ежегодно приобщаются более

500 тис. молодежи. Установлено, що компоненти табачного дима впливають на слизисту оболочку порожнини рота як безпосередньо, так і косвенно — токсичні речовини потрапляють з током крові в слинні залози і виділяються зі слиною в порожнину рота. Зміни ротової рідини при цьому можуть виступати першими ознаками захворювань, обумовленими шкідливою звичкою. Ротова рідина може виступати діагностичним індикатором, що відображає стан органів порожнини рота і всього організму, а також дозволяє прогнозувати перебіг захворювання, оцінювати ефективність лікування.

Цель — дослідити властивості ротової рідини курячих осіб підліткового і юнацького віку.

Матеріали і методи. Досліджені властивості ротової рідини (швидкість слиноотділення, рН, буферна ємність і в'язкість ротової рідини) у 114 осіб підліткового і юнацького віку від 15 до 24 років, розділених на групи: в I групу включено 26 осіб, регулярно курячих традиційні сигарети; во II групу — 22 осіб, регулярно курячих електронні сигарети (вейпи); в III групу — 23 осіб, регулярно курячих пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); в IV групу — 43 осіб без шкідливої звички куріння.

Результати. При дослідженні властивостей ротової рідини у осіб підліткового і юнацького віку виявлено залежність її показників від наявності шкідливої звички і виду куріння. У осіб підліткового і юнацького віку, курячих як традиційні, так і альтернативні види сигарет, в порожнині рота знижується рівень функціональних реакцій, що відповідають за гомеостаз порожнини рота і залежних від виду сигарет. Аналіз змін біофізичних параметрів ротової рідини свідчить про зниження рівня функціональних резервів порожнини рота.

Висновки. У курячих осіб підліткового і юнацького віку змінюються біофізичні показники ротової рідини. Показники ротової рідини можуть бути раннім прогностичним тестом оцінювання стану порожнини рота у осіб підліткового і юнацького віку курячих.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсінкської декларації. Протокол дослідження затверджено Локальним етичним комітетом відповідного закладу. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ротова рідина, біофізичні показники, підлітки, юнаки, куріння.

Вступ

Відомо, що найпоширеніша у світі шкідлива звичка, за статистикою, — це паління, яка впевнено набула характеру епідемії та значно поширена серед чоловіків, жінок і дитячого контингенту, у тому числі в Україні. Крім того, паління є однією з актуальних соціальних і медичних проблем сучасності, доведеною причиною багатьох тяжких захворювань — фактором ризику понад 20 хвороб, що становлять майже 75% у структурі причин смертності населення (онкологічних, серцево-судинних, респіраторних, стоматологічних та ін.), яким людство здатне запобігти [9,14–16].

В Україні ситуація з палінням, за оцінкою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, є критичною, оскільки кількість осіб, які палять, становить 40% населення, з кожним роком цей показник стрімко зростає. За споживанням сигарет країна посідає 17-те місце у світі. Викликає занепокоєння, що ця шкідлива звичка є дуже поширеною серед дітей та підлітків, адже підлітковий вік є вирішальним із точки зору формування світогляду, життєвих цінностей, ставлення до шкідливих звичок, зокрема до тютюнопаління. До цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. Відомо, що чим молодший вік початку паління, тим згубніше воно впливає на здоров'я і тим динамічніше розвивається епідемія. Близько 80% людей починають палити сигарети у віці до 18 років, кожний третій підліток віком 12–14 років і кожний другий підліток від 15 років палять сигарети [3,6,13].

Останніми роками в Україні спостерігається позитивна тенденція до зниження рівня поширеності паління традиційних сигарет серед підлітків та молоді, але зростає популярність аль-

тернативних видів куріння — електронних сигарет (Е-сигарети, вейпи), пристрої для нагрівання тютюну (IQOS), а подекуди — виробів зі зниженим вмістом тютюну (нюхальний, жувальний тютюн тощо). Так, наприклад, кількість вейперів швидко зростає: якщо у 2013 р. — 2,8 млн осіб, то у 2015 р. — вже 5,1 млн. Частка підлітків, які палять електронні сигарети, становить 18,4% (хлопці — 22,6%, дівчата — 14,0%, $p < 0,05$), що у 2 рази перевищує частку щоденних курців традиційних сигарет — 9,2% опитаних (10,8% хлопців і 7,7% дівчат) [1,5,10].

Ротова порожнина (РП) — перший бар'єр в організмі людини на шляху диму, як від традиційних сигарет, так і від сучасних альтернативних засобів паління. Доведено, що паління негативно впливає на органи РП, викликаючи специфічні для курців захворювання, а також спричиняє виникнення, поглиблення і прогресування стоматологічних захворювань, наприклад тканин пародонту. Встановлено, що компоненти тютюнового диму впливають на слизову оболочку РП як безпосередньо, так і опосередковано — токсичні речовини потрапляють із током крові в слинні залози і виділяються зі слиною в РП. Зміни ротової рідини при цьому можуть бути першими ознаками захворювань, обумовлених шкідливою звичкою [4,7,9,15,17].

Важливу роль у підтриманні гомеостазу органів РП відіграє ротова рідина завдяки складу та властивостям. Будь-які, навіть незначні зміни цієї біологічної субстанції, порушення співвідношення компонентів свідчать про розвиток патологічних процесів, зокрема захворювань пародонту, що можна використовувати як альтернативу досліджен-

ню крові. Дослідження ротової рідини має такі переваги: простота і зручність забору, відсутність ризику інфікування під час отримання матеріалу для дослідження, метод є неінвазивним і атравматичним, простим у виконанні та одночасно інформативним та швидким. Ротова рідина може бути діагностичним індикатором, що відображає стан органів РП і всього організму, а дає змогу прогнозувати перебіг захворювання, оцінити ефективність проведеного лікування [2,8,11,12].

Мета дослідження — вивчити властивості ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети визначено властивості ротової рідини у 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років (50 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 64 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку) (класифікацію вікової періодизації запропоновано ООН у 1982 р. — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications), яких розділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSи); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження на період обстеження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів.

Забір ротової рідини для дослідження здійснено вранці, натщесерце, без стимуляції, після попереднього полоскання РП дистильованою водою, шляхом її спльовування через 3 хвилини після полоскання в мірні стерильні ємності протягом 5 хв. Рівень рН ротової рідини визначено за допомогою стандартних тест-смужок («СПОФА», Чехія), поміщених на 10 с у пробірку зі слиною. Характер забарвлення порівняно зі стандартною шкалою: темно-жовте забарвлення смужки — рН 5,0–5,9, жовте — рН 6,0–6,9, зелене — рН 7,0–7,8. Буферну ємність визначено за методом Krasse: 1 мл ротової рідини змішано з 3 мл 0,005 N розчину соляної кислоти (рН=3,0). Через 5 хвилин в отриманій суміші визначено величину рН. Оцінка ємності буферу: рН>6 — висока; 5≤рН≤6 — нормальна; рН<5 — низька. Вимірювання швидкості слиновиділення (ШС) здійснено

шляхом забору змішаної нестимульованої слини (ротової рідини) в пробірки протягом 5–15 хв при вільному її витіканні. ШС визначено за формулою: $ШС=V/t$, де ШС — швидкість саливації, мл/хв, V — об'єм слини (ротової рідини), мл, t — час забору слини (ротової рідини), хв. Інтерпретацію отриманих результатів здійснено таким чином: 0,03–0,3 мл/хв — гіпосекреція; 0,31–0,6 мл/хв — нормальна секреція; понад 0,61 мл/хв — гіперсекреція. В'язкість слини (ротової рідини) визначено за методом Т.Л. Рединової: порівняння шляху просування слини (ротової рідини) і дистильованої води в однакових капілярах за однакових умов із подальшим розрахунком за формулою $V_c=V_v \times V_v / V_c$.

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань щодо розроблення даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» та «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів МОЗ України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

Результати дослідження та їх обговорення

Ротова рідина — це багатокомпонентна складна структура утворена секретом великих та малих слинних залоз, до складу якої входять неорганічні та органічні компоненти, а також мікроорганізми та продукти їхньої життєдіяльності, ясенною рідиною, вмістом пародонтальних кишень, десквамованим епітелієм, мігруючими лейкоцитами, залишками харчових продуктів та ін. Установлено, що запорукою збереження функцій органів і тканин РП у нормі є сталість середовища, яку визначає

насамперед рН ротової рідини. В обмінних процесах між ротовою рідиною та тканинами РП відіграють роль склад і біофізичні властивості ротової рідини, що залежать від швидкості її секреції, функціональної здатності. Патологічний вплив паління може призводити до порушення виділення слини, фізико-хімічних властивостей, а також водно-сольової рівноваги ротової рідини, що спричиняє порушення ефективності захисної функції та в подальшому розвитку захворювання органів РП [2,8,9,12,13].

У результаті вивчення властивостей ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку виявлено залежність її показників від наявності шкідливої звички та виду паління. За отриманими результатами, середнє значення показників ШС в обстежених I групи становило $0,36 \pm 0,02$ мл/хв, що в 1,4 раза менше, ніж в осіб підліткового та юнацького віку, які не палять (IV група), — відповідно $0,52 \pm 0,03$ мл/хв ($p < 0,001$). В осіб, які палять альтернативні види сигарет, також виявлено зниження ШС в 1,2 раза порівняно з особами, які не палять: в обстежених II групи та III групи — відповідно $0,43 \pm 0,01$ мл/хв та $0,45 \pm 0,02$ мл/хв ($p < 0,001$). Аналізуючи середнє значення показників ШС в підгрупах осіб підліткового та юнацького віку, простежується тенденція до збільшення показника залежно від віку та стажу паління (рис. 1).

Аналіз рівня рН ротової рідини дав змогу встановити різницю в обстежених різних груп дослідження залежно від наявності шкідливої звички та виду паління. Так, в осіб підліткового та юнацького віку, які палять традиційні сигарети, встановлено зменшення рівня рН ($6,34 \pm 0,02$), що в 1,1 раза менше порівняно з обстеженими IV групи — відповідно $7,11 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). В осіб підліткового та юнацького віку, які палять альтернативні види сигарет, також виявлено незначне зменшення показника рН порівняно з особами, які не палять, —

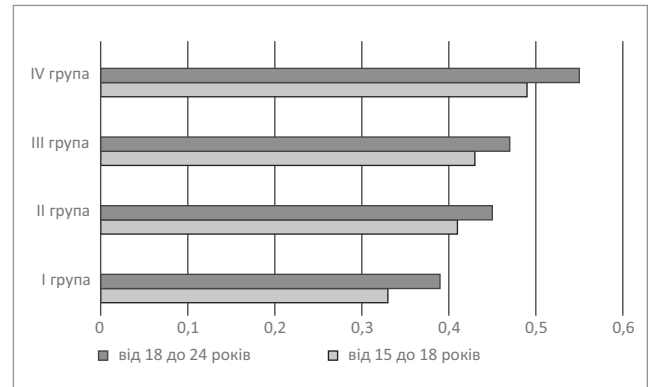


Рис. 1. Залежність середнього значення показників швидкості слиновиділення від віку

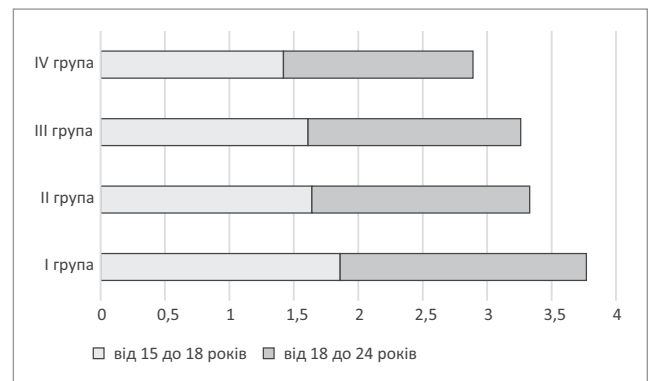


Рис. 2. Залежність середнього значення показників в'язкості ротової рідини від віку

відповідно $6,62 \pm 0,03$ та $6,69 \pm 0,01$ у II та III групах.

Визначення буферної ємності ротової рідини показало, що вона прямо залежить від кількості виділеної за одиницю часу слини та значення рН ротової рідини. Так, в обстежених I групи буферна ємність відрізнялася від показника обстежених IV групи, що була нормальною та оцінювалася як низька. В осіб підліткового та юнацького віку II та III груп порівняно з обстеженими IV групи відмічалися незначні зміни показника буферної ємності, яка оцінювалася як середня.

Середній показник в'язкості ротової рідини в обстежених I групи становив $1,89 \pm 0,03$ од, що в 1,3 раза більше порівняно з особами, які не

Таблиця

Результати дослідження швидкості слиновиділення, рН, в'язкості ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять

Показник дослідження	Швидкість слиновиділення, мл/хв	рН	В'язкість
Група дослідження			
I група (n=26)	$0,36 \pm 0,02^*$	$6,34 \pm 0,02^*$	$1,89 \pm 0,03^*$
II група (n=22)	$0,43 \pm 0,01^*$	$6,62 \pm 0,03^*$	$1,67 \pm 0,01^*$
III група (n=23)	$0,45 \pm 0,02^*$	$6,69 \pm 0,01^*$	$1,63 \pm 0,01^*$
IV група (n=43)	$0,52 \pm 0,03$	$7,11 \pm 0,01$	$1,45 \pm 0,02$

Примітка: * $p < 0,001$ — достовірність різниці показників відносно груп порівняння.

палять, — відповідно $1,45 \pm 0,02$ од ($p < 0,001$). В осіб підліткового та юнацького віку, які палять альтернативні види сигарет, значення показника зростає в 1,1 раза — $1,67 \pm 0,01$ од та $1,63 \pm 0,01$ од у II та III групах відповідно ($p < 0,001$). Аналізуючи середній показник в'язкості ротової рідини окремо в підгрупах осіб підліткового та юнацького віку, простежується тенденція збільшення показника залежно від віку та стажу куріння (рис. 2).

Порушення біофізичних показників у осіб підліткового та юнацького віку зумовлене негативним впливом шкідливої звички паління та залежить від віку, виду та тривалості паління (табл.).

Отже, в осіб підліткового та юнацького віку, що палять як традиційні, так і альтернативні види сигарет, у РП знижується рівень функціональних реакцій, що відповідають за гомеостаз РП і залежать від виду сигарет. Аналіз змін біофізичних параметрів ротової рідини свідчить про зниження рівня функціональних резервів РП.

Висновки

Отримані дані свідчать про порушення нормальної функціональної активності органів РП. В осіб підліткового та юнацького віку, які

палять, відбуваються зміни біофізичних показників ротової рідини, зокрема, зменшення швидкості саливації та збільшення в'язкості зі зміною буферної ємності секрету слинних залоз, що залежать від виду паління.

Показники ротової рідини можуть бути раннім прогностичним тестом оцінювання стану РП в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку полягають у вивченні зміни показників властивостей ротової рідини залежно від проведених лікувальних заходів та оцінювання ефективності лікувально-профілактичного комплексу в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфофункціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antonov NS et al. (2014). Electronic cigarettes: safety and health risk assessment. *Pulmonology*. 3: 122–127. [Антонов Н.С. та співавт. (2014). Электронные сигареты: оценка безопасности и рисков для здоровья. *Пульмонология*. 3: 122–127].
- Badanjak SM. (2013). An overview of salivaomics: Oral biomarkers of disease. *Can J Dent Hygiene*. 47 (4): 167–175.
- Chaplyak AP, Romaniv OP, Nadia BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. *Economics and health law*. 2 (8): 142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. *Економіка і право охорони здоров'я*. 2 (8): 142–143].
- Chumakova YuG, Kosenko KN, Vishnevskaya AA. (2012). Smoking — as a risk factor for periodontal disease (literature review). *Bulletin of dentistry*. 6 (79): 86–95. [Чумакова ЮГ, Косенко КН, Вишневская АА. (2012). Курение — как фактор риска заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вісник стоматології*. 6 (79): 86–95].
- Dobryanska OV. (2018). E-cigarette smoking as a risk factor for the health of modern adolescents. *Child health*. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. *Здоров'я ребенка*. 5 (13): 456–461].
- Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк Ні, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health*. 3: 28–30].
- Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. *Problems of continuing medical education and science*. 2 (38): 20–23. [Кривенко ЛС, Тіщенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об'єктивних та суб'єктивних показників здоров'я ротової порожнини. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2 (38): 20–23].
- Likhorad EV, Shakovets NV. (2013). Saliva: significance for organs and tissues in the oral cavity in normal and in pathology. *Military medicine*. 2: 7–11. [Лихорад ЕВ, Шаковец НВ. (2013). Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии. *Военная медицина*. 2: 7–11].
- Mamedov FYu, Safarov DA, Alekserova SM. (2017). Pathogenetic aspects of the influence of smoking on the condition of organs and tissues of the oral cavity. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2 (136): 367–372. [Мамедов ФЮ, Сафаров ДА, Алексерова СМ. (2017). Патогенетические аспекты влияния курения на состояние органов и тканей полости рта. *Вісник проблем біології і медицини*. 2 (136): 367–372].
- Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 381: 1490–1491.
- Nazaryan RS, Tkachenko MV. (2016). Properties of oral fluid in children with cystic fibrosis. *Medicine today and tomorrow*. 2 (70): 91–95. [Назарян РС, Ткаченко МВ. (2016). Властивості ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз. *Медицина сьогодні і завтра*. 2 (70): 91–95].
- Noskov VB. (2008). Saliva in clinical laboratory diagnostics (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 6: 14–17. [Носков ВБ. (2008).

- Слюна в клінічній лабораторній діагностиці (обзор літератури). Клиническая лабораторная диагностика. 6: 14–17].
13. Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. Bulletin of problems of biology and medicine. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. Вісник проблем біології і медицини. 1 (126): 48–52].
 14. Romanova YG, Zolotukhina OL. (2018). Influence of exogenous factor — smoking and concomitant gastric pathology on the condition of periodontal tissues (literature review). Experimental and clinical dentistry. 1 (2): 14–17. [Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. (2018). Вплив екзогенного фактору — тютюнопаління та супутньої патології шлунка на стан тканин пародонта (огляд літератури). Експериментальна та клінічна стоматологія. 1 (2): 14–17].
 15. Shcherba VV, Lavrin OYa. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). Clinical dentistry. 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2: 27–33].
 16. Tabachnikov SI et al. (2013). Prevalence of smoking and tobacco dependence in different countries. New approaches to prevention, psychotherapy and correction. Modern drugs and technologies. 7 (103): 35–41. [Табачніков СІ та співавт. (2013). Поширеність тютюнопаління та тютюнової залежності в різних країнах світу. Нові підходи до профілактики, психотерапії та корекції. Сучасні препарати та технології. 7 (103): 35–41].
 17. Zhadko SI, Gerasimenko FI, Kolyuchkina EA, Kolbasin PN, Severinova IV, Mironova IV. (2012). The effect of chronic nicotine intoxication on the condition of the oral mucosa. Taurian Medical and Biological Bulletin. 1 (57): 80–83. [Жадько СІ, Герасименко ФІ, Колючкіна ЕА, Колбасин ПН, Северинова ІВ, Миронова ІВ. (2012). Влияние хронической никотиновой интоксикации на состояние слизистой оболочки полости рта. Таврический медико-биологический вестник. 1 (57): 80–83].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Рожко Микола Михайлович — д.мед.н., професор кафедри стоматології ПО, Заслужений діяч науки і техніки України. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6876-2533>.

Стаття надійшла до редакції 13.07.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

19th International Conference on Paediatrics and Pediatric Cardiology

Pediatric meetings consistently been at the unmistakable quality to help and support the logical and techno analysts. After a fruitful occasion during 2021 we are special to report **Pediatric Cardiology 2022 named 19th International Conference on paediatrics and Pediatric Cardiology** which is booked on May 18–9, 2022 **online course/virtual occasion**.

Online occasion plans to help all researchers and researchers from everywhere the world in conveying their thoughts by a protected and effective occasion. The objective of online occasion is to make global online occasions as protected as conceivable from general wellbeing dangers of the Covid-19 with specialized help to have for occasions. Gathering Series consistently been at the bleeding edge to help and support the logical and techno analysts and will be in future as well. We invite the support of Directors, Presidents, CEOs, delegates and modern chiefs from Pediatric Pharmaceutical and Healthcare areas making it a stage for worldwide systems administration advancing business connections, trading thoughts, energizes the impending explores and scientists

An online course is a drawing in online occasion where a speaker or little gathering of speakers, conveys a show to an enormous crowd where in the crowd who join in live can type questions/leave criticism utilizing the accessible intelligent apparatuses. It considers live association among moderator and the online participants. Participants can collaborate by means of talk and informing and utilize their receivers to talk during the Q&A segment. Once enrolled for the online class you get an email (typically 2 days before the occasion) with a web address, from PC or PC click on the web address of the online course.

More information: <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/>

УДК 613.25+616.12-008.331.1+008.9-036-084-053.6

О.В. Бузницька¹, Л.А. Страшок²

Характер харчування та вміст окремих мікроелементів у крові підлітків з ознаками метаболічного синдрому

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 38-43. doi 10.15574/SP.2021.118.38

For citation: Buznytska OV, Strashok LA. (2021). Characteristics of nutrition and content of certain microelements in blood in adolescents with signs of metabolic syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 38-43. doi 10.15574/SP.2021.118.38

Мета — вивчити характер харчування та рівні цинку і магнію в крові підлітків з ознаками метаболічного синдрому (МС).

Матеріали та методи. У клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН» обстежено 200 осіб віком від 14 до 18 років з ожирінням (100 юнаків і 100 дівчат). Усім пацієнтам виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження. Дослідження харчової поведінки (ХП) проведено методом анкетування за допомогою Голландського опитувальника (DEBQ, The Dutch Eating Behaviour Questionnaire). До контрольної групи залучено 30 здорових однолітків. Застосовано критерії діагностики МС у дітей, запропоновані Міжнародною діабетичною федерацією (IDF, 2007), які дали змогу розподілити хворих на дві підгрупи: 1-ша — з ознаками МС (50,0%), 2-га — без ознак МС (50,0%), до кожної з яких увійшли по 100 хворих.

Результати. За даними анамнезу в підлітків відмічався незбалансований та нераціональний характер харчування, про що також свідчили скарги на больовий та диспепсичний синдром. Аналіз даних DEBQ показав, що в більшості підлітків зустрічався обмежувальний тип ХП — 73,9±3,2%, також досить поширеними варіантами були екстернальний (у 43,8±3,1%) та емоційний тип ХП (32,3±3,1%). Результати досліджень показали достовірний дефіцит цинку і магнію в підлітків з ожирінням, на відміну від обстежених групи контролю ($p < 0,05$), зокрема, найбільш вагомий ($p < 0,05$) спостерігався в групі обстежених з обмежувальним типом ХП.

Висновки. Незбалансоване харчування закономірно призводить як до розладів із боку органів травлення, так і до формування коморбідної патології, зокрема ожиріння та МС. За результатами аналізу результатів опитування DEBQ, у хворих з ознаками МС удвічі частіше відзначалися порушення ХП (71,8±3,7%), ніж у хворих без них (39,4±4,1%; $p < 0,05$). Серед порушень ХП найпоширенішим був обмежувальний тип (73,9%). У підлітків відмічався достовірний дефіцит цинку і магнію в організмі ($p < 0,05$), зокрема найбільш виражений ($p < 0,05$) у групі обстежених з обмежувальним типом ХП.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, мікроелементи, харчування, інсулінорезистентність, метаболічний синдром.

Characteristics of nutrition and content of certain microelements in blood in adolescents with signs of metabolic syndrome

O.V. Buznytska¹, L.A. Strashok²

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine,

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Purpose — to study the nature of nutrition and blood zinc and magnesium levels in adolescents with signs of metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. The 200 patients with obesity (aged 14–18: 100 boys and 100 girls) were examined at the clinic of the Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination. The study of eating behavior (EB) was conducted by questionnaire using the Dutch questionnaire (DEBQ, The Dutch Eating Behavior Questionnaire). The control group consisted of 30 healthy children of the same age category. The criteria for the diagnosis of MS in children, proposed by the International Diabetes Federation [IDF, 2007], were used, which allowed to divide patients into two groups: 1 — with signs of MS (50.0%) and 2 — without signs of MS (50.0%), each of which included 100 patients.

Results and discussion. According to the anamnesis, adolescents had an unbalanced and irrational diet, as evidenced by complaints of pain and dyspepsia. Analysis of DEBQ data showed that in most adolescents there was a restrictive type of EB — (73.9±3.2%), also quite common variants were external (in 43.8±3.1%) and emotional type of EB (32.3±3.1%). The results showed significant zinc and magnesium deficiency in obese adolescents, in contrast to the surveyed control group ($p < 0.05$), in particular, the most pronounced ($p < 0.05$) deficiency of these trace elements was observed in the surveyed group with restrictive type of EB.

Conclusions. Thus, an unbalanced diet naturally leads to disorders of both the digestive system and the formation of comorbid pathology, including obesity and MS. Analysis of the results of the DEBQ survey showed that patients with signs of MS were twice as likely to have EB disorders (71.8±3.7%) than patients without them (39.4±4.1%, $p < 0.05$). Among the violations of EB, the most common was the restrictive type (73.9%). Adolescents have a significant deficiency of zinc and magnesium in the blood ($p < 0.05$), in particular the most pronounced ($p < 0.05$) in the group of subjects with a restrictive type of EB.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: adolescents, microelements, nutrition, insulin resistance, metabolic syndrome.

Характер питания и содержание отдельных микроэлементов в крови подростков с признаками метаболического синдрома

Е.В. Бузницкая¹, Л.А. Страшок²

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина,

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Цель — изучить характер питания, содержание цинка и магния крови у подростков с признаками метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы. В клинике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН» обследованы 200 подростков в возрасте от 14 до 18 лет с ожирением (100 юношей и 100 девушек). Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Исследование пищевого

поведення (ПП) виконано методом анкетування з допомогою Голландського опросника (DEBQ, The Dutch Eating Behaviour Questionnaire). В контрольну групу включені 30 здорових однолітків. Використані критерії діагностики МС у дітей, запропоновані Міжнародною діабетическою федерацією [IDF, 2007], що дозволило розподілити хворих на дві підгрупи: 1-ю — з ознаками МС (50,0%) і 2-ю — без ознак МС (50,0%), в кожну з яких увійшли по 100 хворих.

Результати. По даним анамнезу у підлітків відзначено несбалансований і нерациональний характер харчування, о чому свідчили скарги на біль у животі та диспепсическі симптоми. Аналіз даних DEBQ показав, що у більшості підлітків зустрічався обмежувальний тип ПП — 73,9±3,2%, також достатньо поширеними варіантами ПП були екстернальний (43,8±3,1%) і емоціогенний (32,3±3,1%). Результати досліджень показали достовірний дефіцит цинку та магнію у підлітків з ожирінням, в порівнянні з досліджуваною контрольною групою ($p < 0,05$), в частині найбільш виражений ($p < 0,05$) дефіцит вказаних мікроелементів спостерігався в групі досліджуваних з обмежувальним типом ПП.

Висновки. Несбалансоване харчування закономірно призводить до порушень з боку органів травлення, так і до формування коморбідної патології, в частині ожиріння та МС. Аналіз результатів DEBQ показав, що у хворих з ознаками МС вдвоє частіше відзначали порушення ПП (71,8±3,7%), ніж у хворих без них (39,4±4,1%; $p < 0,05$). Серед порушень ПП найбільш поширеним був обмежувальний тип (73,9%). У підлітків встановлено достовірний дефіцит цинку та магнію в організмі ($p < 0,05$), найбільш значимий ($p < 0,05$) в групі досліджуваних з обмежувальним типом ПП.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсінкської декларації. Протокол дослідження затверджено Локальним етичним комітетом всіх учасників закладу. На проведення досліджень одержано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, мікроелементи, харчування, інсулінорезистентність, метаболічний синдром.

Вступ

Рациональне харчування дітей, підлітків і дорослих — найважливіша умова підтримки здоров'я нації. Стійкий і тривалий дефіцит мікроелементів у сучасних умовах («прихований голод» есенціальних елементів) виявляється в багатьох дітей, що може викликати порушення обміну речовин і різні патологічні стани [8,11,14]. Попри велику кількість накопиченого матеріалу стосовно участі мікроелементів у біохімічних і фізіологічних реакціях організму людини, їх біологічна роль постійно деталізується в нових наукових дослідженнях [5,13,15,17]. На цей час недостатньо досліджена роль мікроелементів у формуванні та прогресуванні інсулінорезистентності (ІР) як складової метаболічного синдрому (МС) [4,12].

Наразі активно вивчається зв'язок між ІР і дефіцитом магнію. За даними світових досліджень, практично у всіх хворих з ІР відзначається гіпомagneмія [2]. Недостатнє надходження, підвищені втрати з організму призводять до дефіциту магнію, що негативно впливає на секрецію й активність інсуліну та призводить до ІР. Магній, з'єднуючись з інсуліном, активізує цей гормон і потенціює трансмембранний перехід глюкози в клітини організму, відновлюючи чутливість до інсуліну та перешкоджаючи тим самим формуванню ІР [6]. Інсулін здатний посилювати виведення магнію з клітин, а компенсаторна гіперінсулінемія, що виникає внаслідок ІР, призводить до зменшення інтрацелюлярного вмісту елемента та відносного підвищення його рівня у плазмі крові. Формується хибне коло, що ініціює прогресування ІР.

На сьогодні відома роль цинку в процесі синтезу та секреції інсуліну. Цинк відіграє значну роль у діяльності підшлункової залози,

долучаючись до процесів синтезу, депонування, виділення інсуліну з β -клітин острівців Лангерганса. Беручи участь у процесах утворення цинквмісного гексамеру проінсуліну, цинк сприяє кристалізації інсуліну, зберіганню інсулінових гранул, а також адекватній його секреції у відповідь на високі рівні глюкози [3]. За участю іонів цинку відбувається включення інсуліну до транспортних систем крові, що забезпечує його доставляння до клітин, а також підвищення фосфорилування інсулінових рецепторів, що активує сигнальний каскад клітинної дії інсуліну. Крім того, відома здатність цинку пригнічувати дію інсулінази. Дефіцит цинку призводить до порушення синтезу та секреції нормальної фізіологічної молекули інсуліну. Циркуляція в крові недостатньо конвертованого малоактивного гормону ініціює розвиток тканинної ІР (з одного боку). Дефіцит цинку пригнічує процес зв'язування гепатоцитів з інсуліном, що призводить до формування печінкової ІР (з іншого боку) [9].

Отже, розуміння особливостей патогенетичної та терапевтичної значущості рівня мікроелементів у хворих з ІР має велике значення для діагностики, профілактики й лікування цього стану. Аналіз наукових джерел показує, що при ІР у більшості випадків спостерігається дефіцит або дисбаланс мікроелементів [16,18]. Наш досвід дає змогу стверджувати, що поряд з іншими факторами ризику формування ІР, дефіцит / дисбаланс деяких мікроелементів відіграє важливу роль у розвитку ІР у пацієнтів з ожирінням, тим самим спричиняючи прогресування метаболічного синдрому (МС).

Мета дослідження — вивчити характер харчування та рівні цинку і магнію у крові підлітків з МС.

Матеріали та методи дослідження

У відділенні клініки ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» обстежено 200 підлітків віком від 14 до 18 років з ожирінням (100 юнаків і 100 дівчат). За допомогою проведених досліджень і критеріїв діагностики МС, регламентованих Міжнародною діабетичною федерацією [1], дітей розподілено на дві підгрупи, до кожної з яких увійшли по 100 хворих: 1-ша (МС+) – з ознаками МС (50,0% хворих з ІР, абдомінальним типом ожиріння, дисліпидемією); 2-га (МС-) – без ознак МС (також 50,0% без ІР, граничних змін у ліпідогамі). До контрольної групи залучено 30 здорових однолітків. Проведено антропометричні виміри: індекс маси тіла (ІМТ) за формулою (маса тіла (кг) / зріст² (м²)) з оцінкою даних за перцентильними таблицями, рекомендованими ВООЗ; тип жировідкладення – за допомогою співвідношення обхвату талії до зросту (ОТ / зріст); обхвату талії до обхвату стегон (ОТ / ОС), за яким абдомінальний тип ожиріння у підлітків діагностовано при його значенні $\geq 0,9$ для юнаків, $\geq 0,8$ для дівчат [14].

За критерій ІР взято модель НОМА – ІР (Homeostasis model assessment of Insulin Resistance, D.R. Matthews, 1985), яку розраховано за формулою: $НОМА = (G_0 \times In_{s0}) / 22,5$; де G_0 – рівень глюкози сироватки крові натще, ммоль/л; In_{s0} – вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще, мкОД/мл. Результат $\geq 3,5$ од свідчив про наявність ІР. Дослідження харчової поведінки (ХП) у підлітків проведено методом анкетування за допомогою Голландського опитувальника (DEBQ, The Dutch Eating Behaviour Questionnaire).

За критерій ІР взято модель НОМА – ІР (Homeostasis model assessment of Insulin Resi-

stance, D.R. Matthews, 1985), яку розраховано за формулою: $НОМА = (G_0 \times In_{s0}) / 22,5$; де G_0 – рівень глюкози сироватки крові натще, ммоль/л; In_{s0} – вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще, мкОД/мл. Результат $\geq 3,5$ од свідчив про наявність ІР. Дослідження харчової поведінки (ХП) у підлітків проведено методом анкетування за допомогою Голландського опитувальника (DEBQ, The Dutch Eating Behaviour Questionnaire).

Також досліджено рівень незамінних для життєдіяльності організму мікроелементів цинку і магнію у крові за допомогою стандартних наборів виробництва «Cormay». На всіх етапах обстеження дотримано етичних норм.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. Пацієнти та їхні батьки поінформовані щодо методів та обсягу досліджень та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Створення бази даних і статистичну обробку результатів проведено за допомогою прикладних програм «Stadia-6» (серійний номер ліцензійного паспорта 1218 від 24.05.2000, версія «Prof»), Microsoft «Access», «Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

В обстежених підлітків з ожирінням відзначалися такі скарги (табл. 1). Частіше за все діти скаржилися на головний біль і підвищену втомлюваність. Також хворі скаржилися на біль у животі та мали прояви диспепсичного синдрому.

Отже, прояви астеновегетативного характеру майже з однаковою частотою зустрічалися в обох підгрупах обстежених ($p > 0,05$). Характеристика скарг диспепсичного та больового

Таблиця 1

Характеристика скарг підлітків з ожирінням (%)

Скарга	Підгрупа обстежених підлітків з ожирінням		
	МС+ (n=100)	МС- (n=100)	усього (n=200)
Підвищена втомлюваність	62,8±4,5	61,1±4,5	61,9±3,2
Дратівливість	27,4±4,2	25,7±4,1	26,5±2,9
Слабкість	17,7±3,6	17,7±3,6	17,7±2,5
Головний біль	85,0±3,3	80,5±3,7	82,7±2,5
Біль в епігастрію	55,8±4,6*	45,1±4,7	50,4±3,3
Біль у правому підребер'ї	62,8±4,5*	18,6±3,6	40,7±3,2
Біль у пілоро-дуоденальній ділянці	61,1±4,6*	32,7±4,4	46,9±3,3
Підвищення апетиту	76,1±4,0*	55,8±4,6	65,9±3,1
Печія	61,9±4,5*	38,9±4,6	50,4±3,3
Нудота	52,2±4,7*	31±4,3	41,6±3,2

Примітка: * – статистично значуща різниця між групами МС+ і МС- ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Варіанти харчової поведінки в підлітків за даними DEBQ (%)

Тип ХП	Підгрупа підлітків з ожирінням				усього	Група контролю
	МС+		МС-			
	юнаки	дівчата	юнаки	дівчата		
Обмежувальний	44,18±2,3**	52,5±2,8**	24,0±2,0	28,8±3,0	73,9±3,2*	16,73±2,4
Екстернальний	17,0±2,0	28,8±3,0	19,3±2,1	24,7±2,7	43,8±3,1*	13,67±2,1
Емоціогенний	14,7±1,9	17,5±2,9	11,6±1,9	24,7±2,7	32,3±3,1*	10,86±1,9

Примітки: * – статистично значуща різниця між основною і контрольною групами ($\phi < 0,05$); ** – статистично значуща різниця між підгрупами МС+ і МС- ($\phi < 0,05$).

синдромів також свідчила про високу їх поширеність серед досліджуваного контингенту, з вірогідним переважанням скарг у 1-й підгрупі хворих порівняно з 2-ю підгрупою підлітків ($p < 0,05$).

Результати Голландського опитувальника (табл. 2) показали, що в більшості підлітків з ожирінням відзначався обмежувальний тип ХП – 73,9±3,2%, тоді як у групі контролю лише в 16,73±2,4% дітей було зазначене порушення ХП ($\phi < 0,05$). Це порушення ХП характеризується надлишковими харчовими самообмежуваннями та безсистемними жорсткими дієтами, які чергуються з епізодами переїдання. За наявності ознак МС встановлено статистично значущу різницю як у групі юнаків, так і в групі дівчат ($\phi < 0,05$).

Другим за поширеністю варіантом ХП був екстернальний (у 43,8±3,1% дітей з ожирінням проти 13,67±2,1% у групі контролю; $\phi < 0,05$), який характеризується підвищеною реакцією хворого не на внутрішні стимули вживання їжі, наприклад відчуття голоду, а на зовнішні стимули (реклама харчових продуктів тощо). Достовірної різниці за статтю та в підгрупах МС+ і МС- не встановлено ($\phi > 0,05$).

Більш ніж у третини хворих на ожиріння відзначався емоціогенний тип ХП (32,3±3,1% проти 10,86±1,9% у дітей групи контролю; $\phi < 0,05$), без достовірної різниці за статтю та наявністю ознак МС ($\phi > 0,05$). За емоціогенної ХП стимулом до вживання їжі стає не голод, а емоційний дискомфорт: людина їсть не тому, що голодна, а тому, що стривожена, ображена, роздратована тощо.

Також встановлено, що взагалі у хворих підгрупи МС+ статистично значуще частіше відзначалися порушення ХП (71,8±3,7%), ніж у хворих без ознак МС (39,4±4,1%), ($p < 0,05$). Тобто розлади ХП як клінічна ознака більш поширені в осіб із метаболічними порушеннями на тлі ІР.

Надалі проаналізовано зв'язок наявності МС та ІР, як провідної ознаки цього синдрому, та відхилень харчової поведінки в обстежених

основної групи методом кореляційного аналізу. Отже, кореляційний аналіз виявив прямий слабкий, статистично значущий зв'язок між ХП та індексом НОМА ($r = 0,31$; $p < 0,001$). Тобто це підтверджує можливу патогенетичну роль ІР у прогресуванні ожиріння і розвитку відхилень ХП. Таким чином, у підлітків відзначався незбалансований та нераціональний характер харчування, який може призвести до захворювань шлунково-кишкового тракту, прогресування ожиріння й метаболічних розладів, дисбалансу мікроелементів і погіршення загального стану здоров'я.

Під час об'єктивного огляду розміри печінки були збільшені у 37,8±3,2% підлітків з ожирінням, що частіше реєструвалося в осіб з МС (50,4±4,7%) проти осіб без МС (24,8±4,0%; $p < 0,001$). За даними ультразвукового дослідження розміри печінки були збільшені в 38,0±4,0% хворих, статистично значуще частіше у осіб з МС (49,4±5,4%), на відміну від осіб без МС (23,5±5,1%), ($p < 0,01$). Підвищення ехогенності печінки також переважало в обстежених з МС (24,7±4,6%), ніж у хворих без МС (13,2±4,1%), ($p < 0,01$), що свідчило про несприятливу динаміку патологічних змін печінки на тлі ІР. Ущільнення судин печінки спостерігалось практично з однаковою частотою в групах порівняння (36,5±5,2% і 33,8±5,7% відповідно; $p > 0,05$).

Фіброезофагогастродуоденоскопію за показаннями проведено 24 підліткам (15 з МС та 9 без МС). Еритематозна гастродуоденопатія зустрічалася у 45,8±10,1% хворих, еритематозна гастропатія – у 33,3±9,6% осіб, без статистично значущої різниці по групах ($p > 0,05$). Гастроезофагальний рефлюкс виявлявся лише в 1 підлітка з МС, на відміну від дуоденогастрального рефлюксу, який спостерігався в третини (30,0±9,2%) обстежених, причому з практично однаковою частотою в обох групах (26,6±11,0% і 33,3±15,7% відповідно; $p > 0,05$). Виявлені зміни слизової оболонки також спричинили порушення всмоктування мікроеле-

Таблиця 3

Рівні цинку і магнію в підлітків залежно від типу харчової поведінки (M±m)

Тип ХП	Цинк, мкмоль/л (N=10-15)	Магній, ммоль/л (N=0,7-1,1)
Обмежувальний	7,31±0,5*,**	0,34±0,4*,**
Екстернальний	8,87±0,3*	0,67±0,2*
Емоціогенний	8,92±0,7*	0,73±0,2*
Група контролю	12,7±0,3	0,93±0,03

Примітки: * – статистично значуща різниця між основною та контрольною групами ($\varphi < 0,05$); ** – статистично значуща різниця між підгрупами МС+ і МС- ($\varphi < 0,05$).

ментів та інших необхідних речовин. Зокрема, дефіцит магнію посилює моторику шлунково-кишкового тракту, що збільшує дефект всмоктування поживних речовин і призводить до розвитку хибного кола.

Наступним етапом вивчено рівні магнію і цинку в сироватці крові (табл. 3).

Як свідчать результати досліджень, у підлітків з ожирінням відмічався достовірний дефіцит цинку і магнію в організмі, на відміну від обстежених групи контролю ($\varphi < 0,05$). Найбільш виражена, статистично значуща ($\varphi < 0,05$), нестача зазначених мікроелементів спостерігалася в групі обстежених з обмежувальним типом ХП.

Обговорення

Отже, безсистемні, жорсткі та незбалансовані дієти, які самі собі призначають хворі, дуже шкідливі, а інколи й небезпечні. Зокрема, такі дієти призводять до психологічного дискомфорту хворого, навіть до депресивних станів. За даними літератури відома пряма залежність дефіциту магнію та депресивних станів, астено-невротичних синдромів тощо [7,10]. На додачу, порушення харчування і ХП призводять до функціональних й органічних розладів шлунково-кишкового тракту, що замикає хибне коло патологічного процесу.

Нестача мікроелементів у крові підлітків з ожирінням та МС, імовірно, має значення у формуванні ІР у зв'язку з величезним спектром їх фізіологічних функцій, замикає хибне коло цих метаболічних розладів [17]. Доцільна модифікація харчової поведінки за допомогою здорового збалансованого харчування та психологічного консультування для підвищення ефективності лікування ожиріння й профілактики МС. Наведені результати підтверджують сучасні уявлення про важливу роль мікроелементів у регуляції діяльності всіх систем організму. Біологічне значення мікроелементів розкривається на всіх рівнях життєдіяльності: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному і всього організму. Тому вивчення

патогенезу стану мікроелементного забезпечення є перспективним напрямом медицини та може стати підґрунтям для доопрацювання нових методів профілактики й лікування ІР та МС.

Висновки

Проведене дослідження виявило проблему нераціонального та незбалансованого харчування у підлітків, що проявлялося у формі порушень ХП. Це закономірно призводило до як до розладів із боку органів травлення, так і до формування коморбідної патології, зокрема, ожиріння та МС. Аналіз результатів опитування DEBQ показав, що у хворих з ознаками МС удвічі частіше відзначалися порушення ХП (71,8±3,7%), ніж у хворих без них (39,4±4,1%; $\varphi < 0,05$). Серед порушень ХП найпоширенішим був обмежувальний тип (73,9% усіх обстежених), з меншою частотою зустрічались екстернальний (43,8%) та емоціогенний (32,3%) типи. Проведений кореляційний аналіз підтвердив прямий статистично значущий зв'язок між ХП та індексом НОМА ($r=0,31$; $p < 0,001$), що відображає можливу патогенетичну роль ІР у прогресуванні відхилень харчової поведінки.

Комплексне клініко-лабораторно-інструментальне обстеження виявило скарги больового й диспепсичного синдромів у підлітків, збільшення розмірів печінки, підвищення її ехогенності, ознаки еритематозної гастродуоденопатії з певним переважанням у підлітків з ознаками МС, які з плином часу лише прогресують і приймають незворотний характер.

У підлітків спостерігався достовірний дефіцит цинку і магнію в організмі ($\varphi < 0,05$). Найбільш виражена, статистично значуща ($\varphi < 0,05$) нестача зазначених мікроелементів відмічалася в групі обстежених з обмежувальним типом ХП, тобто безсистемні, жорсткі та незбалансовані дієти є шкідливими, а інколи й небезпечними.

Перспективним напрямом у вирішенні питання ожиріння та його наслідків у підлітково-му віці є вивчення харчової поведінки для своєчасної її корекції, що дасть змогу попередити розвиток розладів із боку шлунково-кишкового

тракту, а також прогресування основного захворювання. Моніторинг вмісту окремих елементів із відповідним нівелюванням їх дефіциту / дисбалансу позитивно відобразиться на перебігу

захворювання та поліпшить загальний стан організму.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alberti K, Eckel RH, Grundy SM et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention for the Study of Obesity. *Circulation*. 120: 1640–1645. URL: doi: 10.1161/circulationaha.109.192644.
- Aurelie G, Marie-Joséphine A. (2017). Fat-soluble micronutrients and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 20 (6): 492–497. doi: 10.1097/MCO.0000000000000412.
- Bjorklund G, Dadar M, Pivina L, Dosa MD, Semenova Y, Aaseth J. (2019). The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem*. 26: 1. doi: 10.2174/0929867326666190902122155.
- Campbell MK. (2016). Biological, environmental, and social influences on childhood obesity. *Pediatr Res*. 79 (1,2): 205–211. URL: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.208>.
- Dania A, Raman V. (2017). Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational Pediatrics*. 6 (4): 397–407. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.10.02>.
- Ekpenyong CE. (2018). Micronutrient deficiency, a novel nutritional risk factor for insulin resistance and Syndrome X. *Arch Food Nutr Sci*. 2: 16–30. doi: 10.29328/journal.afns.1001013.
- Gibbs BG, Forste R. (2014). Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood obesity. *Pediatr Obes*. 9 (2): 135–146. URL: <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00155.x>.
- Hemmingsson E. (2018). Early childhood obesity risk factors: socioeconomic adversity, family dysfunction, offspring distress, and junk food self-medication. *Curr Obes Rep*. 7 (2): 204–209. URL: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0310-2>.
- Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Mlyniec K, Librowski T. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology*. 25: 11–24. doi: 10.1007/s10787-017-0309-4.
- Lewellyn CH, Fildes A. (2017). Behavioural Susceptibility Theory: the Role of appetite in genetic risk of obesity. *Curr Obes Rep*. 6 (1): 38–45. URL: <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0247-x>.
- Marty L, Chambaron S, Nicklaus S, Monnery—Patris S. (2018). Learned pleasure from eating: An opportunity to promote healthy eating in children? *Appetite*. 1 (120): 265–274. URL: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.09.006>.
- Nicklaus S. (2017). The role of dietary experience in the development of Eating Behavior during the first years of life. *Ann Nutr Metab*. 70 (3): 241–245. URL: <https://doi.org/10.1159/000465532>.
- O'Neill S, O'Driscoll L. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*. 16 (1): 1–12. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12229>.
- Saklayen MG. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 20: 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Schoentgen B, Lancelot C, Le Gall D. (2017). Eating behavior in pediatric obesity: Of the advantages of combining the neurobiological and neuropsychological approaches. *Arch Pediatr*. 24 (3): 273–279. URL: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.12.004>.
- Seo SH, Shim YS. (2019). Association of Sleep Duration with Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Sci Rep*. 9 (1): 9463. doi: 10.1038/s41598-019-45951-0.
- Strashok LA, Buznytska OV, Meshkova OM. (2021). Nutrition peculiarities of Ukrainian adolescents with metabolic syndrome. *Wiadomosci Lekarskie*. 3 (1): 492–498. doi: 10.36740/WLek202103120.
- Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. (2019). Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 10: 342. doi: 10.3389/fendo.2019.00342.

Відомості про авторів:

Бузницька Олена Вікторівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, майдан Свободи, 4. <https://orcid.org/0000-0001-6293-1933>.

Страшок Лариса Анатоліївна — д.мед.н., проф., проф. каф. підліткової медицини Харківської МАПО. Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58. <https://orcid.org/0000-0002-9683-4776>.

Стаття надійшла до редакції 17.07.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

УДК 616.15-006.446.2-053.2-07-08:616.24-002.5

**О.І. Дорош^{1,2}, Ю.О. Летц³, І.П. Мелько^{1,4}, І.П. Цимбалюк—Волошин¹,
Б.С. Романишин¹, О.В. Лига^{1,2}**

Успішне лікування легеневого туберкульозу в дитини, хворої на гостру промієлоцитарну лейкемію, на тлі інтенсивної хіміотерапії

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³КНП Львівської обласної ради «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр», Україна

⁴Центр медичних інновацій NOVO, м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 44-54. doi 10.15574/SP.2021.118.44

For citation: Dorosh O.I., Letz Yu.O., Melko I.P., Tsybalyuk-Voloshin I.P. et al. (2021). Successful treatment of pulmonary tuberculosis in a child with acute promyelocytic leukemia, on the background of intensive chemotherapy. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 44-54. doi 10.15574/SP.2021.118.44

Схильність пацієнтів із гострою лейкемією (ГЛ) до різноманітних інфекційних ускладнень є відомим фактом. Причиною є зниження імунітету як унаслідок основного захворювання, так і через застосування імуносупресивної цитостатичної та радіотерапії. Туберкульозні інфекції (ТІ) є серйозними та небезпечними для життя ускладненнями в пацієнтів зі злоякісними гематологічними розладами та в реципієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Верифікація туберкульозу (ТБ) часто затримується в пацієнтів із гематоонкологічними захворюваннями як через низький показник підозри, так і через пошук інших інфекційних ускладнень. Саме ТІ з ураженням дихальної системи є найпоширенішими ускладненнями в імунологічно скомпроментованих хворих. При гострій лейкемії ТБ-процес може бути недооціненим через негативні тести на мікобактерії туберкульозу (МБТ). Також пацієнтам із неоплазіями часто призначають антибактерійні середники, такі як амікацин та фторхінолони, що також є ефективними в лікуванні ТІ.

Наведено **клінічний випадок**, у якому в 10-річного хлопчика під час індукційної хіміотерапії з приводу гострої промієлоцитарної лейкемії (ГПЛ) встановлено діагноз ТБ легень, дисеміновану форму, ускладнену гідротораксом. З діагностичною метою проведено неодноразові пункції плевральної порожнини з дренажуванням патологічного випоту та діагностично-санаційну бронхоскопію, були підозри на бактерійну пневмонію, системний мікоз. Діагноз ТБ верифіковано на підставі позитивного ПЛР-тесту на ТБ, молекулярно-генетичного дослідження харкотиння, промивних вод бронхів на наявність геному МБТ без стійкості до рифампіцину, мікроскопії харкотиння, тоді як результат посіву харкотиння та плевральної рідини на МБТ був негативним. Лікування ТБ-процесу виконано одночасно з інтенсивною цитостатичною терапією AML-BFM 2004 без редукції дози цитостатиків. Дитині призначено інтенсивну туберкулостатичну терапію 4 препаратами (рифампіцин+ізоніазид+піразинамід+інбутол) упродовж 3 місяців, а згодом — підтримувальну протитуберкульозну хіміотерапію двома препаратами протягом 4 місяців (рифампіцин+ізоніазид) із позитивним ефектом.

Описаний випадок вказує на необхідність ранньої підозри ТБ у пацієнтів, які отримують лікування з приводу ГЛ. Результати дослідження свідчать, що протипухлинна хіміотерапія не є перешкодою ефективному лікуванню ТБ. Пацієнт перебуває в стадії ремісії ГПЛ та ТБ упродовж 21 місяця.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гостра промієлоцитарна лейкемія, туберкульоз, цитостатична терапія, діти.

Successful treatment of pulmonary tuberculosis in a child with acute promyelocytic leukemia, on the background of intensive chemotherapy

O.I. Dorosh^{1,2}, Yu.O. Letz³, I.P. Melko^{1,4}, I.P. Tsybalyuk—Voloshin¹, B.S. Romanishyn¹, O.V. Lyha^{1,2}

¹CNE of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³CNE of Lviv regional council «Lviv Regional Phthisiopulmonary Clinical Center», Ukraine

⁴Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

The predisposition of patients with acute leukemia (AL) to various infectious complications is a well-known fact. The reason is a decrease in immunity due to the underlying disease and due to the use of immunosuppressive cytostatic and radiotherapy. Tuberculosis infections (TIs) are serious and life-threatening complications in patients with malignant hematological disorders and recipients after hematopoietic stem cell transplantation. Verification of tuberculosis (TB) is often delayed among patients with hematooncological diseases due to low suspicion and due to the search for other infectious complications. Those with the involvement of the respiratory system are the most common complications in immunologically compromised patients. In acute leukemia, the TB process may have been underestimated, due to negative tests for mycobacterium tuberculosis (MBT), and patients with neoplasia are often prescribed antibacterial agents such as amikacin and fторchlonolones, which are also effective against TI.

We describe a 10-year-old boy who was diagnosed with pulmonary tuberculosis, a disseminated form complicated by hydrothorax, during induction chemotherapy for acute promyelocytic leukemia (APL). For diagnostic purposes, repeated punctures of the pleural cavity with drainage of pathological effusion and diagnostic and remedial bronchoscopy were performed, bacterial pneumonia and systemic mycosis were suspected. The diagnosis of TB was verified on the basis of positive PCR test for TB, molecular genetic study of sputum, bronchial lavage for the presence of genome of MBT without resistance to rifampicin, sputum microscopy, while sputum culture and pleural fluid were negative for MBT. TB treatment was co-administered with AML-BFM 2004 intensive cytostatic therapy without dose reduction of cytostatics. The child was prescribed intensive tuberculostatic therapy with 4 drugs (rifampicin+isoniazid+pyrazinamide+inbutol) for 3 months and subsequent maintenance antituberculous chemotherapy with two drugs for 4 months (rifampicin+isoniazide).

With this analysis, we advocate the need for early suspicion of TB in patients receiving treatment for AL. The results of our study suggest that antitumor chemotherapy is not an obstacle to effective TB-treatment. The described patient is in remission of AML and TB for 21 months.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: acute promyelocytic leukemia, tuberculosis, cytostatic therapy, children.

Успешное лечение легочного туберкулеза у ребенка с острой промиелоцитарной лейкемией на фоне интенсивной химиотерапии

О.И. Дорош^{1,2}, Ю.О. Лец³, И.П. Мелько^{1,4}, И.П. Цымбалюк–Волошин¹, Б.С. Романышин¹, О.В. Лыга^{1,2}

¹КНП Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

³КНП Львовского областного совета «Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр», Украина

⁴Центр медицинских инноваций NOVO, г. Львов, Украина

Склонность пациентов с острой лейкемией (ОЛ) к различным инфекционным осложнениям является известным фактом. Причина заключается в снижении иммунитета, как вследствие основного заболевания, так и из-за применения иммуносупрессивной цитостатической и радиотерапии. Туберкулезная инфекция (ТИ) является серьезным и опасным для жизни осложнением у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями и у реципиентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Верификация туберкулеза (ТБ) часто задерживается у пациентов с гематоонкологическими заболеваниями, как из-за низкого показателя подозрения, так и из-за поиска других инфекционных осложнений. Именно ТИ с задействованием дыхательной системы являются наиболее распространенными осложнениями у иммунологически скомпрометированных больных. При ОЛ ТБ-процесс может быть недооцененным из-за негативных тестов на микобактерии туберкулеза (МБТ). Также пациентам с неоплазиями часто назначаются антибактериальные препараты, такие как амикацин и фторхинолоны, которые также эффективны в лечении ТИ.

Представлен **клинический случай**, при котором у 10-летнего мальчика во время индукционной химиотерапии по поводу острой промиелоцитарной лейкемии (ОПЛ) установлен диагноз ТБ легких, диссеминированная форма, осложненная гидротораксом. С диагностической целью неоднократно проведены пункции плевральной полости с дренированием патологического выпота и лечебно-санационная бронхоскопия. У больного подозревали бактериальную пневмонию, системный микоз. Диагноз ТБ верифицирован на основании положительного ПЦР-теста на ТБ, молекулярно-генетического исследования мокроты, промывных вод бронхов на наличие генома МБТ без устойчивости к рифампицину, микроскопия мокроты, тогда как результат посева мокроты и плевральной жидкости на МБТ был отрицательным. Лечение ТБ-процесса проведено одновременно с интенсивной цитостатической терапией AML-BFM 2004 без редукции дозы цитостатиков. Ребенку назначена интенсивная туберкулостатическая терапия, включающая 4 препарата (рифампицин+изониазид+пиразинамид+инбутол) в течение 3 месяцев, а впоследствии — поддерживающая противотуберкулезная химиотерапия двумя препаратами в течение 4 месяцев (рифампицин+изониазид) с положительным эффектом.

На основании представленного клинического случая считаем целесообразным раннее подозрение ТБ у пациентов, получающих лечение по поводу ОЛ. Результаты исследования свидетельствуют, что противоопухолевая химиотерапия не является препятствием для эффективного лечения ТБ. Данный пациент пребывает в стадии ремиссии относительно ОПЛ и ТБ в течение 21 месяца.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: острая промиелоцитарная лейкемия, туберкулез, цитостатическая терапия, дети.

Вступ

Туберкулезні інфекції (ТІ) є серйозними та небезпечними для життя ускладненнями в пацієнтів зі злоякісними гематологічними розладами та реципієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) [2,3,5,7,43]. В Україні щорічно реєструють близько 800 випадків ТБ у дітей та підлітків, з яких майже половина мають хіміорезистентну форму хвороби. Ці цифри відображають загальну напружену епідемічну ситуацію щодо ТБ у країні. ТБ входить до 10 найпоширеніших причин смертності у світі, хоча ця патологія є виліковною. Велике значення мають для доброго прогнозу вчасна діагностика, ранній початок протитуберкульозної терапії та дотримання повного курсу комбінованого лікування, тоді як затримка лікування, опірність до медикаментів і наявність міліарних форм інфекції пов'язані з поганим прогнозом і високим рівнем смертності. Протитуберкульозна хіміотерапія (ХТ) у пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами та в реципієнтів після ТГСК дає добрі результати.

Описано успішне лікування ТБ у десятирічного хлопчика одночасно з інтенсивною протокольною цитостатичною та профілактичною променевою терапією центральної нервової системи (ЦНС) у повному обсязі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик віком 10 років госпіталізований 09.01.2020 до відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» зі скаргами на підвищення температури тіла до фебрильних цифр, кровотечу з рота, множинні геморагічні висипання, біль голови. Анамнез хвороби: захворів, зі слів батька, за 3 дні до госпіталізації. Хвороба дебютувала з цефалгії, запаморочення, перестав ходити, не вставав на ноги. Згодом виникла гіпертермія. За результатами аналізу крові, сімейний лікар скерував пацієнта до гематолога. Дитина госпіталізована до вищезазначеного медичного закладу з діагнозом «Гостра лейкемія». Анамнез життя: дитина від 3 доношеної вагітності, травма в пологах — кефалогема та перелом ключиці, маса тіла при народженні — 3900 г, зростав і розвивався добре. Анамнез спадковий не обтяжений, алергологічний анамнез — сімейна непереносимість цефазоліну. Профілактичні щеплення: лише БЦЖ № 1 у періоді новонародженості, інших

профілактичних щеплень не отримав. На момент госпіталізації об'єктивно: загальний стан дуже тяжкий, зумовлений загальною інтоксикацією, проявами активної кровотечі. У дитини ознаки гіпотрофії, маса тіла — 28 кг ($\sigma=5$), зріст — 134 см ($\sigma=50$). Шкірні покриви бліді, множинні петехії, гематоми та екхімози на шкірі тулуба та кінцівок. Кровотеча зі слизової оболонки ротової порожнини. Губи рясно вкриті свіжою кров'ю. На слизовій оболонці ротової порожнини — множинні геморагії. Параорбітальна гематома зліва. Артралгії з формуванням контрактур у суглобах лівої ноги. Накульгує на ліву ногу. Осалгії відсутні. Периферичні лімфовузли не збільшені. Гострий риніт. Над легеньми жорстке дихання, ослаблене зліва, частота дихання — 28/хв, SpO₂ — 96%. Тони серця звучні, частота серцевих скорочень — 151/хв, артеріальний тиск — 90/50 мм рт. ст. Живіт піддутий, не болючий, перистальтика гіперактивна. Печінка +2 см, селезінка не пальпується з-під краю реберної дуги. Випорожнення з тенденцією до закріпів. Менінгеальні симптоми відсутні. Вогнищевих змін ЦНС не виявлено. Загальний аналіз крові: еритроцити (Ер) — $2,33 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін (Гб) — 67,0 г/л, ретикулоцити (Рет) — 0,0%, лейкоцити (Лейк) — $5,18 \times 10^9$ /л, гемоглобін (Гб) — 67,0 г/л, ретикулоцити (Рет) — 0,0%, лейкоцити (Лейк) — $5,18 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: мієлоцити (мц) — 1,0%, бласти — 88,0%, еозинофільні нейтрофіли (е) —

0,0%, паличкоядерні (п) — 0,0%, сегментоядерні (с) — 1,0%, лімфоцити (л) — 10,0%, моноцити (м) — 0,0%, тромбоцити (Тр) — $5,0 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 26,0 мм/год. У біохімічному аналізі крові — підвищення рівня сечовини 9,1 ммоль/л, лактатдегідрогенази — 299,0 МО/л, С-реактивного протеїну — 112,81 мг/л, інші показники — у межах норми. Клітинний та гуморальний імунітет — без змін. У коагулограмі активований частковий тромбoplastиновий час — 31,3 с, протромбіновий час — 22,3 с, протромбіновий індекс — 62,0%, фібриноген — 0,47 г/л, етаноловий, тест (++)). Мієлограма (09.01.2020): кістковий мозок нормоцелюлярний. Усі паростки гемопоезу редуковані через субтотальну бласттрансформацію. Еритропоез — 0,3%, л — 12,7%, промієлоцити (прмц) — 8,7%, мц — 1,3%, метамієлоцити (мтмц) — 0,3%, п — 0,0%, с — 0,0%, е — 0,0%, базофільні (б) — 0,3%, м — 0,7%, бласти — 75,7%. Імунофенотипування бластних клітин кісткового мозку CD3 — 0,0%, CD4 — 75,0%, CD5 — 0,0%, CD2 — 89,0%, CD7 — 0,0%, CD8 — 0,0%, CD19 — 0,0%, CD20 — 0,0%, CD22 — 0,0%, cCD79a — 0,0%, CD10 — 0,0%, CD45 — 100,0%, CD34 — 50,0%, CD38 — 93,0%, CD56 — 0,0%, CD13 — 81,0%, CD33 — 98,0%, CD15 — 97,0%, CD14 — 0,0%, CD11c — 0,0%, CD64 — 0,0%, CD117 — 85,0%, HLA-DR — 0,0%, CD16 — 0,0%, MPO — 95,0%, Anti-TdT — 0,0%. Молекулярно-генетичне дослідження бластів кісткового мозку: не виявлено FLT3 (FLT3-ITD) мутації, виявлено t(15;17)(q24;q21) PML/RARa. PML/RARa у 87,0% клітин, картина гібридизації: nuc ish 15q22(PMLx3)17q21.1 (RARax3) (PMLconRARax2)[87/100]. Рентгенографія органів грудної клітки (РТГ ОГК) від 09.01.2020 (рис. 1): зліва над склепінням діафрагми — вогнище ущільненої легеневої тканини, корінь помірно розширений за рахунок лімфовузла, правий мало структурний, діафрагма чітка на рівні 5-го ребра. Косто-діафрагмальні синуси вільні. Середостіння не змінене. Обстеження на інфекційну панель у крові від 13.01.2020: герпес типу 1/2 IgG 193,67 МО/мл, IgM(-), герпес типу 3 IgG 1,17, IgM 0,75 МО/мл, герпес типу 6 IgG 284,56 МО/мл, CMV IgG 154,24 МО/мл, IgM(-), *H. pylori* IgG 16,878 МО/мл, EBV IgG-EA (-), EBV IgM-VCA (-), EBV IgG-EBNA 76,165 МО/мл, HBV DNA(-), HCV RNA(-), ПЛР: герпес типу 1/2, герпес типу 3, герпес типу 6, EBV, CMV(-). Ультразвукове дослідження: у плевральному синусі зліва — проша-



Рис. 1. РТГ ОГК від 09.01.2020. Зліва над склепінням діафрагми — вогнище ущільненої легеневої тканини, корінь помірно розширений за рахунок лімфовузла, правий корінь мало структурний

рок випоту до 15 мм, збільшення печінки, у проекції воріт селезінки — два лімфатичні вузли до 9 мм, стінка миски та синуси лівої нирки помірно ущільнені. Ехокардіографія: фракція викиду міокарда — 65,0%. Помірна дилатація лівих камер серця. Динамічна недостатність мітрального клапана. Надлишкова рідина в перикарді. Офтальмолог: Vis OD 1,0 OS 1,0; оптичні середовища прозорі; очне дно: диски зорових нервів блідо-рожеві; межі чіткі; артеріоли звичайного калібру; венули помірно розширені. Невролог: обвід голови — 55 см; параорбітальна гематома зліва та множинні геморагії на шкірі; на момент огляду вогнищевої симптоматики не виявлено; позитивний симптом Керніга; рефлекс D=S, дещо знижені. Магнітно-резонансна томографія голови з в/в контрастом (13.01.2020) — без змін.

Діагностовано гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ), промієлоцитарний варіант (за FAB-класифікацією — варіант М3). 10.01.2020 дитині розпочато протокольне лікування, циторедуктивна префаза AML-BFM 2004. У ніч з 10.01.2020 на 11.01.2020 (1-ша доба цитостатичного лікування) спостерігалось різке погіршення загального стану, яке проявлялось мозковою неврологічною симптоматикою: галюцинації, сплутання мови, оглушеність. Знизився темп діурезу. Налагоджено дегідративну інтенсивну терапію. Стан дитини поліпшився. Незважаючи на інтенсивну гемостатичну корегувальну терапію, утримувалася глибока стійка тромбоцитопенія та коагулопатія споживання з високим ризиком розвитку геморагічних ускладнень. На тлі циторедуктивної префази цитозаром і тіогуаніном (10.01.2020–15.01.2020) не досягнуто циторедукції, наростала абсолютна кількість бластів, зросли гепато- та спленомегалія. З 16.01.2020 розпочато індукцію АІЕ. 19.01.2020 (на 4-ту добу) спостерігалось різке погіршення стану з наростанням дихальної і серцево-судинної недостатності зі зниженням SpO₂ до 88%. ХТ припинено за життєвими показаннями. 19.01.2020 дитину переведено до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де пацієнт перебував до 27.01.2020. На РТГ ОГК 20.01.2020 виявлено лівобічний гідроторакс, ліва легеня колабована. Видимі відділи правої легені зниженої пневматизації, корені: правий — структурний, лівий не візуалізувався. Діафрагма: лівий купол не візуалізувався. Діафрагмальні синуси: лівий не візуалізувався. Розмі-

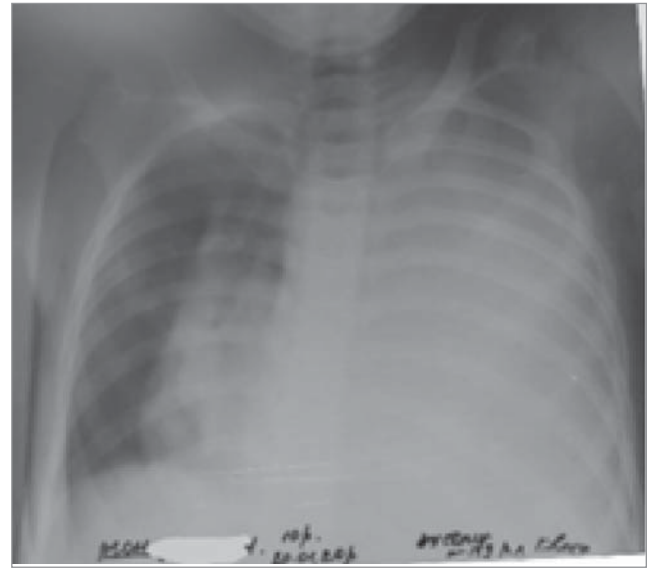


Рис. 2. РТГ ОГК від 20.01.2020. Лівобічний гідроторакс, ліва легеня колабована. Видимі відділи правої легені зі зниженою пневматизацією. Правий корінь структурний, лівий не візуалізується. Лівий купол діафрагми не візуалізується. Середостіння різко зміщене вправо

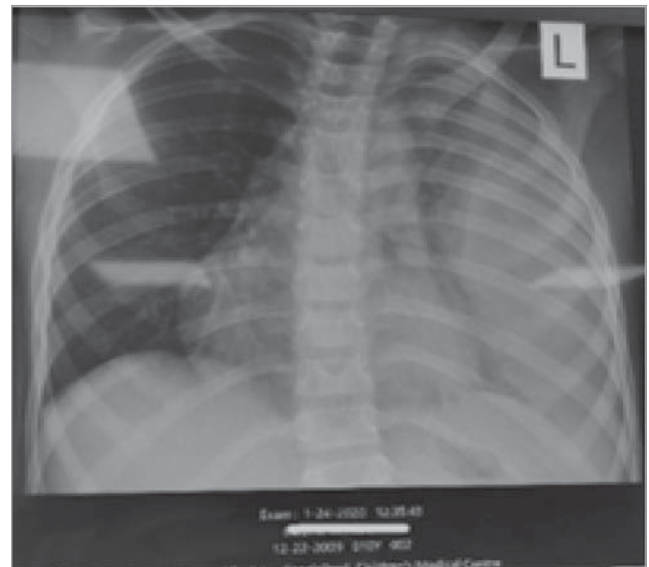


Рис. 3. РТГ ОГК від 24.01.2020. Лівобічний осумкований гідроторакс

ри, конфігурація серця, аорти контур лівого шлуночка не візуалізувалися. Середостіння різко зміщене вправо (рис. 2).

Двічі проведено пункцію плевральної порожнини (20.01.2020 і 22.01.2020) із дренажуванням випоту 800,0 мл і 600,0 мл відповідно. В аналізі плевральної рідини (20.01.2020) — цитологічно клітини крові, макрофаги. Проба Рівальда позитивна, загальний білок — 52,0 г/л, глюкоза — 4,4 ммоль/л, хлориди — 96,0 ммоль/л. У мікробіологічному посіві плевральної рідини виявлено *Flavimonas oryziha-*

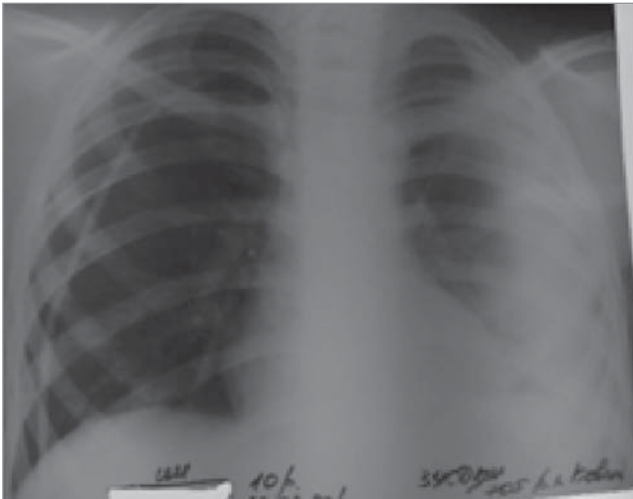


Рис. 4. РТГ ОГК від 21.02.2020. Лівобічна бронхопневмонія. Лівобічний осумкований гідроторакс

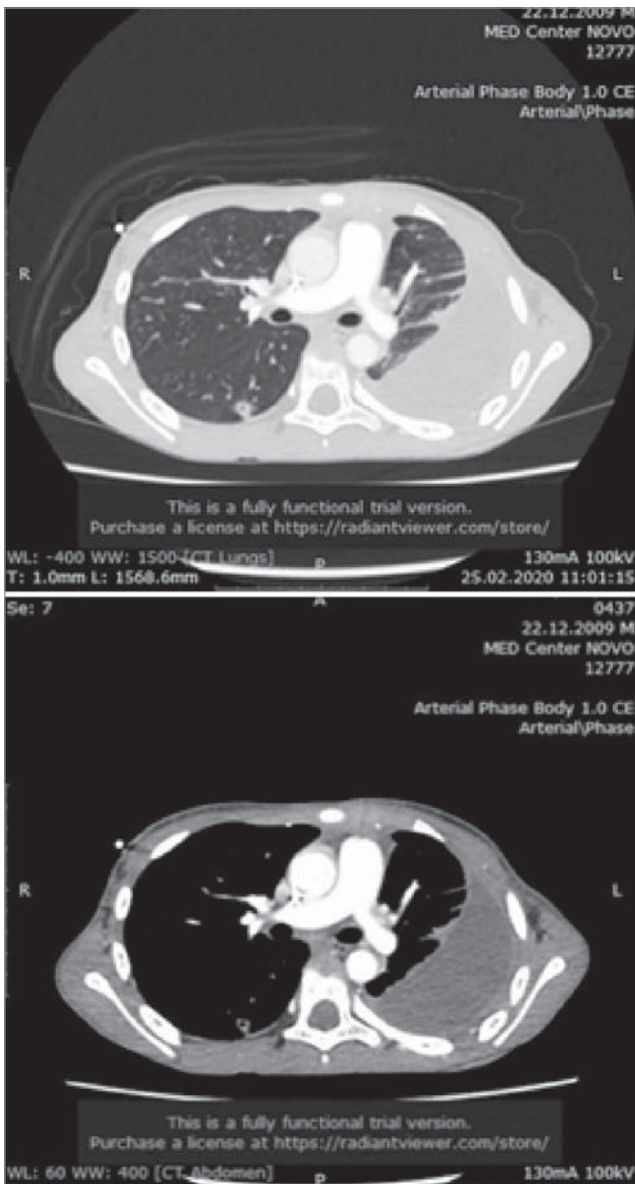


Рис. 5. КТ від 25.02.2020. Справа в нижній частці S6 — субплевральне вогнище з центральною порожниною та лінійними тяжами по периферії. Лівобічний гідроторакс із компресійними ателектазами задніх відділів обох часток легені

tans. РТГ ОГК у динаміці (24.01.2020): легеневі поля — зліва паракостально від рівня переднього відрізка I ребра візуалізувалася високо інтенсивна ділянка затемнення лінзоподібної форми, що широкою стороною основи прилягає до грудної клітки. Ліва легеня компресована, видимі її відділи мали знижену пневматизацію. Корені: правий перекритий серединною тінню. Лівий чітко не візуалізувався. Діафрагма: лівий купол відтиснутий донизу. Діафрагмальні синуси: лівий чітко не візуалізувався. Конфігурація серця: контур аорти лівого шлуночка не візуалізувався. Середостіння різко зміщене вправо. Лівобічний осумкований гідроторакс (рис. 3).

Для забезпечення постійного венозного доступу для інтенсивної терапії 29.01.2020 імплантовано венозний катетер Broviac 6.6 Fr під загальною анестезією та виконано люмбальну пункцію. У лікворі змін не було. 30.01.2020 відновлено ХТ-індукцію АІЕ до 04.02.2020. ХТ проводилася на тлі інтенсивної антибактерійної та протигрибкової терапії та супроводжувалася нудотою та блюванням. 21.02.2020 спостерігалось повторне наростання явищ ДН. Збільшилася зона ослабленого дихання зліва. Виконано РТГ ОГК (рис. 4), на якій виявлено лівобічну бронхопневмонію, лівобічний осумкований гідроторакс.

На комп'ютерній томографії (КТ) від 25.02.2020 — картина, характерна для одного вогнищевого ураження нижньої частки (S6) правої легені з порожниною лівобічного гідротораксу, з компресійними ателектазами задніх відділів обох часток легені (рис. 5).

Запідозрено грибкове ураження. 26.02.2020 проведено повторну пункцію плевральної порожнини з дренажуванням 250 мл випоту. Аналіз плевральної рідини від 26.02.2020: проба Рівальда позитивна; цитоспін клітини крові, поодинокі клітини мезотелію; посів росту не дав. Загальний білок — 43,4 г/л, глюкоза — 3,09 ммоль/л, лактатдегідрогеназа — 715,0 МО/л, хлориди — 108,0 ммоль/л. ПЛР-тест на ТБЦ слабо позитивний. Мікроскопія харкотиння на МБТ від 27.02.2020 від'ємна. Культуральне дослідження харкотиння на МБТ від 27.02.2020 негативне. Молекулярно-генетичне дослідження харкотиння на наявність геному МБТ від 27.02.2020 дало позитивний результат: виявлено МБТ без стійкості до рифампіцину. 02.03.2020 проведено діагностично-санаційну бронхоскопію. Молекулярно-генетичне дослідження харкотиння на наявність геному

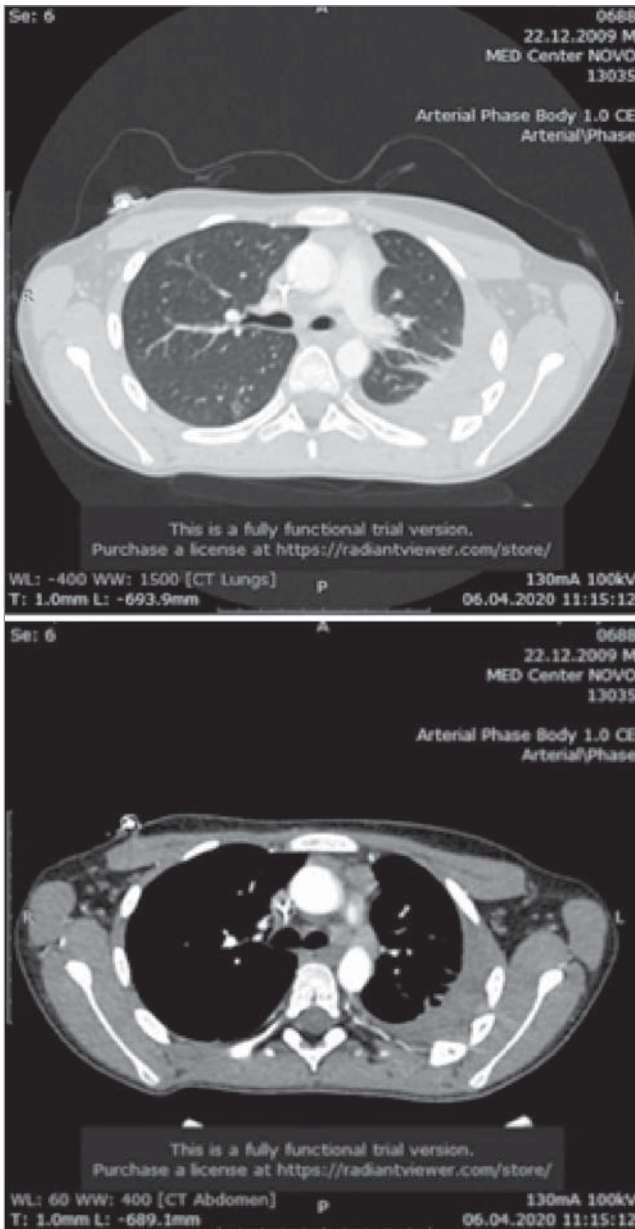


Рис. 6. КТ від 06.04.2020. Позитивна динаміка: зменшення розмірів вогнища S6 правої легені, лівобічного гідротораксу (з формуванням осумкованого плевриту) і компресійних ателектазів задніх відділів лівої легені

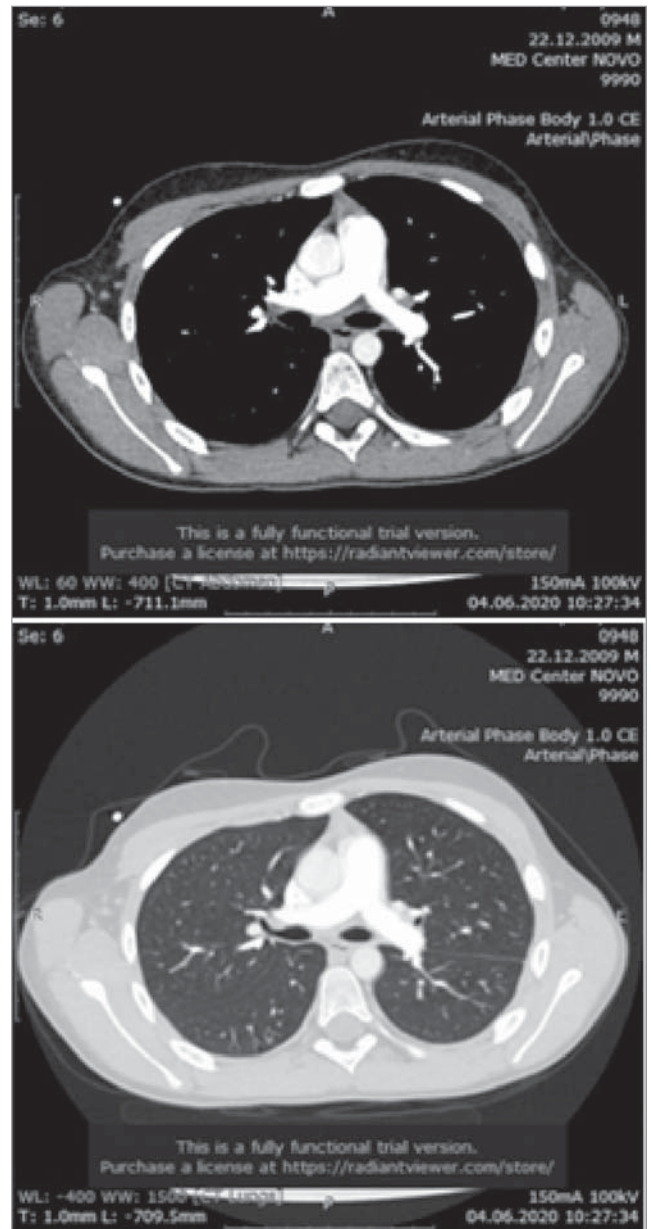


Рис. 7. КТ від 04.06.2020. Регрес ателектазів задніх відділів лівої легені та лівобічного гідротораксу / осумкованого плевриту; зменшення вогнища ущільнення легеневої паренхіми S6 зліва

МБТ від 03.03.2020 – результат позитивний: виявлено МБТ без стійкості до рифампіцину. Промивні води бронхів від 03.03.2020. ПЛР-тест на ТБЦ позитивний. Мікроскопія харкотиння від 03.03.2020 від’ємна. Культуральне дослідження харкотиння від 03.03.2020 – результат негативний. Галактоматнан *Aspergillus* Ag у сироватці (03.03.2020) 0,07 ІЕА – результат негативний. Консультація фтизіопульмолога (04.03.2020). Двобічне туберкульозне ураження легень, дисемінована форма (деструкція (+), МБТ (+)), ускладнене ліво-

бічним гідротораксом. Призначено інтенсивну туберкулостатичну терапію рифампіцин+ізоніазид+піразинамід+інбутол) туберкулостатичну терапію, яку отримував з 06.03.2020–08.06.2020 з позитивним ефектом. До призначення туберкулостатичної терапії отримував протигрибкові середники: віфенд (po та iv), орунгал, флуконазол, амфоліп. Антибіотикотерапія включала: авелокс, метронідазол, таргоцид, меропенем, ауротаз, коломіцин, тігацил, браксон, левофлоксацин, цiproфлоксацин. З приводу тяжкої білково-енергетичної

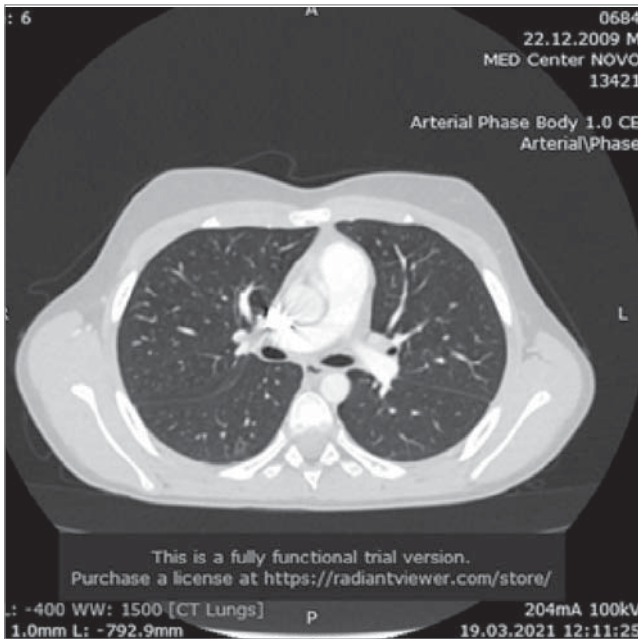


Рис. 8. КТ від 19.03.2021 без динаміки від червня 2020 року

недостатності застосовувалося парентеральне живлення, додаткове ентеральне харчування збалансованими сумішами Нутрінія. За тяжкістю стану проведено інтенсивну корегувальну інфузійну, гемотрансфузійну терапію (еритромаса і тромбоконцентрат, свіжозаморожена плазма), людський внутрішньовенний імуноглобулін (біовен-моно 5% та октагам 10%). За місяць від часу призначення лікування дитина почала активно додавати в масі тіла, відзначено позитивну динаміку на контрольній КТ (рис. 6), лабораторні тести на МБК стали негативними.

З 09.04.2020 відновлено інтенсивну цитостатичну терапію в комбінації з протитуберкульозними препаратами. 09.06.2020–5.10.2020 проведено курс підтримувальної протитуберкульозної ХТ (рифампіцин+ізоніазид) із позитивним ефектом. Багаторазові контрольні лабораторні дослідження харкотиння, у т.ч. культуральні на МБТ, молекулярно-генетичне дослідження харкотиння на наявність геному МБТ у червні 2020 року, вересні 2020 року та березні 2021 року були негативними. Також підтверджено позитивну динаміку на КТ легень із регресією хвороби (рис. 6, 7, 8).

Паралельно з протитуберкульозним лікуванням пацієнт отримав повний курс поліхіміотерапії без редукції доз цитостатиків, включно із весаноїдом, профілактичне опромінення ЦНС у дозі 18 Гр згідно з програмою AML-BFM 2004, для МЗ варіанта ГМЛ. 23.07.2021 завершив підтримувальну ХТ AML-BFM 2004.

10.08.2021 підтверджено статус повної клініко-гематологічної ремісії ГМЛ.

Обговорення

Туберкульозні інфекції є серйозним ускладненням у пацієнтів зі злоякісними гематологічними розладами [16]. Поширеність ТБ у пацієнтів із гематологічними злоякісними захворюваннями коливається від 2,1% до 2,6% [20,21]. Середній час між завершенням цитостатичної ХТ та розвитком ТБ становить 18–20 місяців [1]. Клінічно очевидний ТБ може спричинити злоякісну пухлину, обидва можуть проявлятися одночасно або ж ТБ може розвинутися після лікування злоякісних розладів [28,41]. Стійка гіпертермія в пацієнтів зі злоякісними гематологічними розладами в стадії ремісії може слугувати діагностичним маркером ТБ [20,21]. Найважливішим способом передачі ТБ є вдихання аерозолів, що несуть МБТ. Іншу можливість захворіти на ТБ після щеплення БЦЖ описано W.J. Su та співавторами (2001) [44]. Однак, зібравши анамнез, автори цієї статті встановили, що пацієнт не мав контакту особи з ТБ. Він був щеплений вакциною БЦЖ проти ТБ також у періоді новонародженості, що, можливо, й стало джерелом первинного інфікування.

Після зараження МБТ людина залишається інфікованою протягом багатьох років, можливо, довічно. МБТ уражують різні органи і системи організму людини, найчастіше — легені, а з позалегенових локалізацій — лімфатичні вузли, кістки і суглоби, нирки і сечостатеві органи, серозні оболонки (плевра, перикард, очеревина), головний мозок та його оболонки, печінку, селезінку, бронхи, трахею, гортань, очі, шкіру і підшкірну клітковину, вуха, наднирники, стравохід, шлунок, кишечник та ін. [10,21,24–27,32,39,48,50].

За даними світової статистики, майже третина населення має приховану ТБ [15]. Ризик розвитку активного ТБ залежить від віку й супутніх захворювань [19]. Найбільший ризик прогресування до активного захворювання виникає протягом перших 2 років зараження, упродовж яких ТБ прогресує до ТБ близько у 5% випадків. Після перших 2 років інфікування ризик розвитку активних захворювань протягом життя людини становить 5–10%. У більшості (до 90%) осіб, інфікованих МБТ, не розвиваються активні захворювання. У них єдиним проявом інфекції може бути позитивна туберкулінова проба. У певних

випадках, таких як дефекти клітинно-опосередкованої імунної відповіді (наприклад, зараження вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), недоїдання, ХТ, тривале застосування стероїдів) може виникнути ТБ. Для пацієнтів із ВІЛ-інфекцією ризик розвитку ТБ становить 7–10% на рік [33]. Навіть у здавалося б здорових осіб, які проживають в ендемічних районах, ТБ є найпоширенішою інфекційною причиною гарячки невідомого походження [42]. Прямого тесту на виявлення наявності прихованої ТІ в людини не існує. До початку 2000-х років шкірний тест на туберкулін був стандартом для скринінгу на прихований ТБ [33]. Однак тест має обмеження, включаючи точне внутрішньошкірне введення, необхідність подальшого візиту для інтерпретації результатів, також помилкову інтерпретацію проби. Внутрішньошкірна проба на туберкулін (проба Манту) в онкогематологічних хворих часто буває хибно негативною через імуносупресію [36], тому ми і не проводили цей тест. Щодо пацієнтів із підозрою на ТБ слід застосовувати сучасні бактеріологічні, гістологічні та молекулярні методи діагностики [21].

Гостра мієлоїдна лейкемія є другим найпоширенішим типом лейкемії в дитячому віці з частотою 0,7 на 100 тис. дитячого населення. Порівняно з іншими злоякісними захворюваннями дітей, вона все ще має відносно несприятливий прогноз, з безпідйним виживанням близько 50% [8]. Гостра промієлоцитарна лейкемія (ГПЛ), діагностована в хворого з наведеного клінічного випадку, становить до 5–10% випадків ГПЛ у дітей і підлітків (~0,1–0,2 випадку на 100 тис. дитячого населення на рік). Характерною особливістю ГПЛ є яскраво виражений геморагічний синдром унаслідок фібринолізу і/або ДВЗ-синдрому [11]. Морфологічним субстратом ГПЛ є лейкемічні промієлоцити – великі клітини з яскравою специфічною зернистістю, рясними паличками Ауера [40]. У 90% випадків ГПЛ виявляється транслокація t(15;17)(q22;q12), що призводить до злиття частини PML гена, розташованого на 15-й хромосомі, з RAR α геном (17 хромосома) з утворенням химерного гена PML-RAR α [12,30], що також підтверджено в описаного вище пацієнта. Клонування химерного гена і подальше розроблення диференційної терапії трансретіноєвою кислотою (*all-trans retinoic acid* – АТРА) привели на початку 90-х років ХХ ст. до створення сучасної діагностичної стратегії терапії ГПЛ. У результаті достовірно доведеної

високої ефективності комбінованого лікування – АТРА+цитостатична хіміотерапія (ХТ) – такий принцип покладено в основу всіх успішних протоколів лікування ГПЛ. Цей препарат введено також до протокольного лікування описаного нами хворого. Призначення АТРА хворим із ГПЛ швидко усуває геморагічний синдром, однак прокоагулянтна активність зберігається, і деякі хворі розгортають клініку глибоких венозних тромбозів. Крім того, у значної (25–35%) частки хворих ГПЛ АТРА викликає специфічне ускладнення – потенційно фатальний синдром ретиноєвої кислоти: нейтрофільний гіперлейкоцитоз із формуванням тромбозів, легеневий лейкостаз і тяжку гіпоксемію, набряковий синдром. Досвід застосування протоколів лікування ГПЛ свідчить: застосування АТРА і ХТ збільшує показники досягнення ремісії, безрецидивного і загального виживання та дає змогу знизити тяжкість геморагічних ускладнень і здешевити лікування за рахунок зменшення трансфузійного навантаження. Ці принципи покладені в основу всіх протоколів лікування ГПЛ із досягненням повної клініко-гематологічної ремісії. Смертність у пацієнтів із ГЛ переважно спричинена рецидивами та інфекціями. Такі збудники, як грампозитивні (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp*) та грамнегативні бактерії (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*), також різноманітні системні мікози, часто відповідальні за розвиток інфекції в цих пацієнтів з ослабленим імунітетом. Гриби родів *Candida* та *Aspergillus* займають лідируючі позиції у спектрі збудників інвазивних грибкових інфекцій у хворих на гематологічну патологію. Поширеність інвазивного кандидозу в когорті пацієнтів з ГЛ коливається в межах від 8% до 18%. При диференційному діагнозі незрозумілих інфекцій у пацієнтів із гематоонкологічними процесами та реципієнтів ТГСК також слід враховувати можливість ТІ [5,29]. Застосування протипухлинних засобів у лікуванні ГЛ пов'язане з підвищенням частоти розвитку опортуністичних інфекцій, наприклад, МБТ, що може ускладнюватися системним поширенням і розвитком поліорганної недостатності [35]. ТБ також слід розглядати як можливу причину гепатоспленічних абсцесів упродовж тривалих періодів нейтропенії після курсів цитостатичної ХТ для хворих на гострий лейкоз у районах, ендемічних щодо ТБ [27]. У хворих з ослабленим імунітетом ТБ може співіснувати з грибковими інфекціями і бути локалізо-

ваним або поширеним [6]. У хворих на ГМЛ частіше розвивається ТБ порівняно з хворими на гостру лімфобластну лейкемію [34]. Труднощі зі встановленням діагнозу ТБ можна частково пояснити обмеженнями більшості існуючих діагностичних методів, а також відсутністю настороженості серед лікарів [20]. Є ряд повідомлень про розвиток ТБ у пацієнтів із лейкемією під час або після інтенсивної цитостатичної ХТ [3,27,32,47,48]. R. Jagarlamundi та співавтори (2000) [22] повідомили про 91 пацієнта, хворого на лейкемію, з 240 фебрильними епізодами; у 2 із цих хворих розвинувся ТБ легень. На думку авторів, рівень захворюваності на ТБ у хворих із лейкемією може бути значно вищим [10]. Інколи буває складно діагностувати ТБ у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Можуть бути неспецифічні симптоми (наприклад, лихоманка, аускультативні зміни над легеньми і кашель). Посів промивних вод шлунка або бронхоальвеолярного лаважу на МБТ може бути позитивним менше ніж у 50% випадків [39]. С. Delacourt та співавт. (1993) не виявили змін на РТГ ОГК у 60% дітей з ТІ, водночас на КТ візуалізували збільшення лімфовузлів у середостінні [13].

D. Gomez—Pastrana та співавтори (1999) вважають, що найвищу чутливість для діагностики ТБ має метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) У цьому дослідженні чутливість ПЛР-діагностики ТБ становила 56,8% порівняно з мікробіологічним посівом — 37,8% у неонкологічних пацієнтів з активним ТБ [17]. В інших дослідженнях позитивні результати ПЛР виявлено у 60–80% дітей з активним ТБ, тоді як специфічність коливалася у межах 97–100% [14,38]. В описаному авторами статті випадку в пацієнта виявлено негативні посіви на МБТ, тоді як повторні ПЛР з промивних вод бронхів та з дослідження плевральної рідини були позитивними на МБТ. У пацієнта з ГМЛ клінічні ознаки ТІ мали місце ініціально на старті лейкемії. Візуалізовано легенеve ураження із задіянням лімфатичних вузлів середостіння та плевритом на РТГ ОГК (рис. 1), яке диференціювалося з лейкемічною інфільтрацією та бактерійно-грибковим процесом. Згодом через рецидивні ДН, зміни на РТГ ОГК та КТ (ураження легень та лівобічний гідроторакс з компресійними ателектазами задніх відділів обох часток легені) (рис. 2–5), розглянуто ймовірність розвитку ТБ. Після лабораторного підтвердження розпочато відповідне специфічне лікування. У хворих на ТБ високий рівень

смертності пов'язують із такими факторами: затримка діагностики, несвоєчасне введення лікування та наявність таких ускладнень, як ДВЗ-синдром, септичний шок, синдром дихального дистресу та поліорганна недостатність [50]. На тлі протитуберкульозного лікування успішний результат може бути досягнутий у 90% пацієнтів із гематоонкологічними захворюваннями, хоча в пацієнтів із міліарним ТБ можливі смертельні наслідки [1]. У терапії в країнах, де резистентність до ліків є високою, слід застосовувати три-чотири протитуберкульозні препарати [23,33]. Таку терапію застосовано в описаному авторами статті клінічному випадку в пацієнта з ГПЛ. К. Al-Anazi та співавтори (2007) вважають доцільною емпіричну протитуберкульозну терапію, якщо клінічні та рентгенологічні ознаки свідчать на користь ТІ, особливо у хворих, які проживають в ендемічних районах [2]. Лікування ТБ у 3–5,3% пацієнтів може супроводжуватися рядом ускладнень: токсичний гепатит, мієлосупресія [45,49]. У когорті хворих з онкозахворюваннями середній час до діагностики медикаментозного гепатиту становить 38 діб, синергетичні ефекти можуть викликати хіміотерапевтичні та туберкулостатичні засоби [49]. У країнах, де поширений ТБ, слід акцентувати увагу щодо підозри захворювання в пацієнтів із гематоонкологічними захворюваннями, а також активізувати спостереження за пацієнтами до та після ТГСК [3,7,24].

Висновки

Туберкульоз є серйозною інфекцією для пацієнтів з ослабленим імунітетом, зокрема, гематоонкологічними захворюваннями, яка потребує довготривалого лікування. Верифікація ТБ часто затримується в пацієнтів із гематоонкологічними захворюваннями як через низький показник підозри, так і через пошук інших інфекційних ускладнень бактерійно-грибкового походження. Автори статті акцентують увагу на доцільності ранньої підозри ТБ у пацієнтів, які отримують лікування з приводу гострого лейкозу. Для оптимального лікування легневих інфекцій у пацієнтів з ГМЛ необхідна ідентифікація збудника, що й показує клінічний перебіг хвороби пацієнта в описаному клінічному випадку. Рідкісні інфекції, такі як ТБ, слід включити до діагностичного пошуку в дітей з гіпоімунним станом. При гострій лейкемії ТБ-процес може бути недооцінений, через негативні тести на МБТ. Своєчасне та багатокомпонентне протитуберкульозне

лікування поряд із програмною цитостатичною терапією в пацієнтів з гострою лейкемією є високоефективним щодо обох нозологічних одиниць. Результати цього дослідження свідчать, що протипухлинна ХТ не є перешкодою ефективному лікуванню ТБ. Також важливо

знати, чи пацієнт був вакцинований БЦЖ, а для підтвердження статусу ТБ доцільно до початку протипухлинної терапії проводити шкірну пробу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Adzic T. (2004). Pulmonary tuberculosis in patients with hematological malignancies. *Med Pregl.* 57: 65–68.
- Al–Anazi KA, Al–Jasser AM, Evans DAP. (2007). Infections caused by mycobacterium tuberculosis in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic stem cell transplant, a twelve year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 6: 16.
- Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, Sahovic E, Chaudhri N, Musa M, Ayoub O, Seth P, Aslam M, Al–Fiar F. (1999). Mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Bone Marrow Transplant.* 24: 551–554.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. (2005). American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 172 (9): 1169–1227.
- Arslan O, Gurman G, Dilek I, Ozcan M, Koc H, Ilhan O, Okan H, Konuk N, Uysal A, Beksac M. (1998). Incidence of tuberculosis after bone marrow transplantation in a single center from Turkey. *Haematologia (Budap).* 29: 59–62.
- Askoy DY, Turker A, Altundag MK, Abali H, Durusu M, Erman M, Unar A, Sungur AA, Unal S, Uzun O. (2003). Concomitant Mycobacterium tuberculosis and Aspergillus niger infection in a patient with acute myeloid leukemia. *Chemotherapy.* 49: 264–266.
- Budak–Alpdogan T, Tanguy Y, Kalayoglu–Besisik S, Ratip S, Akan H, Baslar Z, Soysal T, Bayik LA, Koc H. (2000). The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant.* 6: 370–374.
- Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M et al. (2001). Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia—Berlin—Frankfurt—Munster 93. *J Clin Oncol.* 19: 2705–2713.
- Cuellar L, Castaneda CA, Rojas K, Flores C, Dolores–Cerna K, Castillo M, Vicente W. (2015). Clinical features and toxicity of tuberculosis treatment in patients with cancer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 32 (2): 272–277.
- Datta M, Swaminathan S. (2001). Global aspects of tuberculosis in children. *Pediatr Resp Rev.* 2: 91–96.
- David S, Mathews V. (2018). Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res.* 164 (1): S82–S88.
- De Braekeleer E, Douet–Guilbert N, De Braekeleer M. (2014). RARA fusion genes in acute promyelocytic leukemia: a review. *Expert Rev Hematol.* 7 (3): 347–357.
- Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V et al. (1993). Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child.* 69: 430–432.
- Delacourt C, Poveda JD, Chureau C et al. (1995). Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr.* 126: 703–709.
- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. (1999). Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA.* 282 (7): 677–686.
- Fusegawa H, Miyachi H, Ohshima T, Arimori S, Ando Y. (1992). Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in blood diseases. *Rinsho Ketsueki.* 33: 418–422.
- Gomez–Pastrana D, Torronteras R, Caro P et al. (1999). Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol.* 28: 344–351.
- Gurnari C, Voso MT, Girardi K, Mastronuzzi A, Strocchio L. (2021). Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Model of Precision Medicine and Chemotherapy–Free Therapy. *Int J Mol Sci.* 22 (2): 642.
- Horsburgh CR Jr. (2004). Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 350 (20): 2.
- Iuldasheva NE, Karachunskii MA, Pivnik AV. (2004). Clinical picture of tuberculosis with concomitant hemoblastoses. *Ter Arkh.* 76: 49–51.
- Iuldashiva NE, Karachunskii MA, Pivnik AV. (2002). Various approaches to tuberculosis diagnosis in patients with hemoblastosis. *Ter Arkh.* 74: 35–38.
- Jagarlamundi R, Kumar L, Kochupillai V et al. (2000). Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol.* 17: 111–116.
- Karnak D, Kayacan O, Beder S. (2002). Reactivation of pulmonary tuberculosis in malignancy. *Tumori.* 88: 251–254.
- Kindler T, Schindel C, Brass U, Fischer T. (2001). Fatal sepsis due to mycobacterium tuberculosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 27: 217–218.
- Klossek A, Dannenberg C, Feuerhahn MR, Korholz D. (2004). Pulmonary tuberculosis in a child receiving intensive chemotherapy for acute myeloblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 26 (1): 64–67.
- Lancioni C, LaBeaud AD, Esper F, Abughali N, Auletta J. (2009). Pulmonary tuberculosis presenting as fever without source in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 53 (7): 1318–1320.
- Lee DG, Choi JH, Kim YJ, Lee S, Min CK, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. (2001). Hepatosplenic tuberculosis mimicking disseminated candidiasis in patients with acute leukemia. *Int J Hematol.* 73: 119–121.
- Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD. (1997). Tuberculosis in cancer patients: an update. *J Thorac Imaging.* 12: 41–46.
- Maeda T, Kusumi E, Kami M, Kawabata M, Le Pavoux A, Hara S, Chizuka A, Murashige N, Tanimoto TE, Matsumara T, Yuji K, Yuji K, Wake A, Miyakoshi S, Morinaga S, Taniguchi S, Tokyo Stem Cell Transplant (SCT)

- Consortium. (2005). Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for patients with hematological diseases. *Bone Marrow Transplant*. 35: 310–321.
30. Mattson JC. (2000). Acute promyelocytic leukemia. From morphology to molecular lesions. *Clin Lab Med*. 20 (1): 83–103.
31. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. (2010). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection. United States. *MMWR Recomm Rep*. 59 (5): 1–25.
32. Menon BS, Maziah W, Aiyar S, Zainul F, Shuaib I, Noh L. (2001). Disseminated tuberculosis in acute leukemia. *Pediatr Int*. 43 (2): 161–163.
33. Ministry of Health of Ukraine. (2020). On approval of health standards for tuberculosis. Order of the Ministry of Health of Ukraine of February 25, 2020 № 530. [МОЗ України. (2020). Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі. Наказ МОЗ України від 25 лютого 2020 р. № 530]. URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/us_er90/Nakaz_MOZ_vid_25.02.2020_530_Standarty_medopomogy_pry_TB.pdf.
34. Mishra P, Kumar R, Mahapatra M, Sharma S, Dixit A, Chatterjee T et al. (2006). Tuberculosis in acute leukemia: a clinico-hematological profile. *Hematology*. 11 (5): 335–340.
35. Misonou J, Kikuchi Y, Aizawa M, Fukuhara T, Hirano T, Kobayashi M, Morioka M, Takemori N, Sakurada K, Miyazaki T. (1987). An autopsy case of severe miliary tuberculosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Gan No Rinsho*. 33: 703–713.
36. Neu N, Saiman L, San Gabriel P et al. (1999). Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Pediatr Infect Dis J*. 18: 122–126.
37. Orfali N, O'Donovan TR, Cahill MR, Benjamin D, Nanus DM, McKenna SL, Gudas LJ, Mongan NP. (2020). All-trans retinoic acid (ATRA)-induced TFEB expression is required for myeloid differentiation in acute promyelocytic leukemia (APL). *Eur J Haematol*. 104 (3): 236–250.
38. Pierre C, Olivier C, Lecossier D et al. (1993). Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacteria DNA. *Am Rev Respir Dis*. 147: 420–424.
39. Pomputius WF 3rd, Rost J, Dennehy PH et al. (1997). Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 16: 222–226.
40. Ravandi F, Stone R. (2017). Acute Promyelocytic Leukemia: A Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 17 (9): 543–544.
41. Sahn SA, Lakshminarayan S. (1976). Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Br J Dis Chest*. 70: 195–205.
42. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, Dundar IH. (2004). Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *J Infect*. 48: 81–85.
43. Stefan DC, Kruijs AL, Schaaf HS, Wessels G. (2008). Tuberculosis in oncology patients. *Ann Trop Paediatr*. 28 (2): 111–116.
44. Su WJ, Huang CY, Huang CY et al. (2001). Utility of PCR assays for rapid diagnosis of BCG infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 5: 380–384.
45. Teleman MD, Chee CB, Earnest A et al. (2002). Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis*. 6: 699–705.
46. Valerio G, Bracciale P, Manisco V, Quitadamo M, Legari G, Bellanova S. (2003). Long-term tolerance and effectiveness of moxifloxacin therapy for tuberculosis: preliminary results. *J Chemother*. 15: 66–70.
47. Waecker NJ, Stefanova R, Cave MD et al. (2000). Nosocomial transmission of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin to children receiving cancer therapy and to their health care providers. *Clin Infect Dis*. 30: 356–362.
48. Weiser MA, O'Brien S, Escalante C et al. (1999). Tuberculosis meningitis in a patient with acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 33: 187–192.
49. Yee D, Valiquette C, Pelletier M et al. (2003). Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 167: 1472–1477.
50. Zhang J, Handorf C. (2004). Miliary tuberculosis presenting as acute respiratory distress syndrome, septic shock, DIC and multiorgan failure. *Tenn Med*. 97: 164–166.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>. Scopus ID: 23027201900; Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020.

Лецц Юлія Олегівна — к.мед.н., дитячий фтизіатр, дитячий пульмонолог амбулаторно-поліклінічного відділення КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Зелена, 477. <https://orcid.org/0000-0003-4418-3008>.

Мелько Ірина Петрівна — лікар-радіолог відділення променевої діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Центр медичних інновацій «NOVO» Адреса: м. Львів, вул. Пилипа Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9849>.

Цимбалюк Ірина Петрівна — к.мед.н., позаштатний спеціаліст Департаменту ОЗ ЛОДА з дитячої гематології, зав. відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії, лікар-гематолог дитячий КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-3752-2630>.

Романишин Богдан Святославович — лікар-хірург дитячий, зав. відділення хірургії та відділення консультативної поліклініки КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9408-0926>.

Лига Ольга Володимирівна — лікар-пульмонолог дитячий відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент кафедри педіатрії № 2 НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-4945-6992>.

Стаття надійшла до редакції 18.08.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

УДК 616.34/35002053.3/5

О.М. Охотнікова¹, А.А. Романчук¹, О.М. Грищенко²

Хронічна кропив'янка і запальні захворювання кишечника — чи варто шукати далі?

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 55-60. doi 10.15574/SP.2021.118.55

For citation: Okhotnikova OM, Romanchuk AA, Grishchenko OM. (2021). Chronic urticaria and inflammatory bowel disease — is it worth looking further? Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 55-60. doi 10.15574/SP.2021.118.55.

Хронічна кропив'янка є поширеною хворобою, що може зрідка зустрічатися при запальних захворюваннях кишечника. Цей випадок привертає увагу до спільного патогенезу між аутоімунними та аутозапальними захворюваннями та необхідності ретельної диференційної діагностики і подальших досліджень, що можуть значно вплинути на вибір тактики лікування.

Клінічний випадок. Дівчинка, 9 років, з хронічною кропив'янкою від народження і періодичними епізодами лихоманки й кон'юнктивіту обстежена в педіатричному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». На підставі негативних результатів визначення сироваткового рівня імуноглобулінів А до гліадину та ендомізію виключено целіацію, а також за допомогою сучасних методів алергодіагностики (шкірні прік-тести, холодова проба, молекулярна алергодіагностика, елімінаційна дієтодіагностика) виключено вплив різноманітних алергенів. У дівчинки виявлено хронічну ідіопатичну кропив'янку із запальним захворюванням кишечника з призначенням пробного лікування кетатифеном, біластином і месалазином. Через скарги на періодичний висип та лихоманку на тлі зазначеної терапії повторно проаналізовано анамнез хвороби і відправлено матеріал на генетичне секвенування, яке дало змогу змінити діагноз на аутозапальне захворювання і призначено терапію — щоденне введення анакінри. Відтоді в дитини більше не було періодичної фебрильної лихоманки або кропив'янки, а рівень маркерів запалення нормалізувався.

Висновки. Цей клінічний приклад цікавий складним діагностичним пошуком, коли поєднувалася хронічна кропив'янка і запальні захворювання кишечника без ефекту на терапію, що примусило переглянути діагноз, який виявився ще більш рідкісним і був остаточно підтверджений методом секвенування геному — аутозапальне захворювання — кропірін-асоційований періодичний синдром. Але незважаючи на те, що діагноз став іншим, цікаво, що на тлі застосування месалазину стан дівчинки все ж трохи поліпшився: рідше турбували уртикарний висип і лихоманка на фоні висипу. Це може свідчити про деякі спільні патогенетичні особливості перебігу запалення в кишечнику і хронічної ідіопатичної кропив'янки, що має безперечний науковий і практичний інтерес.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кропив'янка, запальні захворювання кишечника, аутозапальні хвороби, кропірін-асоційований періодичний синдром, інтерлейкін-1, біопрепарати, анакінра.

Chronic urticaria and inflammatory bowel disease — is it worth looking further?

O.M. Okhotnikova¹, A.A. Romanchuk¹, O.M. Grishchenko²¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Chronic urticaria is a common disease that also occurs against the background of inflammatory bowel disease. This case draws attention to the common pathophysiology between autoimmune and autoinflammatory diseases and the need for careful differential diagnosis and further research, which can significantly influence the choice of treatment tactics.

Clinical case. An 9-year-old girl with chronic urticaria from birth and recurrent episodes of fever and conjunctivitis was examined at the pediatric ward of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT». On the basis of negative results of determination of serum level of immunoglobulins A to gliadin and endomysia celiac disease is excluded, and also by means of modern methods of allergodiagnosics (skin prick-tests, cold test, molecular allergodiagnosics, elimination dieto-diagnosics) influence of various is excluded. The girl was diagnosed with chronic idiopathic urticaria with inflammatory bowel disease with trial treatment with ketatifen, bilastine and mesalazine. Due to complaints of recurrent rashes and fever on the background of this therapy, the anamnesis of the disease was re-analyzed and the material was sent for genetic sequencing, which allowed to change the diagnosis to auto-inflammatory disease and prescribed therapy — daily administration of anakinra. Since then, she no longer has recurrent febrile fever or urticaria, and the level of markers of inflammation has returned to normal.

Conclusions. This clinical example is interesting for a complex diagnostic search, when a combination of chronic urticaria and inflammatory bowel disease was observed without effect on therapy, which forced to reconsider the diagnosis, which turned out to be even rarer and was finally confirmed by genome sequencing. But despite the fact that the diagnosis was different, it is interesting that on the background of taking mesalazine the girl's condition still improved slightly: became less likely to bother urticarial rash and fever on the background of the rash, which may indicate some common pathogenetic features of inflammation in intestines and chronic idiopathic urticaria, which has an indisputable scientific and practical interest.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: urticaria, inflammatory bowel disease, autoinflammatory diseases, interleukin-1, Biologics, anakinra.

Хроническая крапивница и воспалительные болезни кишечника — нужно ли искать дальше?

Е.М. Охотникова¹, А.А. Романчук¹, О.М. Грищенко²¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Хроническая крапивница — распространенная болезнь, редко развивающаяся при воспалительных заболеваниях кишечника. Данный случай привлекает внимание к общим звеньям патогенеза различных по этиологии процессов — аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний и необходимости тщательной дифференциальной диагностики с генетическими исследованиями, которые могут значительно повлиять на выбор тактики лечения.

Клинический случай. Девочка, 9 лет, страдающая хронической крапивницей с рождения и периодическими эпизодами лихорадки и конъюнктивита, в дальнейшем была обследована в педиатрическом отделении Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ». На основании негативных

результатов сывороточного уровня иммуноглобулинов А к глютину и эндомицину исключена целиакия. Благодаря применению современных методов аллергодиагностики (кожные прик-тесты, молекулярная аллергодиагностика, холодовая проба, элиминационная диетодиагностика) исключено влияние аллергенов. С учетом сочетания хронической идиопатической крапивницы и воспалительного заболевания кишечника назначено пробное лечение кетати- феном, биластином и месалазином. В связи с отсутствием эффекта данной терапии повторно проанализирован анамнез болезни, что позволило заподоз- рить аутовоспалительный процесс и провести генетическое исследование (секвенирование), которое подтвердило диагноз варианта аутовоспалительной болезни — криопирин-ассоциированного периодического синдрома — и изменило терапию — ежедневное введение анакинры. С тех пор у девочки боль- ше не было периодической фебрильной лихорадки или крапивницы, а уровни маркеров воспаления нормализовались.

Выводы. Данный клинический случай интересен сложным диагностическим поиском в связи с редкостным сочетанием хронической крапивницы и воспа- лительного заболевания кишечника, что сопровождалось низким эффектом терапии Н1-блокаторами гистамина и месалазина и заставило пересмотреть диагноз. С помощью метода секвенирования генома окончательно установлен диагноз крипирин-ассоциированного периодического синдрома. Тем не менее, интересен тот факт, что на фоне приема месалазина состояние девочки все же немного улучшилось: стали реже беспокоить эпизоды крапивницы и лихорадки, что, возможно, обусловлено некоторыми общими механизмами воспалительного процесса в кишечнике и коже, что представляет несомнен- ный научный и практический интерес.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: крапивница, воспалительные заболевания кишечника, аутовоспалительные болезни, крипирин-ассоциированный синдроминтерлей- кин-1, биопрепараты, анакинра.

Вступ

Кропив'янка (від лат. *urtica* — кропива) — Кзагальна назва групи захворювань, основним клінічним симптомом яких є транзи- торні сверблячі пухирі різного розміру від кіль- кох міліметрів до 10 і більше сантиметрів, що чітко контуровані та здіймаються над поверхню шкіри. Елементи висипу можуть поширюватися на всю поверхню тіла. Важли- вими властивостями пухиря, що мають діагно- стичне значення, є його швидка, іноді миттєва, поява, короткочасність існування (до 24 год) і зворотність без залишкових проявів [18]. Кро- пив'янка може виникати окремо (приблизно у 40% хворих) або в поєднанні з ангіоневротич- ним набряком (приблизно у 50% дітей) [18]. Ангіонабряк (гострий ангіонабряк, набряк Квінке) вважають одним із варіантів кро- пив'янки, при якому набряк поширюється на глибші шари дерми або підшкірну основу. Він характеризується набряком (інколи рецидив- ним) окремих ділянок шкіри і слизових оболо- нок, що гостро виникає і спонтанно зникає [2,18]. Його поділяють на спадковий, набутий, пов'язаний з алергічними реакціями та ідіо- патичний. Дегрануляція і вивільнення гістаміну опасистими клітинами (мастоцитами) та базо- філами призводить до еритеми й набряку, які характерні для кропив'янки та ангіоневротич- ного набряку.

Результати досліджень [2,18] показали, що в механізмах розвитку кропив'янки та ангіоне- вротичного набряку значне місце посідають аутоімунні процеси. Ці стани пов'язані з інши- ми аутоімунними захворюваннями, такими як аутоімунне захворювання щитоподібної залози і целиакія [2,18]. Хронічна кропив'янка та ангіоневротичний набряк можуть зумовлю- ватися реакціями на їжу, ліки, антигени довлі-

ля та інфекцію *Helicobacter pylori*, але етіологія для більшості хворих залишається невідомою. Однак навіть для цих ідіопатичних форм хро- нічної кропив'янки вважається, що основний механізм — це аутоімунні процеси [12,18,20].

До 30–50% хворих на хронічну кропив'янку мають аутоантитіла до α -ланцюга рецептора високої спорідненості до IgE (Fc ϵ R1a). Вважа- ється, що ці аутоантитіла зшивають рецептори IgE, тому активують інфільтруючі базофіли та мастоцити шкіри, що і призводить до вивіль- нення гістаміну [12,18,20].

Крім того, інші циркулюючі медіатори можуть відігравати роль в активації мастоци- тів, а дослідження вивільнення гістаміну пока- зали збільшення прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-12p70, TNF- α , IL-6, IL-10 та IL-17, при хронічній ідіопатичній кро- пив'янці [6,10].

Запальні захворювання кишечника, до яких належить хвороба Крона і виразковий коліт, — рецидивні хвороби, при яких спостерігається хронічне аутоімунне запалення різних відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Хвороба Крона є захворюванням з аутоімунною і, за деякими даними, аутозапальною участю; є дані про зміну середовища цитокінів, що приз- водить до запалення слизової оболонки. Хоча точний механізм хвороби Крона й досі остато- чно не визначений, останні дослідження показа- ли, що продукція Т-клітин певними цитокіна- ми відіграє значну роль у патогенезі хвороби Крона [1,3,11,19,21].

Ретельний огляд літератури виявив дуже мало повідомлень про випадки кропив'янки або ангіоневротичного набряку, пов'язані із запальними захворюваннями кишечника. Сюди входять випадки спадкового ангіоневро- тичного набряку, асоційованого з хворобою

Крона [7,8], ангіоневротичний набряк тонкої кишки, що маскується під хворобу Крона [4,13], і окремих випадок хронічної кропив'янки без ангіоневротичного набряку в пацієнта, в якого згодом діагностували хворобу Крона [14]. Були також повідомлення про випадки хронічної кропив'янки і виразкового коліту [16]. А також відомий випадок хронічної ідіопатичної кропив'янки з ангіоневротичним набряком, що супроводжувався хворобою Крона, який успішно вилікували засобами проти тумор-некротичного фактора TNF- α [9].

Однією з можливих загальних проблем у патогенезі хронічної ідіопатичної кропив'янки та хвороби Крона є порушення рівня цитокінів, зокрема, IL-17 та TNF- α . IL-17. Це цитокіни, отримані з Т-клітин, які стимулюють різні клітини щодо секреції цитокінів і хемокинів, тому відіграють важливу роль у багатьох аутоімунних захворюваннях [1]. Th17 CD4+ Т-клітини продукують окремий набір цитокінів (IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22 та IL-26), які посилюють імунний захист. IL-17A відіграє роль у розширенні та рекрутингу вроджених імунних клітин (нейтрофілів) і взаємодіє з лігандами, подібними до давальницьких рецепторів, IL-1 β та TNF- α для посилення запальних реакцій. IL-17F індукує секрецію інших запальних цитокінів, таких як IL-6, IL-8 та LIF (лейкеміїєнгібівний фактор). Показано, що кількість позитивних клітин IL-17A збільшується в запаленій слизовій оболонці хворих на запальні захворювання кишечника [11], а експресія мРНК IL-17F підвищується у слизовій оболонці осіб із хворобою Крона [3].

Періодичний синдром, асоційований з кріопірином (CAPS) — це спектр аутозапальних захворювань, обумовлений аутосомнодомінантними мутаціями в гені NLRP3, що призводить до надмірної секреції IL-1. CAPS характеризується системним та органним запаленням, що має ризик непоправних пошкоджень, у тому числі сенсоневральну втрату слуху, ниркову недостатність, гідроцефалію та деформацію скелета [23].

Для діагностики CAPS I. Туїту та I. Аксентієвич запропонували три передумови генетичного тестування: I) докази системного запалення (підвищення С-реактивного білка — СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та амлоїд сироватки А (SAA)); II) імовірне моногенне захворювання; III) правдоподібний причинний ген-кандидат. Хвороби з багатофакторною спадковістю мають численні фактори, у тому

числі фактори навколишнього середовища, чинять накопичувальний вплив на хворобу. Тому генетичне тестування не може визначити багатофакторних захворювань. У більшості випадків аутозапальні хвороби мають сильний генетичний фон із мутаціями окремих генів. Однак вони можуть мати полігенне або багатофакторне походження з впливом навколишнього середовища на модуляцію фенотипу [22].

Нижченаведений випадок привертає увагу до спільних механізмів патогенезу аутоімунних і аутозапальних захворювань та необхідності ретельної диференційної діагностики й подальших досліджень, що можуть призвести до зміни діагнозу і значно вплинути на вибір тактики лікування.

Клінічний випадок

Дівчинка, віком 9 років, госпіталізована до педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» зі скаргами на уртикарний висип на шкірі тіла й обличчя, періодичний біль у колінних суглобах, підвищення температури тіла до 39°C, часті епізоди почервоніння очей. За результатами збору анамнезу відмічено поліпшення стану і зменшення періодичності висипу та лихоманки влітку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Дівчинка народилася від III вагітності, II пологів на 39-му тижні (II вагітність закінчилася викиднем на 2-місячному терміні). Маса тіла при народженні — 2850 г, довжина — 49 см. У першу добу після народження з'явився уртикарний висип по всьому тілі. На першому році життя — функціональні розлади кишечника, atopічний дерматит.

У віці 1 рік — гострий пієлонефрит із дизурією (дилатація сечоводу) з частими загостреннями. Пізніше урологами встановлено діагноз «Двобічний гідронефроз». З 6 років епізоди висипу перебігали з лихоманкою тривалістю 3–5 днів із різною періодичністю, артралгіями і двобічним кон'юнктивітом і частими ознаками запалення в периферичній крові: лейкоцитоз, прискорена ШОЕ. У зв'язку з чим проведено стаціонарне лікування у травматологічному відділенні з приводу артралгії лівого кульшового суглоба, неясного генезу. Дитині призначено H₁-антигістамінні препарати, але вони не дали будь-якого ефекту. У 8 років дівчинку оглянуто дитячим кардіологом, який

виявив тахікардію і призначив аденозин у дозі 0,01 мг. У 8,5 року дитині проведено спостереження в інфекційній лікарні з приводу вітряної віспи середньої тяжкості, реактивного гепатиту, ентеробіозу, рецидивної кропив'янки. Загрозлива щодо системного захворювання сполучної тканини, не уточненого.

У 9 років дівчинку вперше обстежено в педіатричному відділенні НДСЛ «ОХМАТДИТ». На момент госпіталізації виявлено лихоманку до 39°C, на шкірі — еритематозний плямистий висип із нерівними краями по всьому тілі, склерит обох очей, артрит колінних суглобів.

Дитині проведено повне клініко-лабораторне обстеження. За результатами лабораторних досліджень виявлено лейкоцитоз з нейтрофільозом, прискорення ШОЕ, підвищення СРБ, диспротеїнемію з підвищенням гамма-фракції, підвищення IgG і IgE. Фекальний кальпротектин — 751,4 мкг/г (нормальні значення — до 50 мкг/г). Проведено обстеження, результати якого такі:

Антитіла до гліадину (дезаміновані пептиди) IgA — 9,0 одиниць/мл — сумнівний.

Антитіла до гліадину (дезаміновані пептиди) IgG — 0,6 одиниць/мл — негативний.

Антитіла до ендомізію IgA — 10 одиниць/мл — негативний.

Антитіла до ендомізію IgG — 10 одиниць/мл — негативний.

Фіброезофагогастроуденоскопія (ФЕГДС) та ілеоколоноскопія — візуально слизова оболонка інтактна. Біопсія — ознаки неспецифічного запалення у всіх відділах ШКТ.

Консультована дитячим алергологом, к.мед.н., доцентом кафедри педіатрії № 1: проведено проби і виключено вплив харчових алергенів та алергенів навколишнього середовища.

Усі клінічні прояви зникли через 2 дні перебування в лікарні.

Діагноз при виписці: «Хронічна ідіопатична кропив'янка. Запальне захворювання кишечника, неklasифіковане». Призначено лікування: елімінаційна дієта з виключенням білків коров'ячого молока і глютен-вмісних продуктів на 3 місяці, біластин — 10 мг 1 раз на добу протягом 1 місяця, кетотифен — 1 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців, месалазин — 50 мг/кг 1 раз на добу тривало.

Повторна госпіталізація через 7 місяців: елімінаційна дієта, біластин і кетотифен ефекту не мали, на тлі лікування месалазином стан дити-

ни трохи поліпшився — уртикарний висип став рідшим, але не зник повністю, знизилася частота лихоманки на тлі висипу. Дитина пройшла додаткове лабораторне й інструментальне обстеження.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини: калікоз лівої нирки.

УЗД щитоподібної залози: залоза розміщена типово з чітким рівним контуром, середньої ехогенності з одиничним гіпоехогенним, чітко відмежованим вузлом 1,5x1x3 мм. Об'єм залози — нормальний.

Ехо-КГ: Порожнини, стінки серця — у нормі. Фаза викиду лівого шлуночка — 64% — скоротливість міокарда хороша. На клапані легеневої артерії — фізіологічний зворотний тік. Кровотік черевної аорти — пульсуючий. Додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка.

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $25,6 \times 10^9$ /л, лімфоцити — 14%, сегментоядерні нейтрофіли — 74%, паличкоядерні нейтрофіли — 8%, тромбоцити — 431×10^9 /л, еритроцити — $5,07 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 129 г/л, гематокрит — 0,395, ШОЕ — 31 мм/год.

Імунологічне дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові: на тлі лімфоцитозу збільшені всі основні субпопуляції лімфоцитів — без порушення співвідношення CD4+/CD8+. Значно збільшений вміст натуральних кілерів ($0,7 \times 10^9$ /л).

Протеїнограма: Albumin — 54,2% <, Alpha — 13,4% >, Alpha2 — 11,9%, Beta — 11,2%, Gamma — 19,3% >.

Рівень імуноглобулінів: IgA — 2,31 г/л > (при віковій нормі 0,53–2,04), IgM — 1,33 г/л (0,31–1,79), IgG — 16,90 г/л > (при віковій нормі 6,98–15,60).

Прокальцитонін — 0,037 нг/мл, СРБ — 37,9 мг/л, SAA — 149 мг/л (норма — до 10).

Аудіограма (02.07.2020): двобічне симетричне ураження звукосприймального і провідного апарату.

У зв'язку з відсутністю достатнього ефекту від стандартної терапії, наявності високих запальних маркерів, збільшення в 15 раз амілоїдного білка А, даних аудіограми запідозрено аутозапальне захворювання і запрошено на консультацію дитячого імунолога, професора, д.мед.н, завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика Волоху А.П., за сприяння якої матеріал спрямовано на генетичне секвенування.

Через 2 місяці після аналізу генів повторне стаціонарне лікування в педіатричному відділен-



Рис. Порівняльна картина уртикарного поширеного висипу на нижніх кінцівках та спині та її зникнення на тлі введення анакінри

ні НДСЛ «ОХМАТДИТ». Діагноз: «Аутозапальне захворювання: кріопірин-асоційований періодичний синдром (CAPS), мутація NLPR3-гена. Двобічна сенсоневральна прихлугуватість».

Консультована повторно імунологом Ю.С. Степановським, який призначив біологічну терапію — антагоніст рецептора ІЛ-1 кінрет (анакінра): 1 ін'єкція підшкірно щодня довічно. За можливості і наявності препарату можна перейти на іларіс (канакінумаб) 1 раз на 8 тижнів підшкірно, що більш зручно для пацієнта. Після 1-ї ін'єкції стан дитини миттєво поліпшився: зникли висип і лихоманка. На фото (рис.) — результат лікування відразу після введення анакінри (фото надані зі згоди пацієнтки і батьків).

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $10,2 \times 10^9$ /л, лімфоцити — 61%, сегментоядерні нейтрофіли — 22%, паличкоядерні нейтрофіли — 1%, еозинофіли — 7%, тромбоцити — 539×10^9 /л, еритроцити — $5,26 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 117 г/л, гематокрит — 36,7%, ШОЕ — 14 мм/год. Загальний білок — 79 г/л, СРБ — 7,2 мг/л.

На цей момент дитина отримує постійну терапію анакінрою і веде нормальний спосіб життя, з часу введення першої ін'єкції прояви захворювання більше не турбують.

Обговорення

Хоча існують чіткі відмінності між аутозапальними та аутоімунними захворюваннями, але такі патології мають багато спільного. При обох групах хвороб основні патологічні процеси спрямовані проти власного організму. Вони системні, включають опорно-руховий апарат, обидва включають моногенні та полігенні захворювання. Вроджена імунна система відіграє роль в активації адаптаційної імунної системи клітинами, що представляють антиген. Таким чином, вроджена імунна система може

викликати реакцію В- і Т-клітин, а явна або тривала активація вродженого імунітету — призвести до аутоімунних захворювань [17,24,25]. Ще однією важливою ланкою між адаптивним і вродженим імунітетом є ІЛ-1 β . Це одна з основних молекул ефектора, що стимулює запальні процеси, а також діє на клітини-ефектори адаптивної імунної системи, В- і Т-клітини [5]. Подібності та зв'язки між ними викликали дискусію, чи слід розглядати аутозапальні і аутоімунні захворювання як єдину групу хвороб, що складаються з тривожного спектра імунологічних відхилень із запальними синдромами на одному кінці та аутоімунними хворобами — на іншому. У цій моделі континууму імунологічні процеси згруповані за певним спектром із різним ступенем залучення адаптивних і вроджених компонентів імунітету. Вони класифікуються за спектром як аутозапальні захворювання, полігенні аутозапальні стани, хвороби змішаного характеру або полігенні аутоімунні стани та аутоімунні хвороби [15].

Висновки

Наведений випадок цікавий складним діагностичним пошуком, оскільки навіть при відомих рідкісних випадках поєднання хронічної кропив'янки і запальних захворювань кишечника довелося шукати інший, новий, ще більш рідкісний діагноз, підтверджений методом секвенування геному. Але незважаючи на це, цікаво, що на тлі терапії месалазину стан дівчинки дещо поліпшився — рідше турбували уртикарний висип і лихоманка на тлі висипу, це може свідчити про деякі спільні механізми запалення в кишечнику і при хронічній ідіопатичній кропив'янці, тому викликає науковий інтерес і потребує подальших досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Andoh A, Yagi Y, Shioya M, Nishida A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. (2008). Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 14: 5154–5161.
- Banerji A, Sheffer AL. (2009). The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 30: 11–16.
- Bene L, Falus A, Baffy N, Fulop AK. (2011). Cellular and molecular mechanisms in the two major forms of inflammatory bowel disease. *PatholOncolRes.* 17: 463–472.
- Burak KW, May GR. (2000). C1 inhibitor deficiency and angioedema of the small intestine masquerading as Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 14: 349–451.
- Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L. (2012). Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun. Rev.* 12: 22–30.
- Dos Santos JC, Azor MH, Nojima VY, Lourenco FD, Prearo E, Maruta CW, Rivitti EA, da Silva Duarte AJ, Sato MN. (2008). Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *Int Immunopharmacol.* 8: 1433–1440.
- Farkas H, Gyenyey L, Nemesanszky E, Kaldi G, Kukan F, Masszi I, Soos J, Bely M, Farkas E, Fust G et al. (1999). Coincidence of hereditary angioedema (HAE) with Crohn's disease. *Immunol Invest.* 28: 43–53.
- Freeman HJ. (2000). Hereditary angioneurotic edema and familial Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 14: 337–339.
- Habal F, Huang V. (2012). Angioedema associated with Crohn's disease: Response to biologics. *World J Gastroenterol.* 18 (34): 4787–4790.
- Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. (1999). Upregulation of TNF- α and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 103: 307–314.
- Hovhannisyanyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L. (2011). Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 140: 957–965.
- Kaplan AP, Greaves M. (2009). Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 39: 777–787.
- Malcolm A, Prather CM. (1999). Intestinal angioedema mimicking Crohn's disease. *Med J Aust.* 171: 418–420.
- Mansueto P, Carroccio A, Corsale S, Di Lorenzo G, Di Prima L, Pirrone G, Florena AM, Di Fede G. (2009). Chronic urticaria as a presenting symptom of Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* Epub ahead of print.
- McGonagle D, MF. (2006). McDermott. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 3: 297.
- Naimeh LG, Muller BA. (2001). Chronic urticaria in a 17-year-old patient with a past history of bowel disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 86: 511–516.
- Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. (2017). Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med.* 15: 36.
- Okhotnikova OM, Mellina KV. (2015). Кропив'янка та ангіонабряк у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 1 (80): 5–15.
- [Okhotnikova OM, Mellina KV. (2015). Кропив'янка та ангіонабряк у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 1 (80): 5–15].
- Peyrin—Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. (2008). Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet.* 372: 67–81.
- Philpott H, Kette F, Hissaria P, Gillis D, Smith W. (2008). Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Intern Med J.* 38: 852–857.
- Strober W, Fuss IJ. (2011). Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 140: 1756–1767.
- Touitou I, Aksentijevich I. (2019). Genetic approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases, in: Hashkes P.J., Laxer R.M., Simon A. *Textb. Autoinflammation.* Springer International Publishing. Cham: 225–237.
- Twilt M, Benseler SM. (2019). Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS). In: Efthimiou P. *Auto-Inflammatory Syndromes.* Springer, Cham.
- Waldner H. (2009). The role of innate immune responses in autoimmune disease development. *Autoimmun. Rev.* 8: 400–404.
- Wang L, Wang FS, ME. (2015). Gershwin. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 278: 369–395.

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

Романчук Анастасія Анатоліївна — аспірант каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <https://orcid.org/0000-0003-1209-8562>.

Грищенко Оксана Миколаївна — зав. педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 09.07.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

УДК 616.24-008:616.988.7-053.2-085:615.28

I.I. Андрікевич

Гострі респіраторні інфекції в дітей: сучасні тенденції противірусної терапії

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 61-66. doi 10.15574/SP.2021.118.61

For citation: Andrikevych I. (2021). Acute respiratory infections in children: current trends in antiviral therapy. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 61-66. doi 10.15574/SP.2021.118.61**Мета** — вивчити клінічну ефективність препарату Флавовір® у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей раннього віку.**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 60 дітей раннього віку, які отримували амбулаторне лікування на базі центрів первинної медико-санітарної допомоги Вінницької області в період з 2019 до 2021 року. Критеріями залучення дітей до дослідження були ГРВІ та вік від 1 місяця до 3 років; критеріями вилучення — обтяжений преморбідний фон (імунodefіцитні захворювання, вроджені вади розвитку та інші), застосування інших противірусних препаратів, вакцинація від грипу.

Відповідно до поставленої мети, дітей розподілено на дві групи. Першу групу становили 30 дітей з ГРВІ, які отримували препарат Флавовір® (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) у поєднанні із симптоматичною терапією. Другу групу — 30 пацієнтів із ГРВІ, які отримували лише симптоматичну терапію. Розподіл хворих на групи проведено шляхом випадкової вибірки. Групи були репрезентативними за віком, статтю, структурою й тяжкістю захворювання.

Результати. У ході дослідження препарат Флавовір® показав ефективну противірусну дію в лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку. У разі введення Флавовіру® до схеми лікування обстежених пацієнтів відмічалася позитивна динаміка клінічної картини захворювання: інтоксикаційний синдром зникав утричі швидше (I група — тривалість у середньому 3,4±0,2 доби; II група — 10,4±0,6 доби, $p<0,05$), катаральний — приблизно удвічі (I група — тривалість у середньому 4,5±0,4 доби; II група — 9,6±0,7 доби, $p<0,05$); спостерігалось скорочення термінів одужання майже удвічі (I група — у середньому 5,81±0,5 доби, II група — 11,8±0,6 доби, $p<0,05$). Препарат добре переноситься пацієнтами та є безпечним для дітей.**Висновки.** Отримані результати дають змогу рекомендувати Флавовір® у вікових дозах для етіотропної терапії сучасних ГРВІ в дітей раннього віку, враховуючи прямий противірусний ефект препарату.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, лікування, гострі респіраторні вірусні захворювання, Флавовір.

Acute respiratory infections in children: current trends in antiviral therapy

I.I. Andrikevych

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The aim is to study the clinical efficacy of Flavovir® in the treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) in young children.**Materials and methods.** The study included 60 young children who received outpatient treatment at the primary health care centers of the Vinnytsia region in the period from 2019 to 2021. The inclusion criteria for the study were ARVI and age from 1 month to 3 years; exclusion criteria were aggravated pre-morbid background (immunodeficiency diseases, congenital malformations, etc.), the use of other antiviral drugs, influenza vaccination.

According to this aim the children are divided into two groups. The first group consisted of 30 children with ARVI who received Flavovir® (Research and Production Company "Ecopharm" Ltd, Ukraine) in combination with symptomatic therapy. The second group consisted of 30 patients with ARVI who received only symptomatic therapy. The distribution of patients into groups was carried out randomly. The groups were representative for age, sex, structure and severity of disease.

Results. During the study the drug Flavovir® showed an effective antiviral effect in the treatment of acute respiratory viral infections in young children. In case of the introduction of Flavovir® in the treatment regimen of the examined patients, a positive dynamics of clinical disease was noted: the intoxication syndrome disappeared three times faster (Group I — duration on average 3.4±0.2 days; Group II — 10.4±0.6 days, $p<0.05$), catarrhal syndrome disappeared approximately two times faster (group I — duration on average 4.5±0.4 days; II group — 9.6±0.7 days, $p<0.05$); there was a reduction in the recovery time by almost two times (group I — on average 5.81±0.5 days, II group — 11.8±0.6 days, $p<0.05$). The drug is well tolerated by patients and safe for children.**Conclusions.** The results obtained allow to recommend Flavovir® in age-specific doses for the etiotropic therapy of modern acute respiratory viral infections in young children, taking into account the direct antiviral effect of the drug.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the parents of the children was obtained for the research.

The author declares no conflicts of interest.

Key words: children, treatment, acute respiratory viral diseases, Flavovir.

Острые респираторные инфекции у детей: современные тенденции противовирусной терапии

I.I. Андрікевич

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

Цель — изучить клиническую эффективность препарата Флавовір® в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей раннего возраста.**Материалы и методы.** В исследование включены 60 детей раннего возраста, получавших амбулаторное лечение на базе центров первичной медико-санитарной помощи Винницкой области в период с 2019 по 2021 годы. Критериями включения детей в исследование были ОРВИ и возраст от 1 месяца до 3 лет; критериями исключения — отягощенный преморбидный фон (иммунодефицитные заболевания, врожденные пороки развития и др.), применение других противовирусных препаратов, вакцинация от гриппа.

Согласно поставленной цели, дети распределены на две группы. Первую группу составили 30 детей с ОРВИ, получавших препарат Флавовір® (ООО «НПК «Экофарм», Украина) в сочетании с симптоматической терапией. Вторую группу — 30 пациентов с ОРВИ, получавших только симптоматическую терапию. Распределение больных на группы проведено путем случайной выборки. Группы были репрезентативными по возрасту, полу, структуре и тяжести заболевания.

Результаты. В ходе исследования препарат Флавовир® показал эффективное противовирусное действие в лечении ОРВИ у детей раннего возраста. В случае введения Флавовира® в схему лечения обследованных пациентов отмечалась положительная динамика клинической картины заболевания: интоксикационный синдром исчезал в три раза быстрее (I группа — продолжительность в среднем $3,4 \pm 0,2$ суток; II группа — $10,4 \pm 0,6$ суток, $p < 0,05$), катаральный — примерно в два раза (I группа — продолжительность в среднем $4,5 \pm 0,4$ суток; II группа — $9,6 \pm 0,7$ суток, $p < 0,05$); наблюдалось сокращение сроков выздоровления почти в два раза (I группа — в среднем $5,81 \pm 0,5$ суток, II группа — $11,8 \pm 0,6$ суток, $p < 0,05$). Препарат хорошо переносится пациентами и безопасен для детей.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать Флавовир® в возрастных дозах для этиотропной терапии современных ОРВИ у детей раннего возраста, учитывая прямой противовирусный эффект препарата.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, лечение, острые респираторные вирусные заболевания, Флавовир.

Вступ

На сьогодні актуальність питання лікування і профілактики гострих респираторних інфекцій (ГРІ) у дітей залишається незаперечною в практиці сімейного лікаря та педіатра [2,12]. ГРІ у дітей є найчастішою причиною виклику лікаря додому або звернення по амбулаторну допомогу.

В Україні щорічно на ГРІ хворіє 10–14 млн осіб, що становить 25–30% загальної та близько 75–90% інфекційної захворюваності [6]. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) зазначають, що ця найпоширеніша в людській популяції група захворювань останніми роками має постійну тенденцію до збільшення. Соціальні причини, пов'язані з глобальним процесом постійного зростання урбанізації, тісніші контакти людей практично в будь-якій точці світу та посилення міжконтинентальних міграційних процесів сприятимуть подальшому поширенню ГРІ.

Гострі респираторні інфекції — найпоширеніші інфекційні захворювання, що уражують усі вікові групи населення, проте переважає дитячий контингент. В етіологічній структурі ГРІ найбільша частка належить вірусам (70–75%) [2,4]. На сьогодні відома значна кількість збудників гострих респираторних вірусних інфекцій (ГРВІ), які переважно належать до 9 різних груп вірусів — грип, парагрип, аденовірус, респираторно-синцитіальний вірус, пікорна-, корона-, рео-, ентеро- та герпесвіруси. Тоді як 16–23% випадків ГРІ спричинені бактеріями (*Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *H. influenzae* типу b, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus spp.*, грамнегативні коки та інші), близько 1% представлені внутрішньоклітинними збудниками (*M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*, *Chl. trachomatis* та інші), грибами (роду *Candida* та *Aspergillus*), найпростішими (*Pn. carini*, *Pn. jiroveci*) та їх асоціаціями. За епідеміологічними даними, серед інфекційних патологій у дітей 90% випадків належить ГРВІ [2,7].

За даними ВООЗ, у середньому в кожній дитині протягом року відмічається 6–8 епізодів ГРВІ. Високий рівень поширеності ГРВІ обумовлений різноманітністю збудників та високою контагіозністю [1,2,4,6].

Гострі респираторні вірусні інфекції в дітей шкільного віку зазвичай перебігають у легкій формі, а в дітей раннього віку можуть приводити до таких ускладнень, як отит, синусит, бронхіт, пневмонія. На сьогодні виділено ряд факторів ризику розвитку частих ГРВІ у дітей. Одним із таких факторів є особливості розвитку імунної системи дітей раннього віку, так званий «пізній старт». Відомо, що ранній вік є одним із критичних у житті дитини. Це пов'язано зі зменшенням материнських антитіл, які дитина отримала в період внутрішньоутробного розвитку. Важливим фактором ризику розвитку частих ГРВІ в дітей є анатомо-фізіологічні особливості, що роблять дітей більш сприйнятливими до інфекції. Найбільш значущими є вузькість дихальних шляхів, схильність слизової оболонки до набряку, підвищеного утворення секрету. Сприятливим підґрунтям розвитку ГРВІ в дітей є вплив факторів навколишнього середовища (характер вигодовування, рання соціалізація — ранній початок відвідування дитячих дошкільних закладів, пасивне куріння, кліматичні умови тощо) [2,4].

Гострі респираторні вірусні інфекції в дітей подібні за епідеміологічними характеристиками, патогенетичними механізмами розвитку й клінічними проявами. Слизові оболонки верхніх дихальних шляхів (ніс, глотка, гортань, трахея) є «вхідними воротами» для збудників ГРВІ, де відбувається активна реплікація вірусів. Початкове потрапляння вірусів до клітин епітелію призводить до розвитку місцевої запальної реакції та клінічних проявів катарального синдрому (закладеність носа, нежить, сльозотеча, кашель, біль у горлі). У подальшому спостерігається поширення продуктів клітинного розпаду в кровеносне русло, викли-

каючи системні токсичні прояви, зокрема, розвиток інтоксикаційного синдрому (підвищення температури тіла, погіршення апетиту або відмова від їжі, підвищена втомлюваність, слабкість дитини, порушення сну). І наявність вірусу в організмі підтримує ці патофізіологічні процеси. Зменшення симптомів інтоксикації відбувається лише після значного зниження кількості вірусу або повної його ліквідації, що зазвичай забезпечує нормальна активація імунної відповіді дитячого організму. Часто, особливо в дітей раннього віку, функціонування імунної системи спостерігається на недостатньому рівні, і в разі некоректного лікування активується ендогенна мікрофлора. Це, своєю чергою, спричиняє розвиток ускладнень (синуситу, отити, бронхіту, пневмонії) [1,2,4,12].

Перед лікарем первинної ланки виникають складнощі з верифікацією діагнозу ГРВІ, установленням конкретного збудника, подальшим вибором тактики лікування, етіотропною терапією й попередженням ускладнень. Для диференційної діагностики збудників, крім клінічних патогномонічних особливостей захворювання, необхідна лабораторна діагностика. На сьогодні існують серологічні та вірусологічні методи діагностики вірусної інфекції [2,4]. Проте ці методи ідентифікації вірусного агента часто є тривалими, дороговартісними і не завжди доступними для широкої повсякденної медичної практики. Зважаючи на складнощі у верифікації етіологічного збудника ГРВІ в перші дні захворювання, лікар під час вибору етіотропної терапії максимально приділяє увагу особливостям клінічної картини захворювання. Однак клінічна картина в кожному випадку має певні особливості, а ще частіше спостерігається поєднання декількох збудників, що унеможлиблює встановлення конкретного збудника за особливостями симптоматики. Саме тому, з одного боку, найбільш поширений діагноз «ГРВІ», а з іншого — необхідність мати в арсеналі етіотропної терапії можливість впливати неспецифічно на збудників ГРВІ.

Актуальною проблемою в медицині залишається профілактика ГРВІ, враховуючи сезонність, масовість і циклічність захворювань серед дітей. Активна специфічна імунізація є найефективнішим методом профілактики інфекційних захворювань. Усе більше останнім часом спеціалісти закликають застосовувати обережно та виважено препарати, що неспецифічно впливають на імунітет. Проте батьки

часто самотійно користуються наявністю в аптечних мережах різноманітних безрецептурних препаратів для підтримання неспецифічного захисту від інфекцій, що може негативно впливати на активність та ефективність імунної системи та сприяти погіршенню стану дитини.

Гетерогенність респіраторних інфекцій не дає змоги обмежитися лікарю призначенням лише специфічних вакцинальних препаратів, а диктує потребу застосовувати етіотропні засоби, які максимально мають володіти протівірусними ефектами. На сьогодні серед медикаментів, що використовуються для лікування й профілактики ГРВІ та грипу, пропонуються різноманітні групи протівірусних препаратів з прямим механізмом дії [7,8,10]. Проте деякі з наявних на фармацевтичному ринку лікарських засобів мають вузький спектр дії, вікові обмеження, значні протипоказання. Тому перед лікарем щодня постає складне завдання вибору препарату для лікування або профілактики ГРВІ. Враховуючи етіопатогенетичні засади ГРВІ, шляхи інфікування, можна попередньо виділити такі фармакодинамічні складові при призначенні протівірусних медикаментів: пряма протівірусна дія на всіх стадіях розвитку вірусної інфекції; пряма протівірусна дія широкого спектра — вплив не на один вид збудника; здатність пригнічувати нейрамінідазну активність вірусів грипу; висока біодоступність до слизових оболонок дихальних шляхів; антиоксидантний механізм дії; безпечна імунотропна дія, без розвитку рефрактерності імунних клітин [1,5–8,11,12].

У педіатричній практиці завжди підвищена увага до препаратів рослинного походження, оскільки вони на тлі високої терапевтичної ефективності більш м'яко та фізіологічно взаємодіють із тендітним організмом дитини. Тому на цей день препарати рослинного походження залишаються актуальними й популярними завдяки наявності ряду позитивних особливостей. Сучасні інноваційні технології дають змогу отримувати лікарські засоби з рослинної сировини, які є безпечними та ефективними в лікуванні респіраторних інфекцій, особливо в дітей.

На фармацевтичному ринку України вже давно зареєстровано препарат ФлавоВір® (ТОВ «НВК «Екофарм»). Препарат випускається у вигляді сиропу (30 мл та 50 мл), до якого входить рідкий екстракт протейфлазиду, отриманого із суміші рослин (1:1) *Herba Calamagrostis epigeios L* та *Herba Deschampsia caespitosa L*.

Під час багатьох доклінічних досліджень встановлено пряму протівірусну дію препарату, яка полягає в інгібуванні синтезу вірусоспецифічних ферментів — ДНК- і РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, нейрамінідази, 3CL-протеази. Завдяки прямому впливу на причину ГРВІ — віруси, застосування Флавовіру® знижує вірусне навантаження на організм дитини та дає змогу впоратися з інфекцією легше та без ускладнень. Крім давно вивченого впливу на віруси ГРВІ, на початку нової пандемії, що охопила весь світ, українські та зарубіжні науковці провели ряд досліджень взаємодії діючої речовини протекфлазид, що входить до складу сиропу Флавовір®, з новим агресором. У результаті показано, що флавоноїди протекфлазиду інгібують активність не тільки РНК-полімерази, але й 3CL-протеази пандемічного коронавірусу SARS-CoV-2, що пригнічує реплікацію збудника та забезпечує специфічну протівірусну активність [3,9,10,13].

Рідка форма випуску Флавовіру® забезпечує надходження діючої речовини безпосередньо до клітин слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Проста та зрозуміла схема призначення сиропу, лише двічі на добу, та зручне дозування за допомогою спеціального дозатора робить його популярним серед матерів. Зазначений препарат, крім вираженої прямої протівірусної дії, володіє також протизапальною, дезінтоксикаційною дією, антиоксидантною активністю, забезпечує адекватну імунну відповідь на збудник. Його можна застосовувати протягом тривалого часу та комбінувати з антибіотиками за необхідності. Флавовір® немає вікових обмежень, застосовується від народження.

Позитивні ефективні фармакодинамічні властивості цього сиропу є вагомою альтернативою у виборі протівірусного засобу як для профілактики, так і для лікування сучасних ГРВІ та грипу в дітей.

Мета дослідження — вивчити клінічну ефективність застосування препарату Флавовір® у лікуванні ГРВІ в дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 60 дітей раннього віку, які отримували амбулаторне лікування на базі центрів первинної медико-санітарної допомоги Вінницької області в період з 2019 до 2021 року. Критеріями залучення дітей до дослідження були ГРВІ та вік від 1 місяця до

3 років; критеріями вилучення — обтяжений преморбідний фон (імунодефіцитні захворювання, вроджені вади розвитку та інші), застосування інших протівірусних препаратів, вакцинація від грипу.

Відповідно до поставленої мети, дітей розподілено на дві групи порівняння. Першу групу становили 30 дітей з ГРВІ, які отримували препарат Флавовір® (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) у поєднанні із симптоматичною терапією. Другу групу порівняння — 30 пацієнтів із ГРВІ, які отримували лише симптоматичну терапію. Розподіл хворих на групи проведено шляхом випадкової вибірки. Групи були репрезентативними за віком, статтю, структурою й тяжкістю захворювання.

Клінічну ефективність застосування сиропу Флавовір® визначено шляхом порівняння динаміки клінічних симптомів, тривалості захворювання, основних лабораторних показників крові (загальний аналіз крові).

Препарат Флавовір® призначено дітям раннього віку у вигляді сиропу за відповідною схемою у вікових дозах: дітям до 1 року — по 0,5 мл 2 рази на добу протягом 5 днів; від 1 до 2 років — по 1 мл 2 рази на добу протягом 5 днів, від 2 до 3 років — по 3 мл 2 рази на добу протягом 5 днів. Статистичну обробку отриманих результатів проведено загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою стандартного програмного пакету «Statistica 5,0» для Windows XP.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано клінічну ефективність застосування препарату Флавовір® у дітей, хворих на ГРВІ. Оцінено тривалість захворювання та вираженість клінічних симптомів захворювання. Клінічна картина ГРВІ у дітей раннього віку характеризувалася наявністю інтоксикаційного (підвищення температури тіла від субфебрильних до фебрильних показників, слабкість, зниження апетиту, сонливість) і катарального синдромів (закладеність носа, риніт, осиплість голосу, сльозотеча, кашель) (табл. 1).

У дітей раннього віку, які отримували Флавовір®, перебіг ГРВІ був менш тривалим, клінічні прояви переважно мали легкий або середній ступінь тяжкості. Тоді як у дітей II групи, які не отримували Флавовір®, тяжкий перебіг

Таблиця 1

Клінічна характеристика гострих респіраторних вірусних інфекцій в обстежених дітей раннього віку

Клінічний синдром	I група (Флавовір), n=30		II група, n=30	
	абс.	%	абс.	%
Інтоксикаційний				
Підвищення температури тіла	16	53,3	25	83,3
Зниження апетиту	12	40,0	6	20,0
Порушення сну	6	20,0	8	26,7
В'ялість	16	53,3	17	56,7
Катаральний				
Риніт	28	93,3	24	80,0
Осиплість голосу	23	76,7	18	60,0
Кашель	18	60,0	21	70,0
Сльозотеча	11	36,7	8	26,7
Зміни показників периферичної крові (лейкопенія із лімфоцитозом)	25	83,3	22	73,3

захворювання діагностувався удвічі частіше порівняно з I групою.

Інтоксикаційний синдром у дітей I групи характеризувався субфебрильною температурою тіла (53,3% випадків), помірною слабкістю й зниженням апетиту (40,0%). Симптоми інтоксикації в цій групі зникали утричі швидше (I група — 3,4±0,2 доби; II група — 10,4±0,6 доби, p<0,05) (табл. 2). Проявами катарального синдрому в дітей на тлі застосування Флавовіру® були закладеність носа, риніт (93,3%), слезотеча (36,7%), осиплість голосу (76,7%), нечастий поверхневий кашель (60,0%), тривалість цього синдрому в середньому становила 4,5±0,4 доби.

При цьому в II групі під час дослідження відмічалися більш виражені симптоми інтоксикації (температура тіла від субфебрильних (23,3%) до фебрильних показників (60,0%), зниження апетиту до повної відмови від їжі у деяких обстежених (20,0%), порушення сну, в'ялість (56,7%)). Катаральний синдром в обстежених цієї групи характеризувався ринітом (80,0%), слезотечею (26,7%), кашлем (70,0%), осиплістю голосу (60,0%). Тривалість катарального синдрому у II групі становила

9,6±0,7 доби (табл. 2). У 50% дітей, які отримували для лікування ГРВІ лише симптоматичну терапію, відмічалися різні ускладнення (отит — 10%, бронхіт — 20%, пневмонія — 30%).

Результати спостереження показали, що в дітей I групи порівняно з II групою удвічі швидше зникали клінічні прояви ГРВІ (I група — у середньому 5,81±0,5 діби, II група — 11,8±0,6 діби, p<0,05).

Для вивчення клінічної ефективності сиропу Флавовір® у дітей обох груп до лікування та в динаміці спостереження проведено моніторинг стандартних показників периферичної крові. Так, до лікування в переважній більшості дітей I (83,3%) та II (73,3%) груп дослідження виявлено зміни, які вказують на вірусну інфекцію, зокрема, лейкопенія із лімфоцитозом. Нормалізацію показників гемограми на тлі застосування Флавовіру® зафіксовано на 5–6-ту добу захворювання, тоді як у дітей II групи — лише за 10–14 діб.

Аналізуючи питання безпечності застосування протівірусного препарату Флавовір® у лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку, слід зазначити, що в усіх обстежених дітей I групи побічних ефектів нами та батьками не виявлено.

Таблиця 2

Оцінка тривалості клінічних проявів у дітей раннього віку, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, на тлі лікування, кількість діб

Клінічний синдром	I група (Флавовір), n=30	II група, n=30	p
Інтоксикаційний	3,4±0,2	10,4±0,6	p<0,05
Катаральний	4,5±0,4	9,6±0,7	p<0,05
Зміни показників периферичної крові (лейкопенія із лімфоцитозом)	5,81±0,5	11,8±0,6	p<0,05

Висновки

У сучасних умовах розвитку медицини є можливість застосування ефективних і безпечних методів лікування ГРВІ у дітей. У ході дослідження препарат Флавовір® показав ефективну протівірусну дію в лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку. У разі введення Флавовіру до схеми лікування обстежених пацієнтів відмічалася позитивна динаміка клінічної картини захворювання: інтоксикаційний синдром зникав утричі швидше (І група — тривалість у середньому 3,4±0,2 доби; ІІ група — 10,4±0,6 доби, $p < 0,05$), катаральний —

приблизно удвічі (І група — тривалість у середньому 4,5±0,4 доби; ІІ група — 9,6±0,7 доби, $p < 0,05$); спостерігалось скорочення термінів одужання майже удвічі (І група — у середньому 5,81±0,5 доби, ІІ група — 11,8±0,6 доби, $p < 0,05$). Препарат добре переноситься пацієнтами та є безпечним для дітей.

Отримані результати дають змогу рекомендувати Флавовір® у вікових дозах для етіотропної терапії сучасних ГРВІ в дітей раннього віку, враховуючи прямий протівірусний ефект препарату.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beketova GV, Haytovich NV, Grinevich AI. (2014). Immunoflazid v pediatrii: sistemnyy analiz effektivnosti i bezopasnosti primeneniya. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*. 3 (7): 141–152. [Бекетова ГВ, Хайтович НВ, Гриневич АИ. (2014). Иммунофлазид в педиатрии: системный анализ эффективности и безопасности применения. *Педиатрия. Восточная Европа*. 3 (7): 141–152].
2. Brealey JC, Sly PD, Young PR, Chappell KJ. (2015, May). Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol Lett*. 362 (10): 62. doi: 10.1093/femsle/fnv062. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25877546.
3. Grynevych O, Borshov S, Matyash V, Momotuk L, Motuzka O, Yashchenko L. (2021, Aug 16). Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19. *PubMed. Pol Merkur Lekarski*. 49 (292): 255–265. URL: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464364/2021.
4. Heinonen S, Rodriguez—Fernandez R, Diaz A, Oliva Rodriguez—Pastor S, Ramilo O, Mejias A. (2019, Aug). Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 39 (3): 361–376. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.005. Epub 2019 May 15. PMID: 31284926; PMCID: PMC6625527.
5. Kai H, Obuchi M, Yoshida H et al. (2014). In vitro and in vivo anti-influenza virus activities of flavonoids and related compounds as components of Brazilian propolis (AF-08). *J Funct Foods*. 8: 214–223.
6. Kramarev SA, Grinevich AI, Tonkovid OB, Vygovskaya OV. (2014). Meta-analysis of clinical studies on the efficacy of flavonoids in viral and viral-bacterial diseases in children. *Sovremennaya pediatriya*. 5 (61): 39–45. [Крамарев СА, Гриневич АИ, Тонковид ОБ, Выговская ОВ. (2014). Метаанализ результатов клинических исследований эффективности флавоноидов при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей. *Современная педиатрия*. 5 (61): 39–45]. doi 10.15574/SP.2014.61.39.
7. Liu AL, Wang HD, Lee SM et al. (2008). Structure-activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities. *Bioorg Med Chem*. 16 (15): 7141–7147.
8. Lu SJ, Chong FC. (2012). Combining molecular docking and molecular dynamics to predict the binding modes of flavonoid derivatives with the neuraminidase of the 2009 H1N1 influenza A virus. *Int J Mol Sci*. 13 (4): 4496–4507.
9. MOZ Ukrainy. (2021). Instruktsiia dlia medychnoho zastosuвання preparatu FLAVOVIR® zi zminamy. Nakaz MOZ Ukrainy vid 10.09.2021 No. 1922. [МОЗ України. (2021). Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® зі змінами. Наказ МОЗ України від 10.09.2021 № 1922]. URL: <https://flavovir.ua/ru/instruktsiya-2/>.
10. Ryibalko SL, Starosila DB, Zavelevich MP. (2018). Sovremennoe sostoyanie himioterapii i profilaktiki gripa i ORVI v Ukraine. *Ukr Med Chasopis*. 1 (123): 1–1/II. [Рыбалко СЛ, Старосила ДБ, Завелевич МП. (2018). Современное состояние химиотерапии и профилактики гриппа и ОРВИ в Украине. *Укр Мед Часопис*. 1 (123): 1–1/II].
11. Tarahovsky Y. (2014). Flavonoid-membrane interactions: involvement of flavonoid-metal complexes in raft signaling. *Biochim Biophys Acta*. 1838 (5): 1235–1246.
12. Tokarchuk NI. (2012). Vykorystannya Imunoflazidu dlia profilaktyky i likuvannya hrypu i HRVI u ditei pid chas sezonnoho pidvyshchennia zakhvoriuvanosti. *Sovremennaya pediatriya*. 1 (41): 123–127. [Токарчук НІ. (2012). Використання Імунофлазиду для профілактики і лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності. *Современная педиатрия*. 1 (41): 123–127].
13. Ukrmedpatentinform. (2021). Informatsiinyi lyst pro novovvedennia v sferi okhorony zdorov'ia. Napriam vprovadzhenia: virusy ta virusni infektsii. Antyvirusna aktyvnist flavonoidnoho preparatu Proteflazid®. *Ukrmedpatentinform*. 80: 4. [Укрмедпатентінформ. (2021). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Напряму впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазід®. *Укрмедпатентінформ*. 80: 4].

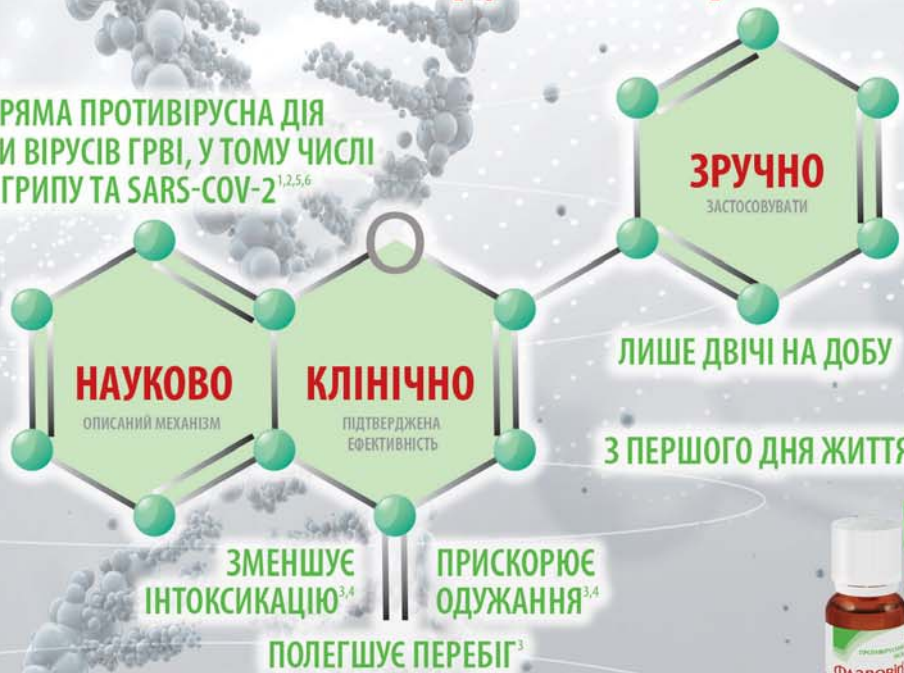
Відомості про авторів:

Андрієвич Ірина Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-4954-6800>.

Стаття надійшла до редакції 14.07.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

Науковий підхід до лікування та профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій¹

ПРЯМА ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ПРОТИ ВІРУСІВ ГРВІ, У ТОМУ ЧИСЛІ ГРИПУ ТА SARS-COV-2^{1,2,5,6}



Наказом МОЗ України №1922 від 10.09.2021 року до інструкції для медичного застосування препарату ФЛАВОВІР®, сироп в розділ фармакодинаміка внесено такі зміни:⁷

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флавоноїди, які входять до складу лікарського засобу, мають здатність пригнічувати реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлено інгібуючу активність препарату щодо вірусів грипу та гострих респіраторних інфекцій, вірусів герпесу.

Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібуванні синтезу вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази, нейрамінідази та індукції синтезу ендогенного інтерферону.

Флавоноїди сиропу пригнічують активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, що підтверджено методом молекулярного докінгу та при використанні набору для аналізу, який містить 3CL-протеазу з міткою MBP (мальтозо-зв'язуючий білок коронавірусу SARS-CoV-2).

Методом подвійного аналізу гена-репортера люциферази Renilla (відтворене реплікаційне сезонного коронавірусу CoV-229E) показано її блокування.

В доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин Vero E6 та A549/ACE2 продемонстрована противірусна активність стосовно пандемічного коронавірусу людини SARS-CoV-2 зі значним пригніченням реплікації вірусу.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, сиропу ФЛАВОВІР® (витяг)

Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA5510/01/01 (наказ МОЗ від 10.09.2021 року №1922 зі змінами)

Склад: 1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазід, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин; допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію сульфід (Е 221), вода очищена. **Код АТХ J05A X. Код АТХ L03A X. Спосіб застосування та дози.** Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати перорально за 20-30 хвилин до їди. Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовувати протягом 5 днів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовувати протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози. У разі виникнення бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше. **Діти.** ФлавоВір® застосовувати дітям від народження. **Показання.** Етіотропне лікування та профілактика ГРВІ; етіотропне лікування та профілактика грипу, у тому числі спричиненому вірусами пандемічних штамів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. **Побічні реакції.** Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю можуть мати місце реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, набряк шкіри, кропив'янку, гіперемію шкіри. **З боку травної системи:** спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5-2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроезофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Листопад 2021 року. Інформація про лікарський засіб для використання виключно у професійній діяльності працівників медичної та фармацевтичної галузей і розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Рыбалко С.Л. Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазида, 2010 г. 2. Рыбалко С.Л. Доклиническое изучение новых (лечебных) форм Протефлазида на моделях вируса гриппа, 2006 г. 3. Знаменская Т.К., Воробьева О.В. Современные аспекты профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей // Современная педиатрия 6(86)/2017. 4. Токарчук Н.І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності // Токарчук Н.І., Старинець Л.С. // Современная педиатрия 1/2012. 5. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Напрямок впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазид® // Укрмедпатентінформ, №80-2021.- 4 сmp. 6. PubMed // Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 // pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464364//2021. 7. Інструкція для медичного застосування препарату ФЛАВОВІР® зі змінами №1922 від 10.09.2021.

ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм»
04210, Україна, м. Київ, вул. Оболонська набережна, буд. 19, корпус 1
Тел/факс: (044) 594-05-96
office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

Заявник (виробник). ТОВ «НВК «Екофарм».
Адреса виробничих потужностей.
Україна, 30070, Хмельницька обл., с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116.

flavovir.ua



NIH
National Institutes of Health

COVID-19 Treatment Guidelines*

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines is published in an electronic format that can be updated in step with the rapid pace and growing volume of information regarding the treatment of COVID-19.

The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) is committed to updating this document to ensure that health care providers, patients, and policy experts have the most recent information regarding the optimal management of COVID-19 (see the Panel Roster for a list of Panel members).

New Guidelines sections and recommendations and updates to existing Guidelines sections are developed by working groups of Panel members. All recommendations included in the Guidelines are endorsed by a majority of Panel members (see the Introduction for additional details on the Guidelines development process).

Introduction

Last Updated: July 8, 2021

The COVID-19 Treatment Guidelines have been developed to provide clinicians with guidance on how to care for patients with COVID-19. Because clinical information about the optimal management of COVID-19 is evolving quickly, these Guidelines will be updated frequently as published data and other authoritative information become available.

Panel Composition

Members of the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) are appointed by the Panel co-chairs based on their clinical experience and expertise in patient management, translational and clinical science, and/or development of treatment guidelines. Panel members include representatives from federal agencies, health care and academic organizations, and professional societies. Federal agencies and professional societies represented on the Panel include:

- American Association of Critical-Care Nurses
- American Association for Respiratory Care
- American College of Chest Physicians
- American College of Emergency Physicians
- American College of Obstetricians and Gynecologists
- American Society of Hematology
- American Thoracic Society
- Biomedical Advanced Research and Development Authority
- Centers for Disease Control and Prevention
- Department of Defense
- Department of Veterans Affairs
- Food and Drug Administration
- Infectious Diseases Society of America
- National Institutes of Health
- Pediatric Infectious Diseases Society
- Society of Critical Care Medicine
- Society of Infectious Diseases Pharmacists

*Наведено окремі розділи Керівництва. Матеріал відібрано для застосування в практичній педіатрії. У наступному номері журналу читайте продовження. Повний текст за посиланням: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

The inclusion of representatives from professional societies does not imply that their societies have endorsed all elements of these Guidelines.

The names, affiliations, and financial disclosures of the Panel members and ex officio members, as well as members of the Guidelines support team, are provided in the Panel Roster and Financial Disclosure sections of the Guidelines.

Development of the Guidelines

Each section of the Guidelines is developed by a working group of Panel members with expertise in the area addressed in the section. Each working group is responsible for identifying relevant information and published scientific literature and for conducting a systematic, comprehensive review of that information

and literature. The working groups propose updates to the Guidelines based on the latest published research findings and evolving clinical information.

New Guidelines sections and recommendations are reviewed and voted on by the voting members of the Panel. To be included in the Guidelines, a recommendation statement must be endorsed by a majority of Panel members; this applies to recommendations for treatments, recommendations against treatments, and cases where there is insufficient evidence to recommend either for or against treatments. Updates to existing sections that do not affect the rated recommendations are approved by Panel co-chairs without a Panel vote. Panel members are required to keep all Panel deliberations and unpublished data considered during the development of the Guidelines confidential.

Method of Synthesizing Data and Formulating Recommendations

The working groups critically review and synthesize the available data to develop recommendations. Aspects of the data that are considered can include, but are not limited to, the source of the data, the type of study (e.g., randomized controlled trial, prospective or retrospective cohort study, case series), the quality and suitability of the methods, the number of participants, and the effect sizes observed.

The recommendations in these Guidelines are based on scientific evidence and expert opinion. Each recommendation includes two ratings: an uppercase letter (A, B, or C) that indicates the strength of the recommendation and a Roman numeral with or without a lowercase letter (I, IIa, IIb, or III) that indicates the quality of the evidence that supports the recommendation (see Table 1).

Table 1

Recommendation Rating Scheme

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement B: Moderate recommendation for the statement C: Optional recommendation for the statement	I: One or more randomized trials without major limitations IIa: Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials IIb: Nonrandomized trials or observational cohort studies III: Expert opinion

To develop the recommendations in these Guidelines, the Panel uses data from the rapidly growing body of published research on COVID-19. The Panel also relies heavily on experience with other diseases, supplemented with members' evolving clinical experience with COVID-19.

In general, the recommendations in these Guidelines fall into the following categories:

– **The Panel recommends using [blank] for the treatment of COVID-19 (rating).** Recommendations in this category are based on evidence from clinical trials or large cohort studies that demonstrate the clinical or virologic efficacy of a therapy in patients with COVID-19, with the potential benefits outweighing the potential risks.

– **There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against the use of [blank] for the treatment of COVID-19 (no rating).** This statement is used when the collective results from clinical trials and/or observational cohorts do not provide the evidence needed to support a recommendation due to too few or conflicting data.

– **The Panel recommends against the use of [blank] for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (rating).** This recommendation is used for an intervention that has not clearly demonstrated efficacy in the treatment of COVID-19 and/or has potential safety concerns. More clinical trials are needed to further define the role of the intervention.

– **The Panel recommends against the use of [blank] for the treatment of COVID-19 (rating).** This recommendation is used in cases when the available data clearly show a safety concern and/or the data show no benefit for the treatment of COVID-19.

Evolving Knowledge on Treatment for COVID-19

Currently, remdesivir, an antiviral agent, is the only Food and Drug Administration-approved drug for the treatment of COVID-19. An array of drugs approved for other indications and multiple investigational agents are being studied for the treatment of COVID-19 in clinical trials around the globe. These trials can be accessed at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). In addition, providers can access and prescribe investigational drugs or agents that are approved or licensed for other indications through various mechanisms, including Emergency Use Authorizations (EUAs), Emergency Investigational New Drug (EIND) applications, compassionate use or expanded access programs with drug manufacturers, and/or off-label use.

Whenever possible, the Panel recommends that promising, unapproved, or unlicensed treatments for COVID-19 be studied in well-designed, controlled clinical trials. This recommendation also applies to drugs that have been approved or licensed for indications other than the treatment of COVID-19. The Panel recognizes the critical importance of clinical research in generating evidence to address unanswered questions regarding the safety and efficacy of potential treatments for COVID-19. However, the Panel also realizes that many patients and providers who cannot access these potential treatments via clinical trials still seek guidance about whether to use them.

A large volume of data and publications from randomized controlled trials, observational cohorts, and case series are emerging at a very rapid pace, some in peer-reviewed journals, others as manuscripts that have not yet been peer reviewed, and, in some cases, press releases. The Panel continuously reviews the available data and assesses their scientific rigor and validity. These sources of data and the clinical experiences of the Panel members are used to determine whether new recommendations or changes to the current recommendations are warranted.

Finally, it is important to stress that the rated treatment recommendations in these Guidelines should not be considered mandates. The choice of what to do or not to do for an individual patient is ultimately decided by the patient and their provider.

Overview of COVID-19

Last Updated: July 8, 2021

Epidemiology

The COVID-19 pandemic has exploded since cases were first reported in China in December 2019. As of July 1, 2021, more than 182 million cases of COVID-19 – caused by SARS-CoV-2 infection – have been reported globally, including more than 3.9 million deaths [1].

Individuals of all ages are at risk for SARS-CoV-2 infection and severe disease. However, the probability of serious COVID-19 disease is higher in people aged ≥ 60 years, those living in a nursing home or long-term care facility, and those with chronic medical conditions. In an analysis of more than 1.3 million laboratory-confirmed cases that were reported in the United States between January and May 2020, 14% of patients required hospitalization, 2% were admitted to the intensive care unit, and 5% died [2]. The percentage of patients who died was 12 times higher among those with reported medical conditions (19.5%) than among those without medical conditions (1.6%), and the percentage of those who were hospitalized was six times higher among those with reported medical conditions (45.4%) than among those without medical conditions (7.6%). The mortality rate was highest in those aged >70 years, regardless of the presence of chronic medical conditions. Among those with available data on health conditions, 32% had cardiovascular disease, 30% had diabetes, and 18% had chronic lung disease. Other conditions that may lead to a high risk for severe COVID-19 include cancer, kidney disease, obesity, sickle cell disease, and other immunocompromising conditions. Transplant recipients and pregnant people are also at a higher risk of severe COVID-19 [3–10].

Data from the United States suggest that racial and ethnic minorities experience higher rates of COVID-19 and subsequent hospitalization and death [11–15]. However, surveillance data that include race and ethnicity are not available for most reported cases of COVID-19 in the United States [4,16]. Factors that contribute to the increased burden of COVID-19 in these populations may include over-representation in work environments that confer higher risks of exposure to COVID-19, economic inequality (which limits people's ability to protect themselves against COVID-19 exposure), neighborhood disadvantage [17], and a lack of access to health care [16]. Structural inequalities in society contribute to health disparities for racial and ethnic minority groups, including higher rates of comorbid conditions (e.g., cardiac disease, diabetes, hypertension, obesity, pulmonary diseases), which further increases the risk of developing severe COVID-19 [15].

SARS-CoV-2 Variants

Like other RNA viruses, SARS-CoV-2 is constantly evolving through random mutations. Any new mutations can potentially increase or decrease infectiousness and virulence. In addition, mutations can increase the virus' ability to evade adaptive immune responses from past SARS-CoV-2 infection or vaccination. This may lead to an increased risk of reinfection or decreased efficacy of vaccines [18]. There is already evidence that some SARS-CoV-2 variants have reduced susceptibility to plasma from people who were previously infected or immunized, as well as to select monoclonal antibodies that are being considered for prevention and treatment [19].

Since December 2020, several variants have been identified that have now been assigned Greek letter designations by the World Health Organization (WHO). These SARS-CoV-2 variants are designated as variants of concern (VoC) if they are associated with select characteristics, such as increase in transmissibility or virulence, decrease in effectiveness of vaccines and/or therapeutics, or interference with diagnostic test targets. WHO has designated variants that are important but not yet fully characterized to meet the criteria for VoC as variants of interest (VoI); however, designations for these variants by other organizations may differ [20]. There is emerging evidence that the B.1.1.7 (Alpha) variant first seen in the United Kingdom is more infectious than earlier variants and may be more virulent [21–23]. It has become the predominant variant in the United Kingdom, and it continues to spread across the globe, including throughout many regions of the United States. The B.1.351 (Beta) variant that was originally identified in South Africa is now the predominant variant in that region and has spread to many other countries, including the United States. The P.1 (Gamma) variant was originally identified in Manaus, Brazil, and has now emerged in the United States. The B.1.617.2 (Delta) variant, first identified in India and designated a VoC by WHO, is also circulating in the United States. Other variants that have emerged in the United States are receiving attention, such as the B.1.427/B.1.429 (Epsilon) variants that were originally identified in California and select VoIs such as the B.1.526 (Iota) variant originally identified in New York and the B.1.617.1 (Kappa) variant first identified in India. For a detailed discussion on the susceptibility of select VoCs and VoIs to available anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies, please see *Anti-SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies*.

The data on the emergence, spread, and clinical relevance of these new variants is rapidly evolving; this is especially true for research on how variants might affect transmission rates, disease progression, vaccine development, and the efficacy of current therapeutics. Because the research on variants of concern is moving quickly, websites such as the Centers for Disease Control and Prevention's National Genomic Surveillance Dashboard, CoVariants.org, and WHO's Tracking SARS-CoV-2 Variants provide regular updates on the data for SARS-CoV-2 variants. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel will review the emerging data on these variants, paying particular attention to research on the impacts of these variants on testing, prevention, and treatment.

Clinical Presentation

The estimated incubation period for COVID-19 is up to 14 days from the time of exposure, with a median incubation period of 4 to 5 days [6,24,25]. The spectrum of illness can range from asymptomatic infection to severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome and death. Among 72,314 persons with COVID-19 in China, 81% of cases were reported to be mild (defined in this study as no pneumonia or mild pneumonia), 14% were severe (defined as dyspnea, respiratory frequency ≥ 30 breaths/min, oxygen saturation [SpO₂] $\leq 93\%$, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen [PaO₂/FiO₂] < 300 mm Hg, and/or lung infiltrates $> 50\%$ within 24 to 48 hours), and 5% were critical (defined as respiratory failure, septic shock, and/or multiorgan dysfunction or failure) [26]. In a report on more than 370,000 confirmed COVID-19 cases with reported symptoms in the United States, 70% of patients experienced fever, cough, or shortness of breath, 36% had muscle aches, and 34% reported headaches [2]. Other reported symptoms have included, but are not limited to, diarrhea, dizziness, rhinorrhea, anosmia, dysgeusia, sore throat, abdominal pain, anorexia, and vomiting.

The abnormalities seen in chest X-rays of patients with COVID-19 vary, but bilateral multifocal opacities are the most common. The abnormalities seen in computed tomography of the chest also vary, but the most common are bilateral peripheral ground-glass opacities, with areas of consolidation developing later in the clinical course of COVID-19 [27]. Imaging may be normal early in infection and can be abnormal in the absence of symptoms [27].

Common laboratory findings in patients with COVID-19 include leukopenia and lymphopenia. Other laboratory abnormalities have included elevated levels of aminotransferase, C-reactive protein, D-dimer, ferritin, and lactate dehydrogenase.

Although COVID-19 is primarily a pulmonary disease, emerging data suggest that it also leads to cardiac [28,29], dermatologic [30], hematologic [31], hepatic [32], neurologic [33,34], renal [35,36], and other complications.

Thromboembolic events also occur in patients with COVID-19, with the highest risk occurring in critically ill patients [37].

The long-term sequelae of COVID-19 survivors are currently unknown. Persistent symptoms after recovery from acute COVID-19 have been described (*see Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection*). Lastly, SARS-CoV-2 infection has been associated with a potentially severe inflammatory syndrome in children (multisystem inflammatory syndrome in children, or MIS-C) [38,39]. Please *see Special Considerations in Children for more information*.

References

1. Johns Hopkins. COVID-19 Dashboard by the Center for Science and Engineering. 2021; Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed March 15, 2021.
2. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6924e2-H.pdf>.
3. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1392–1398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409502>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cases in U.S. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>. Accessed November 25, 2020.
5. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458–464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298251>.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 30;382(18):1708–1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>.
8. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422233>.
9. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641–1647. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151921>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed December 7, 2020.
11. Azar KMJ, Shen Z, Romanelli RJ, et al. Disparities in outcomes among COVID-19 patients in a large health care system in California. *Health Aff (Millwood).* 2020;39(7):1253–1262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32437224>.
12. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19—Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(18):545–550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379729>.
13. Gross CP, Essien UR, Pasha S, Gross JR, Wang SY, Nunez-Smith M. Racial and ethnic disparities in population-level COVID-19 mortality. *J Gen Intern Med.* 2020;35(10):3097–3099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32754782>.
14. Nayak A, Islam SJ, Mehta A, et al. Impact of social vulnerability on COVID-19 incidence and outcomes in the United States. *medRxiv.* 2020;Preprint. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511437>.
15. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2534–2543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459916>.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Health equity considerations and racial and ethnic minority groups. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/health-equity/race-ethnicity.html>. Accessed June 20, 2020.

17. Kind AJH, Buckingham WR. Making neighborhood-disadvantage metrics accessible-the neighborhood atlas. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2456-2458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949490>.
18. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 variants of concern in the United States-challenges and opportunities. *JAMA.* 2021;325(11):1037-1038. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33595644>.
19. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* 2021;593(7857):130-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33684923>.
20. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. Available at: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Accessed July 1, 2021.
21. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33413740>.
22. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al. Report: continued spread of VOC 202012/01 in England. 2020. Available at: https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/uk-novel-variant/2020_12_31_Transmissibility_and_severity_of_VOC_202012_01_in_England_update_1.pdf.
23. Murugan NA, Javali PA, Pandian CJ, Ali MA, Srivastava V, Jeyaraman J. Computational investigation of increased virulence and pathogenesis of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *bioRxiv.* 2021;Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428190v1>.
24. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31995857>.
25. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150748>.
26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>.
27. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105637>.
28. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020;142(1):68-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293910>.
29. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219363>.
30. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75-81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381430>.
31. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-1028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32286245>.
32. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):263-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405183>.
33. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14-22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412088>.
34. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699-702. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314810>.
35. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157-1165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32345702>.
36. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32327202>.
37. Bickdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311448>.
38. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):393-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32463092>.
39. Belhadj Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020;142(5):429-436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32418446>.

<...>

Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection

Last Updated: April 21, 2021

Patients with SARS-CoV-2 infection can experience a range of clinical manifestations, from no symptoms to critical illness. This section of the Guidelines discusses the clinical presentation of SARS-CoV-2-infected individuals according to illness severity.

In general, adults with SARS-CoV-2 infection can be grouped into the following severity of illness categories. However, the criteria for each category may overlap or vary across clinical guidelines and clinical trials, and a patient's clinical status may change over time.

Asymptomatic or Presymptomatic Infection: Individuals who test positive for SARS-CoV-2 using a virologic test (i.e., a nucleic acid amplification test [NAAT] or an antigen test) but who have no symptoms that are consistent with COVID-19.

Mild Illness: Individuals who have any of the various signs and symptoms of COVID-19 (e.g., fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell) but who do not have shortness of breath, dyspnea, or abnormal chest imaging.

Moderate Illness: Individuals who show evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging and who have an oxygen saturation (SpO_2) $\geq 94\%$ on room air at sea level.

Severe Illness: Individuals who have $\text{SpO}_2 < 94\%$ on room air at sea level, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 mm Hg, respiratory frequency > 30 breaths/min, or lung infiltrates $> 50\%$.

Critical Illness: Individuals who have respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction.

Patients with certain underlying comorbidities are at a higher risk of progressing to severe COVID-19. These comorbidities include being aged 65 years or older; having cardiovascular disease, chronic lung disease, sickle cell disease, diabetes, cancer, obesity, or chronic kidney disease; being pregnant; being a cigarette smoker; and being a recipient of transplant or immunosuppressive therapy.¹ Health care providers should monitor such patients closely until clinical recovery is achieved.

The optimal pulmonary imaging technique has not yet been defined for people with symptomatic SARS-CoV-2 infection. Initial evaluation for these patients may include chest X-ray, ultrasound, or, if indicated, computed tomography. An electrocardiogram should be performed if indicated. Laboratory testing includes a complete blood count with differential and a metabolic profile, including liver and renal function tests. Although inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), D-dimer, and ferritin are not routinely measured as part of standard care, results from such measurements may have prognostic value [2–4].

The definitions for the severity of illness categories listed above also apply to pregnant patients. However, the threshold for certain interventions may be different for pregnant patients and nonpregnant patients. For example, oxygen supplementation is recommended for pregnant patients when SpO_2 falls below 95% on room air at sea level to accommodate physiologic changes in oxygen demand during pregnancy and to ensure adequate oxygen delivery to the fetus [5]. If laboratory parameters are used for monitoring pregnant patients and making decisions about interventions, clinicians should be aware that normal physiologic changes during pregnancy can alter several laboratory values. In general, leukocyte cell count increases throughout gestation and delivery and peaks during the immediate postpartum period. This increase is mainly due to neutrophilia [6]. D-dimer and CRP levels also increase during pregnancy and are often higher in pregnant patients than nonpregnant patients [7]. Detailed information on treating COVID-19 in pregnant patients can be found in *Special Considerations in Pregnancy* and in the pregnancy considerations subsection of each individual section of the Guidelines.

In pediatric patients, radiographic abnormalities are common and, for the most part, should not be the only criteria used to determine the severity of illness. The normal values for respiratory rate also vary with age in children; thus, hypoxia should be the primary criterion used to define severe COVID-19, especially in younger children. In a small number of children and in some young adults, SARS-CoV-2 infection may be followed by a severe inflammatory condition called multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [8,9]. This syndrome is discussed in detail in *Special Considerations in Children*.

Asymptomatic or Presymptomatic Infection

Asymptomatic SARS-CoV-2 infection can occur, although the percentage of patients who remain truly asymptomatic throughout the course of infection is variable and incompletely defined. It is unclear what percentage of individuals who present with asymptomatic infection progress to clinical disease. Some asymptomatic individuals have been reported to have objective radiographic findings that are consistent with COVID-19 pneumonia [10,11]. The availability of widespread virologic testing for SARS-CoV-2 and the development of reliable serologic assays for antibodies to the virus will help determine the true prevalence of asymptomatic and presymptomatic infection. See Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 for recommendations regarding SARS-CoV-2-specific therapy.

Mild Illness

Patients with mild illness may exhibit a variety of signs and symptoms (e.g., fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell). They do not have shortness of breath, dyspnea on exertion, or abnormal imaging. Most mildly ill patients can be managed in an ambulatory setting or at home through telemedicine or telephone visits. No imaging or specific laboratory evaluations are routinely indicated in otherwise healthy patients with mild COVID-19. Older patients and those with underlying comorbidities are at higher risk of disease progression; therefore, health care providers should monitor these patients closely until clinical recovery is achieved. See Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 for recommendations regarding SARS-CoV-2-specific therapy.

Moderate Illness

Moderate illness is defined as evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging, with $SpO_2 \geq 94\%$ on room air at sea level. Given that pulmonary disease can progress rapidly in patients with COVID-19, patients with moderate disease should be closely monitored. If bacterial pneumonia or sepsis is suspected, administer empiric antibiotic treatment, re-evaluate the patient daily, and de-escalate or stop antibiotics if there is no evidence of bacterial infection. See Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 for recommendations regarding SARS-CoV-2-specific therapy.

Severe Illness

Patients with COVID-19 are considered to have severe illness if they have $SpO_2 < 94\%$ on room air at sea level, a respiratory rate > 30 breaths/min, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg, or lung infiltrates $> 50\%$. These patients may experience rapid clinical deterioration. Oxygen therapy should be administered immediately using a nasal cannula or a high-flow oxygen device. See Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 for recommendations regarding SARS-CoV-2-specific therapy. If secondary bacterial pneumonia or sepsis is suspected, administer empiric antibiotics, re-evaluate the patient daily, and de-escalate or stop antibiotics if there is no evidence of bacterial infection.

Critical Illness

Critically ill patients may have acute respiratory distress syndrome, septic shock that may represent virus-induced distributive shock, cardiac dysfunction, an exaggerated inflammatory response, and/or exacerbation of underlying comorbidities. In addition to pulmonary disease, patients with critical illness may also experience cardiac, hepatic, renal, central nervous system, or thrombotic disease.

As with any patient in the intensive care unit (ICU), successful clinical management of a patient with COVID-19 includes treating both the medical condition that initially resulted in ICU admission and other comorbidities and nosocomial complications.

For more information, see *Care of Critically Ill Patients With COVID-19*.

SARS-CoV-2 Reinfection

As seen with other viral infections, reinfection with SARS-CoV-2 after recovery from prior infection has been reported [12]. The true prevalence of reinfection is not known, although there are concerns that it may occur with increased frequency with the circulation of new variants [13]. SARS-CoV-2 can often be detected from nasal swab for weeks to months after initial infection, therefore, repeat testing to evaluate for reinfection should be considered only for those who have recovered from initial infection and present with COVID-19-compatible symptoms with no obvious alternate etiology (AIII) [14].

Diagnostic testing in this setting is summarized in Testing for SARS-CoV-2 Infection. In addition, if reinfection is suspected, guidelines for the diagnosis and evaluation of suspected SARS-CoV-2 reinfection are provided by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [15].

It has been speculated that reinfection may occur more frequently in those with a less robust immune response during the initial infection, as is often reported in those with mild illness. Reinfection may also occur as initial immune responses wane over time. Nevertheless, one review noted that SARS-CoV-2 reinfection occurred after previous severe disease in three cases and as early as 3 weeks after diagnosis of the initial infection [16]. A public site posts a variety of published and unpublished reports of reinfection, noting that it has been described to occur from as early as a few weeks to many months after initial infection, and occasionally follows episodes of severe COVID-19 [17]. Although data are limited, there is no evidence to suggest that the treatment of highly suspected or documented SARS-CoV-2 reinfection should be different from that for initial infection as outlined in Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 and Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19.

Persistent Symptoms or Organ Dysfunction After Acute COVID-19

There have been an increasing number of reports of patients who experience persistent symptoms and/or organ dysfunction after acute COVID-19. Data about the incidence, natural history, and etiology of these symptoms are emerging. However, these reports have several limitations, including lack of an agreed-upon case definition and potential bias as most reports included only patients who attended post-COVID-19 clinics and no comparator groups. No specific treatments for the persistent effects of COVID-19 have yet been identified, although this COVID-19 rapid guideline proposes general management strategies.

The nomenclature for this phenomenon is evolving, and there is no established clinical terminology to date. It has been referred to as post-COVID-19 condition or colloquially, «long COVID», and affected patients have been referred to as «long haulers.» The term «post-acute sequelae of COVID-19» (PASC) has also been used to describe late sequelae of SARS-CoV-2 infection that include these persistent symptoms, as well as other delayed syndromes such as MIS-C and multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A). To date, no case definition and no specific time frame have been established to define the syndrome of persistent symptoms and/or organ dysfunction after acute COVID-19. However, CDC recently proposed defining late sequelae as sequelae that extend >4 weeks after initial infection [18,19]. The Patient-Led Research Collaborative for COVID-19 defines long COVID as a collection of symptoms that develop during or following a confirmed or suspected case of COVID-19 and that continue for >28 days [20]. Incidence rates vary widely, from about 10% in some reports to one cohort study in which 87% of patients reported at least one persistent symptom [21].

Some of the symptoms overlap with the post-intensive care syndrome (PICS) that has been described in patients without COVID-19, but prolonged symptoms and disabilities after COVID-19 have also been reported in patients with milder illness, including outpatients (see General Considerations for information on PICS) [22,23].

Despite limitations of the available descriptive data related to these persistent symptoms, some representative studies have suggested that common findings include fatigue, joint pain, chest pain, palpitations, shortness of breath, cognitive impairment, and worsened quality of life [24,25].

CDC conducted a telephone survey of a random sample of 292 adult outpatients who had positive polymerase chain reaction results for SARS-CoV-2. Among the 274 respondents who were symptomatic at the time of testing, 35% reported not having returned to their usual state of health 2 weeks or more after testing; 26% among patients aged 18 to 34 years, 32% among those aged 35 to 49 years, and 47% among those aged ≥ 50 years [23]. An age of ≥ 50 years and the presence of three or more chronic medical conditions were associated with not returning to usual health within 14 to 21 days. Moreover, one in five individuals aged 18 to 34 years who did not have chronic medical conditions had not returned to baseline health when interviewed at a median of 16 days from the testing date.

In a cohort study from Wuhan, China, 1,733 discharged patients with COVID-19 were evaluated for persistent symptoms at a median of 186 days after symptom onset [26]. The most common symptoms were fatigue or muscle weakness and sleep difficulties (reported among 63% and 26% of participants, respectively). Anxiety or depression was reported among 23% of patients.

In a longitudinal prospective cohort of mostly outpatients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection at the University of Washington, 177 participants completed a follow-up questionnaire

between 3 and 9 months after illness onset [27]. Overall, 91% of the respondents were outpatients (150 with mild illness and 11 with no symptoms), and only 9.0% had moderate or severe disease requiring hospitalization. Among those reporting symptoms, 33% of the outpatients and 31% of the hospitalized patients reported at least one persistent symptom. Persistent symptoms were reported by 27% of the patients aged 18 to 39 years, 30% aged 40 to 64 years, and 43% aged ≥ 65 years. The most common persistent symptoms were loss of sense of smell or taste and fatigue (both reported by 14% of participants).

Fatigue

The prevalence of fatigue among 128 individuals from Ireland who had recovered from the acute phase of COVID-19 was examined using the Chalder Fatigue Scale (CFQ11). More than half of patients (67 of 128 patients [52.3%]) reported persistent fatigue at a median of 10 weeks after initial symptoms first appeared. There was no association between illness severity and fatigue [28]. An outpatient service for patients recovering from acute COVID-19 developed in Italy reported that 87% of 143 patients surveyed reported persistent symptoms at a mean of 60 days after symptom onset, with the most common symptom being fatigue (which occurred in 53.1% of these patients) [21].

Cardiopulmonary

A study from the United Kingdom reported that among 100 hospitalized patients (32 received care in the ICU and 68 received care in hospital wards only), 72% of the ICU patients and 60% of the ward patients experienced fatigue and breathlessness at 4 to 8 weeks after hospital discharge. The authors suggested that posthospital rehabilitation may be necessary for some of these patients [24]. A retrospective study from China found that pulmonary function (as measured by spirometry) was still impaired 1 month after hospital discharge in 31 of 57 patients (54.4%) [29]. In a study from Germany that included 100 patients who had recently recovered from COVID-19, cardiac magnetic resonance imaging (MRI) performed a median of 71 days after diagnosis revealed cardiac involvement in 78% of patients and ongoing myocardial inflammation in 60% of patients [30]. A retrospective study from China of 26 patients who had recovered from COVID-19 and who had initially presented with cardiac symptoms found abnormalities on cardiac MRI in 15 patients (58%) [31]. The assessment of the prevalence of cardiac abnormalities in people with post-acute COVID-19 syndrome should be viewed with caution, however, as the analysis included only patients with cardiac symptoms.

Neuropsychiatric

Neurologic and psychiatric symptoms have also been reported among patients who have recovered from acute COVID-19. High rates of anxiety and depression have been reported in some patients using self-report scales for psychiatric distress [25,32]. Younger patients have been reported to experience more psychiatric symptoms than patients aged >60 years [24,25]. Patients may continue to experience headaches, vision changes, hearing loss, loss of taste or smell, impaired mobility, numbness in extremities, tremors, myalgia, memory loss, cognitive impairment, and mood changes for up to 3 months after diagnosis of COVID-19 [33–35]. One study in the United Kingdom administered cognitive tests to 84,285 participants who had recovered from suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. These participants had worse performances across multiple domains than would be expected for people with the same ages and demographic profiles; this effect was observed even among those who had not been hospitalized [36]. However, the study authors did not report when the tests were administered in relation to the diagnosis of COVID-19.

Persistent symptoms after acute COVID-19 have also been reported in pregnant people [37]. Systematic data on persistent symptoms in children following recovery from the acute phase of COVID-19 are not currently available, although case reports suggest that children may experience long-term effects similar to those experienced by adults after clinical COVID-19 [38,39]. MIS-C is discussed in Special Considerations in Children.

More research and more rigorous observational cohort studies are needed to better understand the pathophysiology and clinical course of these post-acute COVID-19 sequelae and to identify management strategies for patients. More information about ongoing studies can be found at ClinicalTrials.gov.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed December 7, 2020.
2. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856–862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281668>.
3. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, et al. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10):2539–2547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32840379>.
4. Casas-Rojo JM, Anton-Santos JM, Millan-Nunez-Cortes J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp.* 2020;220(8):480-494. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32762922>.
5. Society for Maternal Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf.
6. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1326–1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935037>.
7. Anderson BL, Mendez-Figueroa H, Dahlke JD, Raker C, Hillier SL, Cu-Uvin S. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):321.e1-321.e9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313311>.
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386565>.
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771–1778. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410760>.
10. Zhang R, Ouyang H, Fu L, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4417–4426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32279115>.
11. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship «Diamond Princess» with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020;2(2). Available at: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200110>.
12. Cohen J, Burbelo PD. Reinfection with SARS-CoV-2: implications for vaccines. *Oxford Academic.* 2020. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1866/6041697>.
13. Nonaka CKV, Franco MM, Graf T, et al. Genomic evidence of SARS-CoV-2 reinfection case with E484K spike mutation, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(5). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33605869>.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>. Accessed March 2, 2021.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Investigative criteria for suspected cases of SARS-CoV-2 reinfection (ICR). 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html>. Accessed March 30, 2021.
16. Kim AY, Gandhi RT. Reinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: what goes around may come back around. 2020. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1541/5920338>.
17. BNO News. COVID-19 reinfection tracker. 2020. Available at: <https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker/>. Accessed March 2, 2021.
18. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA.* 2020;324(22):2251–2252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33206133>.
19. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32784198>.
20. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the COVID symptoms study app. *Nat Med.* 2020. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01292-y>.
21. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644129>.

22. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive care syndrome: an overview. *J Transl Int Med.* 2017;5(2):90–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721340>.
23. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network-United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993–998. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32730238>.
24. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013–1022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32729939>.
25. Cai X, Hu X, Ekumi IO, et al. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(10):1030–1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32753338>.
26. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33428867>.
27. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776560>.
28. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15(11):e0240784. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33166287>.
29. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32600344>.
30. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32730619>.
31. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330–2339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32763118>.
32. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32738287>.
33. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients-an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32838240>.
34. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32498691>.
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med.* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33403772>.
36. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: an N = 84,285 online study. *medRxiv.* 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.20.20215863v1>.
37. Afshar Y, Gaw SL, Flaherman WJ, et al. Clinical presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant and recently pregnant people. *Obstet Gynecol.* 2020;136(6):1117–1125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33027186>.
38. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):914–921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33205450>.
39. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *MedRxiv.* 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.23.21250375v1>.

Clinical Management Summary

Last Updated: August 25, 2021

Two main processes are thought to drive the pathogenesis of COVID-19. Early in the clinical course, the disease is primarily driven by the replication of SARS-CoV-2. Later in the clinical course, the disease appears to be driven by a dysregulated immune/inflammatory response to SARS-CoV-2 that leads to tissue damage. Based on this understanding, it is anticipated that therapies that directly target SARS-CoV-2 would have the greatest effect early in the course of the disease, while immunosuppressive/anti-inflammatory therapies are likely to be more beneficial in the later stages of COVID-19.

The clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection includes asymptomatic or presymptomatic infection and mild, moderate, severe, and critical illness. Figure 1 provides guidance for clinicians on the therapeutic management of nonhospitalized adult patients. This includes patients who do not require hospitalization or supplemental oxygen and those who have been discharged from an emergency department or a hospital. Figure 2 provides guidance on the therapeutic management of hospitalized adult patients according to their disease severity and oxygen requirements.

Figure 1. Therapeutic Management of NonHospitalized Adults with COVID-19

All outpatients with COVID-19 who enter the health care system should have in-person or telehealth follow-up visits. Symptomatic treatments, including hydration, antipyretics, analgesics, and antitussives, can be initiated as needed.

Patients should be counseled about symptoms that warrant re-evaluation by a health care provider (e.g., new onset dyspnea, worsening dyspnea [particularly dyspnea that occurs while the patient is resting or that interferes with daily activities], mental status changes). Home resources should be assessed before patients are discharged from a clinic, urgent care center, ED, or hospital; outpatients should have access to housing, proper nutrition, a caregiver, and a device that is suitable for telehealth. If patients are discharged while they are still receiving oxygen supplementation, they should receive oximetry monitoring and close follow-up soon after discharge.

PATIENT DISPOSITION	PANEL'S RECOMMENDATIONS
<p>Not Requiring Hospitalization or Supplemental Oxygen, As Determined by a Health Care Provider in ED or an In-Person or Telehealth Visit</p>	<p>Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody products are recommended for outpatients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of disease progression, as defined by the EUA criteria (treatments are listed in alphabetical order):^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Casirivimab plus imdevimab; or • Sotrovimab <p>At this time, the Panel recommends against the use of bamlanivimab plus etesevimab in these patients due to an increase in the proportion of potentially resistant variants (AIII).^a See text for details.</p> <p>The Panel recommends against the use of dexamethasone or other systemic glucocorticoids in the absence of another indication (AIII).^b</p>
<p>Discharged From Hospital Inpatient Setting in Stable Condition and Does Not Require Supplemental Oxygen</p>	<p>The Panel recommends against continuing the use of remdesivir (AIIa), dexamethasone (AIIa), or baricitinib (AIIa) after hospital discharge.</p>
<p>Discharged From Hospital Inpatient Setting and Requires Supplemental Oxygen</p> <p><i>For those who are stable enough for discharge but who still require oxygen^c</i></p>	<p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the continued use of remdesivir, dexamethasone, and/or baricitinib. Review the text below when considering the use of any of these agents after hospital discharge.</p>
<p>Discharged From ED Despite New or Increasing Need for Supplemental Oxygen</p> <p><i>When hospital resources are limited, inpatient admission is not possible, and close follow-up is ensured^d</i></p>	<p>The Panel recommends using dexamethasone 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for adverse events (BIII).</p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the use of remdesivir. When considering the use of remdesivir, review the text below for further discussion.</p> <p>The Panel recommends against the use of baricitinib in this setting, except in a clinical trial (AIII).</p>
<p>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional</p> <p>Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion</p>	

^a In laboratory studies, some SARS-CoV-2 variants of concern or interest harbor certain mutations that are associated with reduced susceptibility to certain agents. Some regimens may be preferred in certain settings based on the degree of reduced susceptibility and the prevalence of these variants in a given region. See Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies and the Panel's statement on the EUAs for anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies for more information. Updates on the distribution of bamlanivimab plus etesevimab are available on the HHS Bamlanivimab/Etesevimab website.

^b There is currently a lack of safety and efficacy data on the use of these agents in outpatients with COVID-19; using systemic glucocorticoids in this setting may cause harm.

^c These individuals should receive oximetry monitoring and close follow-up through telehealth, visiting nurse services, or in-person clinic visits.

^d In cases where resources (e.g., inpatient beds, staff members) are scarce, it may be necessary to discharge an adult patient and provide an advanced level of home care, including supplemental oxygen (whether patients are receiving oxygen at home for the first time or are increasing their baseline oxygen requirements), pulse oximetry, and close follow-up through visiting nurse services, telehealth, or in-person clinic visits.

Key: ED = emergency department; EUA = Emergency Use Authorization; HHS = Department of Health and Human Services; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally

Figure 2. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 Based on Disease Severity

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS
Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen	<p>The Panel recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other corticosteroids (AIII).^a</p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, remdesivir may be appropriate.</p>
Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir^b (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIa) • Dexamethasone plus remdesivir^b (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (BIII) • Dexamethasone (when combination with remdesivir cannot be used or is not available) (BI)
Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (AI) • Dexamethasone plus remdesivir^b (BIII) <p>For recently hospitalized^c patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Add either baricitinib (BIa) or IV tocilizumab (BIa) to one of the two options above^d • If neither baricitinib nor IV tocilizumab is available or feasible to use, tofacitinib can be used instead of baricitinib (BIa) or IV sarilumab can be used instead of IV tocilizumab (BIa).
Hospitalized and Requires IMV or ECMO	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (AI) <p>For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIa) • If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, IV sarilumab can be used (BIa).
<p>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion</p>	
<p>^a Corticosteroids prescribed for an underlying condition should be continued. ^b If patients progress to requiring high-flow oxygen, noninvasive ventilation, mechanical ventilation, or ECMO, complete remdesivir course. ^c For example, within 3 days of hospital admission. ^d Drugs are listed alphabetically and not in order of preference. As there are no studies directly comparing baricitinib and tocilizumab for treatment of COVID-19, there is insufficient evidence to recommend one drug over the other. Treatment decisions should be determined by local guidance, drug availability, and patient comorbidities.</p> <p>Key: ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ICU = intensive care unit; IMV = invasive mechanical ventilation; IV = intravenous; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally</p>	

General Management of Nonhospitalized Patients With Acute COVID-19

Last Updated: July 8, 2021

Summary Recommendations

Management of nonhospitalized patients with acute COVID-19 should include providing supportive care, taking steps to reduce the risk of SARS-CoV-2 transmission (including isolating the patient), and advising patients on when to contact a health care provider and seek an in-person evaluation (**AIII**).

When possible, patients with symptoms of COVID-19 should be triaged via telehealth visits before receiving in-person care. Patients with dyspnea should be referred for an in-person evaluation by a health care provider and should be followed closely during the initial days after the onset of dyspnea to assess for worsening respiratory status (**AIII**).

Management plans should be based on a patient's vital signs, physical exam findings, risk factors for progression to severe illness, and the availability of health care resources (**AIII**).

See Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 for specific recommendations on using pharmacologic therapy in nonhospitalized patients.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

Introduction

This section of the Guidelines is intended to provide information to health care providers who are caring for nonhospitalized patients with COVID-19. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's (the Panel) recommendations for pharmacologic management can be found in Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. The Panel recognizes that the distinction between outpatient and inpatient care may be less clear during the COVID-19 pandemic. Patients with COVID-19 may receive care outside traditional ambulatory care or hospital settings if there is a shortage of hospital beds, staff, or resources. Settings such as field hospitals and ambulatory surgical centers and programs such as Acute Hospital Care at Home have been implemented to alleviate hospital bed and staffing shortages [1]. Patients may enter an Acute Hospital Care at Home program from either an emergency department (ED) or an inpatient hospital setting. Health care providers should use their judgment when deciding whether the guidance offered in this section applies to individual patients.

This section focuses on the evaluation and management of:

- Adults with COVID-19 in an ambulatory care setting;
- Adults with COVID-19 following discharge from the ED; and
- Adults with COVID-19 following inpatient discharge.

Outpatient evaluation and management in each of these settings may include some or all of the following: telemedicine, remote monitoring, in-person visits, and home visits by nurses or other health care providers.

Managing Patients With COVID-19 in an Ambulatory Care Setting

Approximately 80% of patients with COVID-19 have mild illness that does not warrant medical intervention or hospitalization [2]. Most patients with mild COVID-19 (defined as the absence of viral pneumonia and hypoxemia) can be managed in an ambulatory care setting or at home. Patients with moderate COVID-19 (those with viral pneumonia but without hypoxemia) or severe COVID-19 (those with dyspnea, hypoxemia, or lung infiltrates >50%) need in-person evaluation and close monitoring, as pulmonary disease can progress rapidly and require hospitalization [3].

Health care providers should identify patients who may be at high risk for progression to severe COVID-19; these patients may be candidates for anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody treatment (see Figure 1 in Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults with COVID-19). Management of COVID-19 patients in the outpatient setting should focus on providing supportive care, taking steps to reduce the risk of SARS-CoV-2 transmission (e.g., wearing a mask, isolating the patient) [4,5], and advising patients on when to seek in-person evaluation [6]. Supportive care includes managing symptoms (as described below), ensuring that patients are receiving the proper nutrition, and paying attention to the risks of social isolation, particularly in older adults [7]. Other unique aspects of care for geriatric patients with COVID-19 include considerations related to cognitive impairment, frailty, fall risk, and polypharmacy. Older patients and those with chronic medical conditions have a higher risk for hospitalization and death; however, SARS-CoV-2 infection may cause severe disease and death in patients of any age, even in the absence of any risk factors. The decision to monitor a patient in the outpatient setting should be made on a case-by-case basis.

Assessing the Need for In-Person Evaluation

When possible, patients with suspected or laboratory-confirmed COVID-19 should be triaged via telehealth visits before they receive an in-person evaluation. Outpatient management may include the use of patient self-assessment tools. During initial triage, clinic staff should determine which patients are eligible to receive supportive care at home and which patients warrant an in-person evaluation [8]. Local emergency medical services, if called by the patient, may also be of help in deciding whether an in-person evaluation is indicated. Patient management plans should be based on the patient's vital signs, physical exam findings, risk factors for progression to severe illness, and the availability of health care resources (**AIII**).

All patients with dyspnea, oxygen saturation (SpO₂) ≤94% on room air at sea level (if this information is available), or symptoms that suggest higher acuity (e.g., chest pain or tightness, dizziness, confusion or other mental status changes) should be referred for an in-person evaluation by a health care provider. The criteria used to determine the appropriate clinical setting for an in-person evaluation may vary by location and institution; it may also change over time as new data and treatment options emerge. There should be a low threshold for in-person evaluation of older persons and those with medical con-

ditions associated with risk of progression to severe COVID-19. The individual who performs the initial triage should use their clinical judgement to determine whether a patient requires ambulance transport. There are unique considerations for residents of nursing homes and other long-term care facilities who develop acute COVID-19. Decisions about transferring these patients for an in-person evaluation should be a collaborative effort between the resident (or their health care decision maker), a hospital-based specialist (e.g., an emergency physician or geriatrician), and the clinical manager of the facility [9].

In some settings where clinical evaluation is challenged by geography, health care provider home visits may be used to evaluate patients [10]. Patients who are homeless should be provided with housing where they can adequately self-isolate. Providers should be aware of the potential adverse effects of prolonged social isolation, including depression and anxiety [7]. All outpatients should receive instructions regarding self-care, isolation, and follow-up, and should be advised to contact a health care provider or a local ED for any worsening symptoms [11,12]. Guidance for implementing home care and isolation of outpatients with COVID-19 is provided by the *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*.

Clinical Considerations When Managing Patients in an Ambulatory Care Setting

Persons who have symptoms that are compatible with COVID-19 should undergo diagnostic SARS-CoV-2 testing (see Prevention and Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection). Patients with SARS-CoV-2 infection may be asymptomatic or experience symptoms that are indistinguishable from other acute viral or bacterial infections (e.g., fever, cough, sore throat, malaise, muscle pain, headache, gastrointestinal symptoms). It is important to consider other possible etiologies of symptoms, including other respiratory viral infections (e.g., influenza), community-acquired pneumonia, congestive heart failure, asthma or chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, and streptococcal pharyngitis.

In most adult patients, if dyspnea develops, it tends to occur between 4 and 8 days after symptom onset, although it can also occur after 10 days [13]. While mild dyspnea is common, worsening dyspnea and severe chest pain/tightness suggest the development or progression of pulmonary involvement. In studies of patients who developed acute respiratory distress syndrome, progression occurred a median of 2.5 days after the onset of dyspnea [14–16]. Adult outpatients with dyspnea should be followed closely with telehealth or in-person monitoring, particularly during the first few days following the onset of dyspnea, to monitor for worsening respiratory status (**AIH**).

If an adult patient has access to a pulse oximeter at home, SpO₂ measurements can be used to help assess overall clinical status. Patients should be advised to use pulse oximeters on warm fingers rather than cold fingers for better accuracy. Patients should inform their health care provider if the value is repeatedly below 95% on room air at sea level. Pulse oximetry may not accurately detect occult hypoxemia, especially in Black patients [3,17,18]. Additionally, SpO₂ readings obtained through a mobile phone application may not be accurate enough for clinical use [19–21]. Importantly, oximetry should only be interpreted within the context of a patient's entire clinical presentation (i.e., results should be disregarded if a patient is complaining of increasing dyspnea).

Counseling Regarding the Need for Follow-Up

Health care providers should identify patients who are at high risk for disease progression. These patients may be candidates for anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody treatments, and clinicians should ensure that these patients receive adequate medical follow-up. The frequency and duration of follow-up will depend on the risk for severe disease, the severity of symptoms, and the patient's ability to self-report worsening symptoms. Health care providers should determine whether a patient has access to a phone, computer, or tablet for telehealth; whether they have adequate transportation for clinic visits; and whether they have regular access to food. The clinician should also confirm that the patient has a caregiver who can assist with daily activities if needed.

All patients and/or their family members or caregivers should be counseled about the warning symptoms that should prompt re-evaluation through a telehealth visit or an in-person evaluation in an ambulatory care setting or ED. These symptoms include new onset of dyspnea; worsening dyspnea (particularly if dyspnea occurs while resting or if it interferes with daily activities); dizziness; and mental status changes, such as confusion. Patients should be educated about the time course of these symptoms and the possible respiratory decline that may occur, on average, 1 week after the onset of illness.

Managing Adults With COVID-19 Following Discharge from the Emergency Department

There are no fixed criteria for admitting patients with COVID-19 to the hospital; criteria may vary by region and hospital facilities. Patients with severe disease are typically admitted to the hospital, but

some patients with severe disease may not be admitted due to a high prevalence of infection and limited hospital resources. In addition, patients who could receive appropriate care at home but are unable to be adequately managed in their usual residential setting are candidates for temporary shelter in supervised facilities, such as a COVID-19 alternative care facility [22]. For example, patients who are living in multigenerational households or who are homeless may not be able to self-isolate and should be provided resources such as dedicated housing units or hotel rooms, when available. Unfortunately, dedicated residential care facilities for COVID-19 patients are not widely available, and community-based solutions for self-care and isolation should be explored.

Treatment with an anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody is recommended for patients with mild to moderate COVID-19 who are not on supplemental oxygen and who have been discharged from the ED but who are at high risk for clinical progression (see Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19).

In the cases where institutional resources (e.g., inpatient beds, staff members) are scarce, it may be necessary to discharge an adult patient and provide an advanced level of home care, including supplemental oxygen (if indicated), pulse oximetry, and close follow-up. Although early discharge of those with severe disease is not generally recommended by the Panel, it is recognized that these management strategies are sometimes necessary. In these situations, some institutions are providing frequent telemedicine follow-up visits for these patients or providing a hotline for patients to speak with a clinician when necessary. Home resources should be assessed before a patient is discharged from the ED; outpatients should have a caregiver and access to a device that is suitable for telehealth. Patients and/or their family members or caregivers should be counseled about the warning symptoms that should prompt re-evaluation by a health care provider. Special consideration may be given to using certain therapeutics (e.g., dexamethasone) in this setting. For more information, see Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19.

Anticoagulants and antiplatelet therapy should not be initiated in the ED for the prevention of venous thromboembolism (VTE) or arterial thrombosis if the patient is not being admitted to the hospital, unless the patient has other indications for the therapy or is participating in a clinical trial (AIII). For more information, see Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. Patients should be encouraged to ambulate, and activity should be increased according to the patient's tolerance.

Managing Adults With COVID-19 Following Hospital Discharge

Most patients who are discharged from the hospital setting should have a follow-up visit with a health care provider soon after discharge. Whether an in-person or a telehealth visit is most appropriate depends on the clinical and social situation. In some cases, adult patients are deemed to be stable for discharge from the inpatient setting even though they still require supplemental oxygen. Special consideration may be given to using certain therapeutics (e.g., dexamethasone) in this setting. For more information, see Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. When possible, these individuals should receive oximetry monitoring and close follow-up through telehealth visits, visiting nurse services, or in-person clinic visits.

Hospitalized patients with COVID-19 should not be routinely discharged while receiving VTE prophylaxis, unless they have another indication or are participating in a clinical trial (AIII). For more information, see Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. Patients should be encouraged to ambulate, and activity should be increased according to the patient's tolerance.

Considerations in Pregnancy

Managing pregnant outpatients with COVID-19 is similar to managing nonpregnant patients (see Special Considerations in Pregnancy). Clinicians should offer supportive care, take steps to reduce the risk of SARS-CoV-2 transmission, and provide guidance on when to seek an in-person evaluation. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) has developed an algorithm to aid the practitioner in evaluating and managing pregnant outpatients with laboratory-confirmed or suspected COVID-19 [23]. ACOG has also published recommendations on how to use telehealth for prenatal care and how to modify routine prenatal care when necessary to decrease the risk of SARS-CoV-2 transmission to patients, caregivers, and staff.

In pregnant patients, SpO₂ should be maintained at 95% or above on room air at sea level; therefore, the threshold for monitoring pregnant patients in an inpatient setting may be lower than in nonpregnant patients [24]. In general, there are no changes to fetal monitoring recommendations in the outpa-

tient setting, and fetal management should be similar to the fetal management used for other pregnant patients with medical illness [25]. However, these monitoring strategies can be discussed on a case-by-case basis with an obstetrician. Pregnant and lactating patients should be given the opportunity to participate in clinical trials of outpatients with COVID-19 to help inform decision-making in this population.

Considerations in Children

Children and adolescents with acute COVID-19 are less likely than adults to require medical intervention or hospitalization, and most can be managed in an ambulatory care setting or at home. In general, the need for ED evaluation or hospitalization should be based on the patient's vital signs, physical exam findings (e.g., dyspnea), and risk factors for progression to severe illness. Certain groups, including young infants, children with risk factors, and those with presentations that overlap with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), may require hospitalization for more intensive monitoring. However, this should be determined on a case-by-case basis.

Most children with mild or moderate COVID-19, even those with risk factors, will not progress to more severe illness and will recover without specific therapy (see *Special Considerations in Children*). There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against the use of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody products in nonhospitalized children with COVID-19 who have risk factors for severe disease. The available efficacy data for adults suggests that anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody products may be considered for use in children who meet the Food and Drug Administration Emergency Use Authorization (EUA) criteria, especially those who have more than one risk factor. The decision to use these products in children should be made on a case-by-case basis in consultation with a pediatric infectious disease specialist. The risk factors that predict progression to severe disease in adults can be used to determine the risk of progression in children aged ≥ 16 years (see the Panel's statement on the EUAs for anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies).

In general, pediatric patients should not continue receiving remdesivir, dexamethasone, or other COVID-19-directed therapies following discharge from an ED or an inpatient setting. Clinicians should refer to *Special Considerations in Children* for more information on the management of children with COVID-19.

References

1. Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS announces comprehensive strategy to enhance hospital capacity amid COVID-19 surge. 2020. Available at: <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-announces-comprehensive-strategy-enhance-hospital-capacity-amid-covid-19-surge>. Accessed March 3, 2021.
2. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6924e2-H.pdf>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed March 3, 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: how to protect yourself & others. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>. Accessed March 15, 2021.
5. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: if you are sick or caring for someone. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/>. Accessed March 15, 2021.
6. Cheng A, Caruso D, McDougall C. Outpatient management of COVID-19: rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2020;102(8):478–486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33064422>.
7. Morrow-Howell N, Galucia N, Swinford E. Recovering from the COVID-19 pandemic: a focus on older adults. *J Aging Soc Policy*. 2020;32(4–5):526–535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32336225>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus self-checker. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/coronavirus-self-checker.html>. Accessed March 3, 2021.
9. Burkett E, Carpenter CR, Hullick C, Arendts G, Ouslander JG. It's time: delivering optimal emergency care of residents of aged care facilities in the era of COVID-19. *Emerg Med Australas*. 2021;33(1):131–137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33131219>.
10. Close RM, Stone MJ. Contact tracing for native americans in rural Arizona. *N Engl J Med*. 2020;383(3):e15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32672426>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: what to do if you are sick. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/steps-when-sick.html>. Accessed March 15, 2021.
12. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: isolate if you are sick. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/isolation.html>. Accessed March 15, 2021.
13. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The early natural history of SARS-CoV-2 infection: clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1124–1126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32451119>.

14. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>.
15. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020;323(16):1612–1614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191259>.
16. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105632>.
17. Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1040–1046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32521167>.
18. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial bias in pulse oximetry measurement. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2477–2478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33326721>.
19. Modi A, Kiroukas R, Scott JB. Accuracy of smartphone pulse oximeters in patients visiting an outpatient pulmonary function lab for a 6-minute walk test. *Respir Care*. 2019;64(Suppl 10). Available at: http://rc.rcjournal.com/content/64/Suppl_10/3238714.
20. Tarassenko L, Greenhalgh T. Question: should smartphone apps be used clinically as oximeters? Answer: no. 2020. Available at: <https://www.cebm.net/covid-19/question-should-smartphone-apps-be-used-as-oximeters-answer-no/>. Accessed March 3, 2021.
21. Jordan TB, Meyers CL, Schradung WA, Donnelly JP. The utility of iPhone oximetry apps: a comparison with standard pulse oximetry measurement in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020;38(5):925–928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31471076>.
22. Meyer GS, Blanchfield BB, Bohmer RMJ, Mountford MB, Vanderwagen WC. Alternative care sites for the COVID-19 pandemic: the early U.S. and U.K. experience. *NEJM Catalyst*. 2020. Available at: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0224>.
23. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Outpatient Assessment and Management for Pregnant Women with Suspected or Confirmed Novel Coronavirus (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/files/pdfs/clinical-guidance/practice-advisory/covid-19-algorithm.pdf>. Accessed April 2, 2020.
24. The American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics. 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>. Accessed February 8, 2021.
25. Society for Maternal-Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf.

<...>

Care of Critically Ill Adult Patients With COVID-19

Last Updated: July 8, 2021

Summary Recommendations

Infection Control

- For health care workers who are performing aerosol-generating procedures on patients with COVID-19, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends using an N95 respirator (or equivalent or higher-level respirator) rather than surgical masks, in addition to other personal protective equipment (PPE) (i.e., gloves, gown, and eye protection such as a face shield or safety goggles) **(AIII)**.
- The Panel recommends minimizing the use of aerosol-generating procedures on intensive care unit patients with COVID-19 and carrying out any necessary aerosol-generating procedures in a negative-pressure room, also known as an airborne infection isolation room, when available **(AIII)**.
- For health care workers who are providing usual care for nonventilated patients with COVID-19, the Panel recommends using an N95 respirator (or equivalent or higher-level respirator) or a surgical mask in addition to other PPE (i.e., gloves, gown, and eye protection such as a face shield or safety goggles) **(AIIa)**.
- For health care workers who are performing non-aerosol-generating procedures on patients with COVID-19 who are on closed-circuit mechanical ventilation, the Panel recommends using an N95 respirator (or equivalent or higher-level respirator) in addition to other PPE (i.e., gloves, gown, and eye protection such as a face shield or safety goggles) because ventilator circuits may become disrupted unexpectedly **(BIII)**.
- The Panel recommends that endotracheal intubation in patients with COVID-19 be performed by health care providers with extensive airway management experience, if possible **(AIII)**.
- The Panel recommends that intubation be performed using video laryngoscopy, if possible **(CIIa)**.

Hemodynamics

- For adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends using dynamic parameters, skin temperature, capillary refilling time, and/or lactate levels over static parameters to assess fluid responsiveness **(BIIa)**.
- For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends using buffered/balanced crystalloids over unbalanced crystalloids **(BIIa)**.
- For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock, the Panel **recommends against** the initial use of **albumin** for resuscitation **(BI)**.
- For adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends **norepinephrine** as the first-choice vasopressor **(AI)**.
- For adults with COVID-19 and shock, the Panel recommends titrating vasoactive agents to target a mean arterial pressure **(MAP)** of 60 to 65 mm Hg over higher MAP targets **(BI)**.

Summary Recommendations

- The Panel **recommends against** using **hydroxyethyl starches** for intravascular volume replacement in patients with sepsis or septic shock (A1).
- When norepinephrine is available, the Panel **recommends against** using **dopamine** for patients with COVID-19 and shock (A1).
- As a second line vasopressor, the Panel recommends adding either vasopressin (up to 0.03 units/min) (B1a) or **epinephrine (B1b)** to norepinephrine to raise MAP to target or adding **vasopressin** (up to 0.03 units/min) (B1a) to decrease norepinephrine dosage.
- The Panel **recommends against** using **low-dose dopamine** for renal protection (A1).
- The Panel recommends using **dobutamine** in patients who show evidence of cardiac dysfunction and persistent hypoperfusion despite adequate fluid loading and the use of vasopressor agents (B11).
- The Panel recommends that all patients who require vasopressors have an arterial catheter placed as soon as practical, if resources are available (B111).
- For adults with refractory septic shock who have completed a course of corticosteroids to treat their COVID-19, the Panel recommends using low-dose corticosteroid therapy («shock-reversal») over no corticosteroid therapy (B1a).

Oxygenation and Ventilation

- For adults with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure despite conventional oxygen therapy, the Panel recommends high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen over noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) (B1a).
- In the absence of an indication for endotracheal intubation, the Panel recommends a closely monitored trial of NIPPV for adults with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure and for whom HFNC is not available (B1a).
- For patients with persistent hypoxemia despite increasing supplemental oxygen requirements in whom endotracheal intubation is not otherwise indicated, the Panel recommends considering a trial of awake prone positioning to improve oxygenation (C1a).
- The Panel **recommends against** using awake prone positioning as a rescue therapy for refractory hypoxemia to avoid intubation in patients who otherwise meet the indications for intubation and mechanical ventilation (A111).
- If intubation becomes necessary, the procedure should be performed by an experienced practitioner in a controlled setting due to the enhanced risk of exposing health care practitioners to SARS-CoV-2 during intubation (A111).
- For mechanically ventilated adults with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome (ARDS):
 - The Panel recommends using low tidal volume (VT) ventilation (VT 4–8 mL/kg of predicted body weight) over higher VT ventilation (VT >8 mL/kg) (A1).
 - The Panel recommends targeting plateau pressures of <30 cm H₂O (A1a).
 - The Panel recommends using a conservative fluid strategy over a liberal fluid strategy (B1a).
 - The Panel **recommends against** the routine use of **inhaled nitric oxide (A1a)**.
- For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate-to-severe ARDS:
 - The Panel recommends using a higher positive end-expiratory pressure (PEEP) strategy over a lower PEEP strategy (B1a).
 - For mechanically ventilated adults with COVID-19 and refractory hypoxemia despite optimized ventilation, the Panel recommends prone ventilation for 12 to 16 hours per day over no prone ventilation (B1a).
 - The Panel recommends using, as needed, intermittent boluses of neuromuscular blocking agents (NMBA) or continuous NMBA infusion to facilitate protective lung ventilation (B1a).
 - In the event of persistent patient-ventilator dyssynchrony, or in cases where a patient requires ongoing deep sedation, prone ventilation, or persistently high plateau pressures, the Panel recommends using a continuous NMBA infusion for up to 48 hours as long as patient anxiety and pain can be adequately monitored and controlled (B111).
 - For mechanically ventilated adults with COVID-19, severe ARDS, and hypoxemia despite optimized ventilation and other rescue strategies:
 - The Panel recommends using recruitment maneuvers rather than not using recruitment maneuvers (C1a).
 - If recruitment maneuvers are used, the Panel recommends against using staircase (incremental PEEP) recruitment maneuvers (A1a).
 - The Panel recommends using an inhaled pulmonary vasodilator as a rescue therapy; if no rapid improvement in oxygenation is observed, the treatment should be tapered off (C111).

Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy

- For critically ill patients with COVID-19 who have acute kidney injury and who develop indications for renal replacement therapy, the Panel recommends continuous renal replacement therapy (CRRT), if available (B11).
- If CRRT is not available or not possible due to limited resources, the Panel recommends prolonged intermittent renal replacement therapy rather than intermittent hemodialysis (B111).

Pharmacologic Interventions

- In patients with COVID-19 and severe or critical illness, there is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against empiric broad-spectrum antimicrobial therapy in the absence of another indication.
- If antimicrobials are initiated, the Panel recommends that their use should be reassessed daily to minimize the adverse consequences of unnecessary antimicrobial therapy (A111).

Extracorporeal Membrane Oxygenation

- There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against the use of extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 and refractory hypoxemia.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

General Considerations

Last Updated: April 21, 2021

Severe cases of COVID-19 may be associated with hypoxemic respiratory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS), septic shock, cardiac dysfunction, elevation in multiple inflammatory cytokines, thromboembolic disease, and/or exacerbation of underlying comorbidities. In addition to pulmonary disease, patients with COVID-19 may also experience cardiac, hepatic, renal, and central nervous system disease. Because patients with critical illness are likely to undergo aerosol-generating procedures, they should be placed in airborne infection isolation rooms, when available.

Guidance on diagnostic testing for SARS-CoV-2 can be found in the Testing for SARS-CoV-2 Infection section.

Most of the recommendations for the management of critically ill patients with COVID-19 are extrapolated from experience with other causes of sepsis [1]. Currently, there is limited information to suggest that the critical care management of patients with COVID-19 should differ substantially from the management of other critically ill patients; however, special precautions to prevent environmental contamination by SARS-CoV-2 are warranted.

As with any patient in the intensive care unit (ICU), successful clinical management of a patient with COVID-19 includes treating both the medical condition that initially resulted in ICU admission and other comorbidities and nosocomial complications.

Comorbid Conditions

Certain attributes and comorbidities (e.g., older age, cardiovascular disease, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, renal disease, obesity, sickle cell disease, receipt of a solid organ transplant) are associated with an increased risk of severe illness from COVID-19 [2].

Bacterial Superinfection of COVID-19-Associated Pneumonia

Limited information exists about the frequency and microbiology of pulmonary coinfections and superinfections in patients with COVID-19, such as hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP). Some studies from China emphasize the lack of bacterial coinfections in patients with COVID-19, while other studies suggest that these patients experience frequent bacterial complications [3–8]. There is appropriate concern about performing pulmonary diagnostic procedures such as bronchoscopy or other airway sampling procedures that require disruption of a closed airway circuit in patients with COVID-19. Thus, while some clinicians do not routinely start empiric broad-spectrum antimicrobial therapy for patients with severe COVID-19 disease, other experienced clinicians routinely use such therapy. However, empiric broad-spectrum antimicrobial therapy is the standard of care for the treatment of shock. Antibiotic stewardship is critical to avoid reflexive or continued courses of antibiotics.

Inflammatory Response Due to COVID-19

Patients with COVID-19 may express increased levels of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines, which has previously been referred to as «cytokine release syndrome» or «cytokine storm», although these are imprecise terms. However, these terms are misnomers because the magnitude of cytokine elevation in patients with COVID-19 is modest compared to that in patients with many other critical illnesses, such as sepsis and ARDS [9,10].

Patients with COVID-19 and severe pulmonary involvement are well described to also manifest extrapulmonary disease and to exhibit laboratory markers of acute inflammation. Patients with these manifestations of severe pulmonary disease typically progress to critical illness 10 to 12 days after the onset of COVID-19 symptoms.

Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults

In addition, there are case reports describing patients who had evidence of acute or recent SARS-CoV-2 infection (documented by a nucleic acid amplification test [NAAT] or antigen or antibody testing) with minimal respiratory symptoms, but with laboratory markers of severe inflammation (e.g., elevated C-reactive protein [CRP], ferritin, D-dimer, cardiac enzymes, liver enzymes, and creatinine) and various other symptoms, including fever and shock; and signs of cardiovascular, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic disease. This constellation of signs and symptoms has been designated multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) [11]. To date, most adults in whom MIS-A has

been described have survived. This syndrome is similar to a syndrome previously described in children (multisystem inflammatory syndrome in children [MIS-C]).

MIS-A is defined by the following criteria:

1. A severe illness requiring hospitalization in an individual aged ≥ 21 years;
2. Current or past infection with SARS-CoV-2;
3. Severe dysfunction in one or more extrapulmonary organ systems;
4. Laboratory evidence of elevated inflammatory markers (e.g., CRP, ferritin, D-dimer, interleukin [IL]-6);
5. Absence of severe respiratory illness; and
6. Absence of an alternative unifying diagnosis.¹¹

Because there is no specific diagnostic test for MIS-A, diagnosis of this inflammatory syndrome is one of exclusion after other causes (e.g., septic shock) have been eliminated. Although there are currently no controlled clinical trial data in patients with MIS-A to guide treatment of the syndrome, case reports have described the use of intravenous immunoglobulin, corticosteroids, or anti-IL-6 therapy.

COVID-19-Induced Cardiac Dysfunction, Including Myocarditis

A growing body of literature describes cardiac injury or dysfunction in approximately 20% of patients who are hospitalized with COVID-19 [4,6,12–15]. COVID-19 may be associated with an array of cardiovascular complications, including acute coronary syndrome, myocarditis, arrhythmias, and thromboembolic disease [16].

Thromboembolic Events and COVID-19

Critically ill patients with COVID-19 have been observed to have a prothrombotic state, which is characterized by the elevation of certain biomarkers, and there is an apparent increase in the incidence of venous thromboembolic disease in this population. In some studies, thromboemboli have been diagnosed in patients who received chemical prophylaxis with heparinoids [17–19]. Autopsy studies provide additional evidence of both thromboembolic disease and microvascular thrombosis in patients with COVID-19 [20]. Some authors have called for routine surveillance of ICU patients for venous thromboembolism [21]. See the Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19 section for a more detailed discussion.

Renal and Hepatic Dysfunction Due to COVID-19

Although SARS-CoV-2 is primarily a pulmonary pathogen, renal and hepatic dysfunction are consistently described in patients with severe COVID-19 [4]. In one case series of patients with critical disease, >15% of the patients required continuous renal replacement therapy [6]. See the Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy section for a more detailed discussion.

Considerations in Children

Several large epidemiologic studies suggest that rates of ICU admission are substantially lower for children with COVID-19 than for adults with the disease. However, severe disease does occur in children [22–27]. The risk factors for severe COVID-19 in children have not yet been established. Data from studies of adults with COVID-19 and extrapolation from data on other pediatric respiratory viruses suggest that children who are severely immunocompromised and those with underlying cardiopulmonary disease may be at higher risk for severe COVID-19.

MIS-C, the postinfectious complication of COVID-19 seen in some children, has been described [28,29]. Certain symptoms of MIS-C often require ICU-level care, including blood pressure and inotropic support. These symptoms include severe abdominal pain, multisystem inflammation, shock, cardiac dysfunction, and, rarely, coronary artery aneurysm. A minority of children with MIS-C meet the criteria for typical or atypical Kawasaki disease. For details on MIS-C clinical features and the treatments that are being investigated, see the *Special Considerations in Children* section.

Interactions Between Drugs Used to Treat COVID-19 and Drugs Used to Treat Comorbidities

All ICU patients should be routinely monitored for drug-drug interactions. The potential for drug-drug interactions between investigational medications or medications used off-label to treat COVID-19 and concurrent drugs should be considered.

Sedation Management in Patients With COVID-19

International guidelines provide recommendations on the prevention, detection, and treatment of pain, sedation, and delirium [30,31]. Sedation management strategies, such as maintaining a light level of sedation (when appropriate) and minimizing sedative exposure, have shortened the duration of mechanical ventilation and the length of stay in the ICU for patients without COVID-19 [32,33].

The Society of Critical Care Medicine's (SCCM's) ICU Liberation Campaign promotes the ICU Liberation Bundle (A-F) to improve post-ICU patient outcomes. The A-F Bundle includes the following elements:

- A. Assess, prevent, and manage pain;
- B. Both spontaneous awakening and breathing trials;
- C. Choice of analgesia and sedation;
- D. Delirium: assess, prevent, and manage;
- E. Early mobility and exercise; *and*
- F. Family engagement and empowerment.

The A-F Bundle also provides frontline staff with practical application strategies for each element [34]. The A-F Bundle should be incorporated using an interprofessional team model. This approach helps standardize communication among team members, improves survival, and reduces long-term cognitive dysfunction of patients [35]. Despite the known benefits of the A-F Bundle, its impact has not been directly assessed in patients with COVID-19; however, the use of the Bundle should be encouraged, when appropriate, to improve ICU patient outcomes. Prolonged mechanical ventilation of COVID-19 patients, coupled with deep sedation and potentially neuromuscular blockade, increases the workload of ICU staff. Additionally, significant drug shortages may force clinicians to use older sedatives with prolonged durations of action and active metabolites, impeding routine implementation of the PADIS Guidelines. This puts patients at additional risk for ICU and post-ICU complications.

Post-Intensive Care Syndrome

Patients with COVID-19 are reported to experience prolonged delirium and/or encephalopathy. Risk factors that are associated with delirium include the use of mechanical ventilation; the use of restraints; the use of benzodiazepine, opioid, and vasopressor infusions; and the use of antipsychotics [36,37]. Neurological complications are associated with older age and underlying conditions, such as hypertension and diabetes mellitus [38]. Autopsy studies have reported both macrovascular and microvascular thrombosis, with evidence of hypoxic ischemia [39]. Adequate management requires careful attention to best sedation practices and vigilance in stroke detection.

Post-intensive care syndrome (PICS) is a spectrum of cognitive, psychiatric, and/or physical disability that affects survivors of critical illness and persists after a patient leaves the ICU [40]. Patients with PICS may present with varying levels of impairment; including profound muscle weakness (ICU-acquired weakness); problems with thinking and judgment (cognitive dysfunction); and mental health problems, such as problems sleeping, post-traumatic stress disorder (PTSD), depression, and anxiety. ICU-acquired weakness affects 33% of all patients who receive mechanical ventilation, 50% of patients with sepsis, and $\leq 50\%$ of patients who remain in the ICU for ≥ 1 week [41]. Cognitive dysfunction affects 30% to 80% of patients discharged from the ICU [44–46]. About 50% of ICU survivors do not return to work within 1 year after discharge [47]. Although no single risk factor has been associated with PICS, there are opportunities to minimize the risk of PICS through medication management (using the A-F Bundle), physical rehabilitation, follow-up clinics, family support, and improved education about the syndrome. PICS also affects family members who participate in the care of their loved ones. In one study, a third of family members who had main decision-making roles experienced mental health problems, such as depression, anxiety, and PTSD [48].

Early reports suggest that some patients with COVID-19 who have been treated in the ICU express manifestations of PICS [49]. Although specific therapies for COVID-19-induced PICS are not yet available, physicians should maintain a high index of suspicion for cognitive impairment and other related problems in survivors of severe or critical COVID-19 illness.

Other Intensive Care Unit-Related Complications

Patients who are critically ill with COVID-19 are at risk for nosocomial infections and other complications of critical illness care, such as VAP, HAP, catheter-related bloodstream infections, and venous thromboembolism. When treating patients with COVID-19, clinicians also need to minimize the risk of conventional ICU complications to optimize the likelihood of a successful ICU outcome.

Advance Care Planning and Goals of Care

The advance care plans and the goals of care for all critically ill patients must be assessed at hospital admission and regularly thereafter. This is an essential element of care for all patients. Information on palliative care for patients with COVID-19 can be found at the National Coalition for Hospice and Palliative Care website.

To guide shared decision-making in cases of serious illness, advance care planning should include identifying existing advance directives that outline a patient's preferences and values. Values and care preferences should be discussed, documented, and revisited regularly for patients with or without prior directives. Specialty palliative care teams can facilitate communication between clinicians and surrogate decision makers, support frontline clinicians, and provide direct patient care services when needed.

Surrogate decision makers should be identified for all critically ill patients with COVID-19 at hospital admission. Infection-control policies for COVID-19 often create communication barriers for surrogate decision makers, and most surrogates will not be physically present when discussing treatment options with clinicians. Many decision-making discussions will occur via telecommunication.

Acknowledgments

The Surviving Sepsis Campaign (SSC), an initiative supported by the SCCM and the European Society of Intensive Care Medicine, issued *Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* in March 2020 [1]. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) has based the recommendations in this section on the SSC COVID-19 Guidelines with permission, and the Panel gratefully acknowledges the work of the SSC COVID-19 Guidelines Panel. The Panel also acknowledges the contributions and expertise of Andrew Rhodes, MBBS, MD, of St. George's University Hospitals in London, England, and Waleed Alhazzani, MBBS, MSc, of McMaster University in Hamilton, Canada.

References

1. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>. Accessed December 8, 2020.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>.
4. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191259>.
5. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region-case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227758>.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105632>.
7. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217556>.
8. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-1379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32242738>.
9. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33075298>.
10. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a «cytokine storm» relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1152-1154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32602883>.
11. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection-United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450-1456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031361>.
12. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32211816>.

13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>.
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076>.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>.
16. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543–558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32690910>.
17. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–1746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320517>.
18. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32367170>.
19. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291094>.
20. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364264>.
21. Tavazzi G, Civardi L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322918>.
22. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32193831>.
23. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 in children-United States, February 12-April 2, 2020. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>. Accessed January 5, 2021.
25. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407719>.
26. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492092>.
27. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC metropolitan region. *J Pediatr*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405091>.
28. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511692>.
29. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410760>.
30. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263–306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269131>.
31. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825–e873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113379>.
32. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med*. 2007;35(2):365–371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205005>.
33. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126–134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191684>.
34. Society of Critical Care Medicine. ICU Liberation Bundle (A-F). Available at: <https://www.sccm.org/ICULiberation/ABCDEF-Bundles>. Accessed January 5, 2021.
35. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med*. 2017;45(2):171–178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861180>.
36. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32294339>.
37. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239–250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33428871>.

38. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275288>.
39. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989–992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32530583>.
40. Society of Critical Care Medicine. Post-intensive care syndrome. 2013. Available at: <https://www.sccm.org/MyICUCare/THRIVE/Post-intensive-Care-Syndrome>. Accessed September 22, 2020.
41. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med.* 2014;42(4):849–859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247473>.
42. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288(22):2859–2867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472328>.
43. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):261–268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511703>.
44. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1306–1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088092>.
45. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787–1794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978258>.
46. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1307–1315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492988>.
47. Kamdar BB, Sepulveda KA, Chong A, et al. Return to work and lost earnings after acute respiratory distress syndrome: a 5-year prospective, longitudinal study of long-term survivors. *Thorax.* 2018;73(2):125–133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918401>.
48. Azoulay E, Pochard F, Kentish-Barnes N, et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):987–994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665319>.
49. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644129>.

<...>

Table 2e

Characteristics of Antiviral Agents That Are Approved or Under Evaluation for the Treatment of COVID-19

Last Updated: July 8, 2021

- The information in this table is derived from data on the use of these drugs for FDA-approved indications or in investigational trials, and it is supplemented with data on their use in patients with COVID-19, when available.
- Information on CQ, HCQ, and LPV/RTV are available in the archived versions of the Guidelines. However, the Panel **recommends against** using these agents to treat COVID-19.
- There are limited or no data on dose modifications for patients with organ failure or those who require extracorporeal devices. Please refer to product labels, when available.
- There are currently not enough data to determine whether certain medications can be safely coadministered with therapies for the treatment of COVID-19.
- When using concomitant medications with similar toxicity profiles, consider performing additional safety monitoring.
- The potential additive, antagonistic, or synergistic effects and the safety of using combination therapies for the treatment of COVID-19 are unknown. Clinicians are encouraged to report AEs to the FDA MedWatch program.
- For drug interaction information, please refer to product labels and visit the Liverpool COVID-19 Drug Interactions website.
- For the Panel's recommendations on using the drugs listed in this table, please refer to the individual drug sections or Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19.

Dosing Regimens The doses listed here are for approved indications or from reported experiences or clinical trials.	Adverse Events	Monitoring Parameters	Drug-Drug Interaction Potential	Comments and Links to Clinical Trials
Remdesivir				
<p>The doses and indications listed below come from the FDA product information. Please see Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 for the Panel's recommendations on when to use RDV.</p> <p>For Hospitalized Adults and Children (Aged ≥12 Years and Weighing ≥40 kg)</p> <p><i>For Patients Who Are Not Mechanically Ventilated and/or on ECMO:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • RDV 200 mg IV^a on Day 1, then RDV 100 mg IV on Days 2–5 • For patients who do not show clinical improvement after 5 days of therapy, treatment may be extended to up to 10 days. <p><i>For Mechanically Ventilated Patients and/or Patients on ECMO:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • RDV 200 mg IV^a on Day 1, then RDV 100 mg IV on Days 2–10 <p>Suggested Dose in EUAb for Hospitalized Children</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>For Patients Weighing 3.5 kg to <40 kg:</i> • RDV 5 mg/kg IV^a on Day 1, then RDV 2.5 mg/kg IV once daily starting on Day 2 • For patients who are not mechanically ventilated and/or on ECMO, the duration is 5 days. If patients have not shown clinical improvement after 5 days, treatment may be extended to up to 10 days. • For mechanically ventilated patients and/or patients on ECMO, the recommended treatment duration is 10 days. <p><i>For Patients Aged <12 Years and Weighing ≥40 kg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Same dose as for adults 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • ALT and AST elevations • Hypersensitivity • Increases in prothrombin time • Drug vehicle is SBECD, which has been associated with renal and liver toxicity. SBECD accumulation may occur in patients with moderate or severe renal impairment. • Each 100 mg vial of RDV lyophilized powder contains 3 g of SBECD, and each 100 mg/20 mL vial of RDV solution contains 6 g of SBECD. • Clinicians may consider preferentially using the lyophilized powder formulation (which contains less SBECD) in patients with renal impairment. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion reactions • Renal function and hepatic function should be monitored before and during treatment as clinically indicated. • In the FDA product information, RDV is not recommended when eGFR is <30 mL/min. See the Remdesivir section for a discussion on using RDV in people with renal insufficiency. • RDV may need to be discontinued if ALT level increases to >10 times ULN and should be discontinued if there is an increase in ALT level and signs or symptoms of liver inflammation are observed [1]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical drug-drug interaction studies of RDV have not been conducted. • In vitro, RDV is a substrate of CYP3A4, OATP1B1, and P-gp and an inhibitor of CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, and MATE1 [1]. • Minimal to no reduction in RDV exposure is expected when RDV is coadministered with dexamethasone (Gilead Sciences, written communication, July 2020). • CQ or HCQ may decrease the antiviral activity of RDV; coadministration of these drugs is not recommended [1]. • No significant interaction is expected between RDV and oseltamivir or baloxavir (Gilead Sciences, personal and written communications, August and September 2020). 	<ul style="list-style-type: none"> • RDV should be administered in a hospital or a health care setting that can provide a similar level of care to an inpatient hospital. • RDV is approved by the FDA for the treatment of COVID-19 in hospitalized adult and pediatric patients (aged ≥12 years and weighing ≥40 kg). • An EUA^b is available for hospitalized pediatric patients weighing 3.5 kg to <40 kg or aged <12 years and weighing ≥3.5 kg. • A list of clinical trials is available here: Remdesivir
Ivermectin				
<p>Adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The dose most commonly used in clinical trials is IVM 0.2–0.6 mg/kg PO given as a single dose or as a once-daily dose for up to 5 days. 	<ul style="list-style-type: none"> • Generally well tolerated • Dizziness • Pruritis • GI effects (e.g., nausea, diarrhea) • Neurological AEs have been reported when IVM has been used to treat parasitic diseases, but it is not clear whether these AEs were caused by IVM or the underlying conditions. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitor for potential AEs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Minor CYP3A4 substrate • P-gp substrate 	<ul style="list-style-type: none"> • Generally given on an empty stomach with water; however, administering IVM with food increases its bioavailability [2]. • A list of clinical trials is available here: Ivermectin
Nitazoxanide				
<p>Adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doses reported in COVID-19 studies range from NTZ 500 mg PO 3 times daily to 4 times daily [3,4]. Higher doses are being studied (<i>ClinicalTrials.gov</i> Identifier NCT04746183). • Doses used for antiprotozoal indications range from NTZ 500 mg to 1 g PO twice daily. 	<ul style="list-style-type: none"> • Generally well tolerated • Abdominal pain • Diarrhea • Headache • Nausea • Vomiting • Urine discoloration • Ocular discoloration (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitor for potential AEs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug-drug interactions may occur if NTZ is administered concurrently with other highly plasma protein-bound drugs due to competition for binding sites [5]. • If NTZ is coadministered with other highly protein-bound drugs with narrow therapeutic indices, monitor the patient for AEs. 	<ul style="list-style-type: none"> • NTZ should be taken with food. • The oral suspension is not bioequivalent to the tablet formulation. • A list of clinical trials is available here: Nitazoxanide

Note: a – infuse over 30–120 minutes. b – the FDA EUA permits the emergency use of RDV for the treatment of suspected COVID-19 or laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric patients weighing 3.5 kg to <40 kg or aged <12 years and weighing >3.5 kg [6].

Key for Table 2e: AE = adverse event; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate aminotransferase; CQ = chloroquine; CYP = cytochrome P450; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EUA = Emergency Use Authorization; FDA = Food and Drug Administration; GI = gastrointestinal; HCQ = hydroxychloroquine; IV = intravenous; IVM = ivermectin; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; NTZ = nitazoxanide; OATP = organic anion transporter polypeptide; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; P-gp = P-glycoprotein; PO = orally; RDV = remdesivir; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; ULN = upper limit of normal

References

1. Remdesivir (Veklury) [package insert]. Food and Drug Administration. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
2. Ivermectin (Stromectol) [package insert]. Food and Drug Administration. 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s024s025lbl.pdf.
3. Rocco PRM, Silvia PL, Cruz FF, et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361100/>.
4. Silva M, Espejo A, Pereyra ML, et al. Efficacy of Nitazoxanide in reducing the viral load in COVID-19 patients: randomized, placebo-controlled, 5. single-blinded, parallel-group, pilot study. *MedRxiv*. 2021; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.03.21252509v1.full.pdf>.
5. Nitazoxanide (Alinia) [package insert]. Food and Drug Administration. 2017. Available at: <https://www.alinia.com/wp-content/uploads/2017/08/prescribing-information.pdf>.
6. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™). 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/137566/download>.

<...>

Table 4e. Characteristics of Immunomodulators Under Evaluation for the Treatment of COVID-19
Last Updated: August 4, 2021

The information in this table is derived from data on the use of these drugs for FDA-approved indications or in investigational trials, and it is supplemented with data on their use in patients with COVID-19, when available.

For dose modifications for patients with organ failure or those who require extracorporeal devices, please refer to product labels, when available.

There are currently not enough data to determine whether certain medications can be safely coadministered with therapies for the treatment of COVID-19. When using concomitant medications with similar toxicity profiles, consider performing additional safety monitoring.

The potential additive, antagonistic, or synergistic effects and the safety of using certain combination therapies for the treatment of COVID-19 are unknown. Clinicians are encouraged to report AEs to the FDA Medwatch program.

For the Panel's recommendations for the drugs listed in this table, please refer to the drug-specific sections of the Guidelines and to Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19.

Drug Name	Dosing Regimen <i>There are no approved doses for the treatment of COVID-19. The doses listed here are for approved indications or from reported clinical experience or clinical trials.</i>	Adverse Events	Monitoring Parameters	Drug-Drug Interaction Potential	Comments and Links to Clinical Trials
Colchicine	Dose for COVID-19 in Clinical Trial <i>COLCORONA:</i> • Colchicine 0.5 mg twice daily for 3 days then once daily for 27 days	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhea • Nausea • Vomiting • Cramping • Abdominal pain • Bloating • Loss of appetite • Neuromyotoxicity (rare)⁽¹⁾ • Blood dyscrasias (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC • Renal function • Hepatic function 	<ul style="list-style-type: none"> • P-gp and CYP3A4 substrate • The risk of myopathy may be increased with the concomitant use of certain HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., atorvastatin, lovastatin, simvastatin) due to potential competitive interactions mediated by P-gp and CYP3A4 pathways. • Fatal colchicine toxicity has been reported in individuals with renal or hepatic impairment who used colchicine in conjunction with P-gp inhibitors or strong CYP3A4 inhibitors. 	<ul style="list-style-type: none"> • Colchicine should be avoided in patients with severe renal insufficiency, and those with moderate renal insufficiency should be monitored for AEs. • A list of clinical trials is available: Colchicine Availability: • COLCORONA used 0.5 mg tablets for dosing; in the United States, colchicine is available as 0.6 mg tablets.

Drug Name	Dosing Regimen <i>There are no approved doses for the treatment of COVID-19. The doses listed here are for approved indications or from reported clinical experience or clinical trials.</i>	Adverse Events	Monitoring Parameters	Drug-Drug Interaction Potential	Comments and Links to Clinical Trials
Corticosteroids					
Budesonide (Inhaled)	Dose for COVID-19 in Clinical Trials: • Budesonide 800 mcg inhaled twice daily until symptom resolution or for up to 14 days ^[2,3]	<ul style="list-style-type: none"> • Secondary infections • Oral thrush • Systemic adverse effects (less common) 	<ul style="list-style-type: none"> • Signs of adverse effects involving the oral mucosa or throat including thrush • Signs of systemic corticosteroid effects (e.g., adrenal suppression) 	<ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4 substrate • Do not use with strong CYP3A4 inhibitors. 	<ul style="list-style-type: none"> • A list of clinical trials is available: Inhaled budesonide
Dexamethasone (Systemic)	Dose for COVID-19: • Dexamethasone 6 mg IV or PO once daily, for up to 10 days or until hospital discharge, whichever comes first ^[4]	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycemia • Secondary infections • Reactivation of latent infections (e.g., HBV, HSV, strongyloidiasis, TB) • Psychiatric disturbances • Avascular necrosis • Adrenal insufficiency • Increased blood pressure • Peripheral edema • Myopathy (particularly if used with neuromuscular blocking agents) 	<ul style="list-style-type: none"> • Blood glucose • Blood pressure • Signs and symptoms of new infection • When initiating dexamethasone, consider appropriate screening and treatment to reduce the risk of <i>Strongyloides</i> hyperinfection in patients at high risk of strongyloidiasis or fulminant reactivations of HBV.^[5-7] 	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate CYP3A4 inducer • CYP3A4 substrate • Although coadministration of RDV and dexamethasone has not been formally studied, a clinically significant PK interaction is not predicted (Gilead, written communication, August 2020). 	<ul style="list-style-type: none"> • If dexamethasone is not available, an alternative corticosteroid (e.g., prednisone, methylprednisolone, hydrocortisone) can be used. • The approximate total daily dose equivalencies for these glucocorticoids to dexamethasone 6 mg (PO or IV) are: prednisone 40 mg, methylprednisolone 32 mg, and hydrocortisone 160 mg. • A list of clinical trials is available: Dexamethasone
Fluvoxamine					
Fluvoxamine	Dose for COVID-19 in Clinical Trials: • Various dosing regimens used	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Diarrhea • Dyspepsia • Asthenia • Insomnia • Somnolence • Sweating • Suicidal ideation (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatic function • Drug interactions • Monitor for withdrawal symptoms when tapering dose. 	<ul style="list-style-type: none"> • CYP2D6 substrate • Fluvoxamine inhibits several CYP450 isoenzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6). • Coadministration of tizanidine, thioridazine, alosetron, or pimozone with fluvoxamine is contraindicated. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluvoxamine may enhance anticoagulant effects of antiplatelets and anticoagulants; consider additional monitoring when these drugs are used concomitantly with fluvoxamine. • The use of MAOIs concomitantly with fluvoxamine or within 14 days of treatment with fluvoxamine is contraindicated. • A list of clinical trials is available: Fluvoxamine
Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhibitors					
Lenzilumab	Dose for COVID-19 in Clinical Trials: • Lenzilumab 600 mg times 3 doses, administered 8 hours apart by IV infusion over 1 hour ^[8]	<ul style="list-style-type: none"> • No treatment emergent SAEs were reported in clinical trials. 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC with differential • Liver enzymes • Infusion reactions • HSR 	<ul style="list-style-type: none"> • Data not available 	<ul style="list-style-type: none"> • A list of clinical trials is available: Lenzilumab
Mavrilimumab	Dose for COVID-19 in Clinical Trials: • Mavrilimumab 6 mg/kg IV infusion once ^[9]	<ul style="list-style-type: none"> • No treatment emergent SAEs were reported in clinical trials. 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC with differential • Liver enzymes • Infusion reactions • HSR 	<ul style="list-style-type: none"> • Data not available 	<ul style="list-style-type: none"> • A list of clinical trials is available: Mavrilimumab
Otilimab	Dose for COVID-19 in Clinical Trials: • Otilimab 90 mg IV infusion once ^[10]	<ul style="list-style-type: none"> • No treatment emergent SAEs were reported in clinical trials. 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC with differential • Liver enzymes • Infusion reactions • HSR 	<ul style="list-style-type: none"> • Data not available 	<ul style="list-style-type: none"> • A list of clinical trials is available: Otilimab

Drug Name	Dosing Regimen <i>There are no approved doses for the treatment of COVID-19. The doses listed here are for approved indications or from reported clinical experience or clinical trials.</i>	Adverse Events	Monitoring Parameters	Drug-Drug Interaction Potential	Comments and Links to Clinical Trials
Interferons					
Interferon Alfa	<p>Peg-IFN Alfa-2a <i>Dose for MERS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN alfa-2a 180 µg SQ once weekly for 2 weeks^(11,12) <p>IFN Alfa-2b <i>Dose for COVID-19 in Clinical Trials:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebulized IFN alfa-2b 5 million international units twice daily (no duration listed in the study methods)⁽¹³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • Flu-like symptoms (e.g., fever, fatigue, myalgia)⁽¹⁴⁾ • Injection site reactions • Liver function abnormalities • Decreased blood counts • Worsening depression • Insomnia • Irritability • Nausea • Vomiting • HTN • Induction of autoimmunity 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC with differential • Liver enzymes; • avoid use if Child-Pugh Score >6. • Renal function; reduce dose if CrCl <30 mL/min. • Depression, psychiatric symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> • Low potential for drug-drug interactions • Inhibition of CYP1A2 	<ul style="list-style-type: none"> • For COVID-19, IFN alfa has primarily been used as nebulization and usually as part of a combination regimen. • Use with caution with other hepatotoxic agents. • Reduce dose if ALT >5 times ULN; discontinue if bilirubin level also increases. • Reduce dose or discontinue if neutropenia or thrombocytopenia occur. • A list of clinical trials is available: Interferon <p>Availability:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neither nebulized IFN alfa-2b nor IFN alfa-1b are FDA-approved for use in the United States.
Interferons, continued					
Interferon Beta	<p>IFN Beta-1a <i>Dose for MERS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN beta-1a 44 mcg SQ 3 times weekly⁽¹²⁾ <p><i>Dose for COVID-19:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose and duration unknown <p>IFN Beta-1b <i>Dose for COVID-19:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN beta-1b 8 million international units SQ every other day, up to 7 days total⁽¹⁵⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • Flu-like symptoms (e.g., fever, fatigue, myalgia)⁽¹⁶⁾ • Leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia • Liver function abnormalities (ALT > AST) • Injection site reactions • Headache • Hypertonia • Pain • Rash • Worsening depression • Induction of autoimmunity 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC with differential • Liver enzymes • Worsening CHF • Depression, suicidal ideation 	<ul style="list-style-type: none"> • Low potential for drug-drug interactions 	<ul style="list-style-type: none"> • Use with caution with other hepatotoxic agents. • Reduce dose if ALT >5 times ULN. • A list of clinical trials is available: Interferon <p>Availability:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Several products are available in the United States; product doses differ. <p><i>IFN Beta-1a Products:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avonex, Rebif <p><i>IFN Beta-1b Products:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Betaseron, Extavia
Interleukin-1 Inhibitor					
Anakinra	<p>Dose for Rheumatoid Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anakinra 100 mg SQ once daily <p>Dose for COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose and duration vary by study • Has also been used as IV infusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (particularly with concomitant use of other agents that can cause neutropenia) • Anaphylaxis and angioedema • Headache • Nausea • Diarrhea • Sinusitis • Arthralgia • Flu-like symptoms • Abdominal pain • Injection site reactions • Liver enzyme elevations 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC with differential • Liver enzymes • Renal function; reduce dose if CrCl <30 mL/min. 	<ul style="list-style-type: none"> • Use with TNF-blocking agents is not recommended due to increased risk of infection. • Avoid concomitant administration of live vaccines. 	<ul style="list-style-type: none"> • A list of clinical trials is available: Anakinra
Interleukin-6 Inhibitors					
<i>Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibodies</i>					
Sarilumab⁽¹⁷⁾	<p>Dose for COVID-19 in Clinical Trial (See ClinicalTrials.gov Identifier NCT04315298):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarilumab 400 mg IV (single dose)⁽¹⁸⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia, thrombocytopenia • GI perforation • HSR • Increased liver enzymes • HBV reactivation • Infusion-related reaction 	<ul style="list-style-type: none"> • HSR • Infusion reactions • Neutrophils • Platelets • Liver enzymes 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevated IL-6 may downregulate CYP enzymes; use of sarilumab may lead to increased metabolism of drugs that are CYP450 substrates. • Effects on CYP450 may persist for weeks after therapy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment with sarilumab may mask signs of acute inflammation or infection (i.e., by suppressing fever and CRP levels). • A list of clinical trials is available: Sarilumab <p>Availability:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarilumab for IV administration is not an approved formulation in the United States.

Drug Name	Dosing Regimen <i>There are no approved doses for the treatment of COVID-19. The doses listed here are for approved indications or from reported clinical experience or clinical trials.</i>	Adverse Events	Monitoring Parameters	Drug-Drug Interaction Potential	Comments and Links to Clinical Trials
Interleukin-6 Inhibitors , continued					
<i>Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibodies</i> , continued					
Tocilizumab ⁽¹⁹⁾	Dose for COVID-19 in Clinical Trial: <ul style="list-style-type: none"> Single dose of tocilizumab 8 mg/kg actual body weight IV Dose should not exceed tocilizumab 800 mg. Administer in combination with dexamethasone. In clinical trials, some patients received a second dose of tocilizumab at the discretion of treating physicians; however, there is insufficient evidence to determine which patients, if any, would benefit from an additional dose of the drug. 	<ul style="list-style-type: none"> Infusion-related reaction HSR GI perforation Hepatotoxicity Treatment-related changes on laboratory tests for neutrophils, platelets, lipids, and liver enzymes HBV reactivation 	<ul style="list-style-type: none"> HSR Infusion reactions Neutrophils Platelets Liver enzymes Cases of severe and disseminated strongyloidiasis have been reported with the use of tocilizumab and corticosteroids in patients with COVID-19.^(20,21) Prophylactic treatment with IVM should be considered for persons who are from areas where strongyloidiasis is endemic. ⁽⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> Elevated IL-6 may downregulate CYP enzymes; use of tocilizumab may lead to increased metabolism of drugs that are CYP450 substrates. Effects on CYP450 may persist for weeks after therapy. 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab use should be avoided in patients who are significantly immunocompromised. The safety of using tocilizumab plus a corticosteroid in immunocompromised patients is unknown. Treatment with tocilizumab may mask signs of acute inflammation or infection (i.e., by suppressing fever and CRP levels). The SQ formulation of tocilizumab is not intended for IV administration. A list of clinical trials is available: Tocilizumab
<i>Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody</i>					
Siltuximab	Dose for Multicentric Castleman Disease: <ul style="list-style-type: none"> Siltuximab 11 mg/kg administered over 1 hour by IV infusion every 3 weeks⁽²²⁾ Dose for COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> Dose and duration unknown 	<ul style="list-style-type: none"> Infusion-related reaction HSR GI perforation Neutropenia HTN Dizziness Rash Pruritus Hyperuricemia 	<ul style="list-style-type: none"> Neutrophils HSR Infusion reactions 	<ul style="list-style-type: none"> Elevated IL-6 may downregulate CYP enzymes; use of siltuximab may lead to increased metabolism of drugs that are CYP450 substrates. Effects on CYP450 may persist for weeks after therapy. 	<ul style="list-style-type: none"> Treatment with siltuximab may mask signs of acute inflammation or infection (i.e., by suppressing fever and CRP levels). A list of clinical trials is available: Siltuximab
Kinase Inhibitors					
<i>Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors</i>					
Acalabrutinib	Dose for FDA-Approved Indications: <ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib 100 mg PO every 12 hours Dose for COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> Dose and duration unknown 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorrhage Cytopenias (neutropenia, anemia, thrombocytopenia, lymphopenia) Atrial fibrillation and flutter Infection Headache Diarrhea Fatigue Myalgia 	<ul style="list-style-type: none"> CBC with differential Signs and symptoms of bleeding (particularly when coadministered with anticoagulant or antiplatelet therapy) Cardiac arrhythmias New infections 	<ul style="list-style-type: none"> Avoid concomitant use with strong CYP3A inhibitors or inducers. Dose reduction may be necessary with moderate CYP3A4 inhibitors. Avoid concomitant PPI use. H2-receptor antagonist should be administered 2 hours after acalabrutinib. 	<ul style="list-style-type: none"> Avoid use in patients with severe hepatic impairment. Patients with underlying cardiac risk factors, hypertension, or acute infections may be predisposed to atrial fibrillation. A list of clinical trials is available: Acalabrutinib
Ibrutinib	Dose for FDA-Approved Indications: <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib 420 mg or 560 mg PO once daily Dose for COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> Dose and duration unknown 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorrhage Cardiac arrhythmias Serious infections Cytopenias (thrombocytopenia, neutropenia, anemia) HTN Diarrhea Musculoskeletal pain Rash 	<ul style="list-style-type: none"> CBC with differential Blood pressure Signs and symptoms of bleeding (particularly when coadministered with anticoagulant or antiplatelet therapy) Cardiac arrhythmias New infections 	<ul style="list-style-type: none"> Avoid concomitant use with strong CYP3A inhibitors or inducers. Dose reduction may be necessary with moderate CYP3A4 inhibitors. 	<ul style="list-style-type: none"> Avoid use in patients with severe baseline hepatic impairment. Dose modifications required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with underlying cardiac risk factors, HTN, or acute infections may be predisposed to cardiac arrhythmias. A list of clinical trials is available: Ibrutinib

Drug Name	Dosing Regimen <i>There are no approved doses for the treatment of COVID-19. The doses listed here are for approved indications or from reported clinical experience or clinical trials.</i>	Adverse Events	Monitoring Parameters	Drug-Drug Interaction Potential	Comments and Links to Clinical Trials
Kinase Inhibitors , continued					
<i>Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors</i> , continued					
Zanubrutinib	Dose for FDA-Approved Indications: <ul style="list-style-type: none"> Zanubrutinib 160 mg PO twice daily or 320 mg PO once daily Dose for COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> Dose and duration unknown 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorrhage Cytopenias (neutropenia, thrombocytopenia, anemia, leukopenia) Atrial fibrillation and flutter Infection Rash Bruising Diarrhea Cough Musculoskeletal pain 	<ul style="list-style-type: none"> CBC with differential Signs and symptoms of bleeding Cardiac arrhythmias New infections 	<ul style="list-style-type: none"> Avoid concomitant use with moderate or strong CYP3A inducers. Dose reduction required with moderate and strong CYP3A4 inhibitors. 	<ul style="list-style-type: none"> Dose reduction required in patients with severe hepatic impairment. A list of clinical trials is available: Zanubrutinib
Janus Kinase Inhibitors					
Baricitinib ^[23]	Dose for COVID-19 ²⁴ <i>For Adults and Children Aged ≥9 Years Based on eGFR:</i> <ul style="list-style-type: none"> eGFR ≥60 mL/min/1.73 m²: Baricitinib 4 mg PO once daily eGFR 30 to <60 mL/min/1.73 m²: Baricitinib 2 mg PO once daily eGFR 15 to <30 mL/min/1.73 m²: Baricitinib 1 mg PO once daily eGFR <15 mL/min/1.73 m²: Not recommended 	<ul style="list-style-type: none"> Lymphoma and other malignancies Thrombosis GI perforation Treatment-related changes in lymphocytes, neutrophils, Hgb, liver enzymes HSV reactivation Herpes zoster 	<ul style="list-style-type: none"> CBC with differential Renal function Liver enzymes New infections 	<ul style="list-style-type: none"> Dose modification is recommended when concurrently administering a strong OAT3 inhibitor. Avoid concomitant administration of live vaccines. 	<ul style="list-style-type: none"> Baricitinib is available through an FDA EUA. See the EUA for dosing guidance for patients with: <ul style="list-style-type: none"> ALC <200 cells/μL ANC <500 cells/μL If increases in ALT or AST are observed and DILI is suspected, interrupt baricitinib treatment until the diagnosis of DILI is excluded.
Janus Kinase Inhibitors , continued					
	<i>For Children Aged 2 to <9 Years Based on eGFR:</i> <ul style="list-style-type: none"> eGFR ≥60 mL/min/1.73m²: Baricitinib 2 mg PO once daily eGFR 30 to <60 mL/min/1.73m²: Baricitinib 1 mg PO once daily eGFR <30 mL/min/1.73m²: Not recommended Duration of Therapy: <ul style="list-style-type: none"> For up to 14 days or until hospital discharge 				<ul style="list-style-type: none"> A list of clinical trials is available: Baricitinib Availability: <ul style="list-style-type: none"> The baricitinib EUA allows for the use of baricitinib, in combination with RDV, for the treatment of COVID-19 for hospitalized adults and pediatric patients aged ≥2 years who require supplemental oxygen, IMV, or ECMO.^[24]
Ruxolitinib	Dose for FDA-Approved Indications: <ul style="list-style-type: none"> Ruxolitinib 5 mg–20 mg PO twice daily Dose for COVID-19 in Clinical Trials: <ul style="list-style-type: none"> Ruxolitinib 5 mg–20 mg PO twice daily, for 14 days 	<ul style="list-style-type: none"> Thrombocytopenia Anemia Neutropenia Liver enzyme elevations Risk of infection Dizziness Headache Diarrhea CPK elevation Herpes zoster 	<ul style="list-style-type: none"> CBC with differential Liver enzymes New infections 	<ul style="list-style-type: none"> Dose modifications required when administered with strong CYP3A4 inhibitors. Avoid use with doses of fluconazole >200 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> Dose modification may be required in patients with hepatic impairment, moderate or severe renal impairment, or thrombocytopenia. A list of clinical trials is available: Ruxolitinib

Drug Name	Dosing Regimen <i>There are no approved doses for the treatment of COVID-19. The doses listed here are for approved indications or from reported clinical experience or clinical trials.</i>	Adverse Events	Monitoring Parameters	Drug-Drug Interaction Potential	Comments and Links to Clinical Trials
Janus Kinase Inhibitors , continued					
Tofacitinib	<p>Dose for FDA-Approved Indications:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib 5 mg PO twice daily for rheumatoid and psoriatic arthritis Tofacitinib 10 mg PO twice daily for ulcerative colitis <p>Dose for COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dose and duration unknown; a planned COVID-19 clinical trial will evaluate tofacitinib 10 mg twice daily for 14 days. 	<ul style="list-style-type: none"> Thrombotic events (pulmonary embolism, DVT, arterial thrombosis) Anemia Risk of infection GI perforation Diarrhea Headache Herpes zoster Lipid elevations Liver enzyme elevations Lymphoma and other malignancies 	<ul style="list-style-type: none"> CBC with differential Liver enzymes New infections 	<ul style="list-style-type: none"> Dose modifications required when administered with strong CYP3A4 inhibitors or when used with a moderate CYP3A4 inhibitor that is coadministered with a strong CYP2C19 inhibitor. Avoid administration of live vaccines. 	<ul style="list-style-type: none"> Avoid use in patients with ALC <500 cells/mm³, ANC <1,000 cells/mm³, or Hgb <9 grams/dL. Dose modification may be required in patients with moderate or severe renal impairment or moderate hepatic impairment. A list of clinical trials is available: Tofacitinib
Non-SARS-CoV-2 Specific Immunoglobulin					
Non-SARS-CoV-2 Specific Immunoglobulin	<ul style="list-style-type: none"> Dose varies based on indication and formulation. 	<ul style="list-style-type: none"> Allergic reactions, including anaphylaxis Renal failure Thrombotic events Aseptic meningitis syndrome Hemolysis TRALI Transmission of infectious pathogens AEs may vary by formulation. AEs may be increased with high-dose, rapid infusion, or in patients with underlying conditions. 	<ul style="list-style-type: none"> Transfusion-related reactions Vital signs at baseline and during and after infusion Renal function. Discontinue treatment if function deteriorates. 	<ul style="list-style-type: none"> IVIg may interfere with immune response to certain vaccines. 	<ul style="list-style-type: none"> A list of clinical trials is available: Intravenous Immunoglobulin

Key: AE = adverse event; ALC = absolute lymphocyte count; ALT = alanine transaminase; ANC = absolute neutrophil count; AST = aspartate aminotransferase; CBC = complete blood count; CHF = congestive heart failure; CPK = creatine phosphokinase; CrCl = creatinine clearance; CRP = C-reactive protein; CYP = cytochrome P; DILI = drug induced liver injury; DVT = deep vein thrombosis; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EUA = Emergency Use Authorization; FDA = Food and Drug Administration; GI = gastrointestinal; HBV = hepatitis B; Hgb = hemoglobin; HSR = hypersensitivity reaction; HSV = herpes simplex virus; HTN = hypertension; IFN = interferon; IL = interleukin; IMV = invasive mechanical ventilation; IV = intravenous; IVIG = intravenous immunoglobulin; IVM = ivermectin; MAOI = monoamine oxidase inhibitor; MERS = Middle East respiratory syndrome; OAT = organic anion transporter; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; Peg-IFN = pegylated interferon; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetic; PO = orally; PPI = proton pump inhibitor; RDV = remdesivir; SAE = serious adverse event; SQ = subcutaneous; TB = tuberculosis; TNF = tumor necrosis factor; TRALI = transfusion-related acute lung injury; ULN = upper limit of normal

References

- Colchicine (Colcrys) [package insert]. Food and Drug Administration. 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022351lbl.pdf.
- Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a Phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33844996>.
- PRINCIPLE Trial Collaborative Group, Yu L, Bafadhel M, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>.
- Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 2020. Available at: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>. Accessed July 30, 2021.
- Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone: a potential strategy to avoid steroid-related strongyloides hyperinfection. *JAMA*. 2020;324(7):623–624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761166>.

6. Liu J, Wang T, Cai Q, et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic HBV infection. *Hepatology*. 2020;50(11):1211–1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761993>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites-strongyloides: resources for health professionals. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html. Accessed July 30, 2021.
8. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized COVID-19 subjects: results from the live-air Phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33972949>.
9. Cremer PC, Abbate A, Hudock K, et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e410-e418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33754144>.
10. Patel J, Beishuizen A, Ruiz XB, et al. A randomized trial of otilimab in severe COVID-19 pneumonia (OSCAR). *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.14.21255475v1>.
11. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1090–1095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278221>.
12. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alfa2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2129–2132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900158>.
13. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. Interferon-alfa2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32574262>.
14. Peginterferon alfa-2a (Pegasys) [package insert]. Food and Drug Administration. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103964s5270lbl.pdf.
15. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, Phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695–1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>.
16. Interferon beta-1a (Rebif) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103780s5204lbl.pdf.
17. Sarilumab (Kevzara) [package insert]. Food and Drug Administration. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761037s001lbl.pdf.
18. Regeneron. Regeneron and Sanofi provide update on U.S. Phase 2/3 adaptive-designed trial of KEVZARA® (sarilumab) in hospitalized COVID-19 patients. 2020.
19. Tocilizumab (Actemra) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125276s127,125472s040lbl.pdf.
20. Lier AJ, Tuan JL, Davis MW, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020. Available at: <http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/10.4269/ajtmh.20-0699/tpmd200699.pdf?expires=1598276702&id=id&accname=guest&checksum=D8AA596942F31C34007E0FE065AF1F5F>.
21. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910321>.
22. Siltuximab (Sylvant) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125496s018lbl.pdf.
23. Baricitinib (Olumiant) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207924s001lbl.pdf.
24. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. 2020; Available at: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Accessed July 30, 2021.

<...>

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Нумери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилічних наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефона.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498-08-80
+3 097 110-34-20
pediatr@med-expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

«Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

«Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.



WORLD THROMBOSIS DAY

13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2022

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org