

УДК 616-092.19:15-005:008.64

**В.М. Дудник, Т.Г. Король, І.В. Морозова, К.В. Хромих, М.О. Шаламай**  
**Хвороба Кларксона в дітей (огляд літератури)**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 81-85. doi 10.15574/SP.2022.127.81

**For citation:** Dudnyk VM, Korol TH, Morozova IV, Khromykh KV, Shalamai MO. (2022). Clarkson's disease in children (references review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 81-85. doi 10.15574/SP.2022.127.81.

Хвороба Кларксона — це ідіопатичний системний синдром підвищеної проникності капілярів, який характеризується небезпечною для життя гіпотензією, гіпоальбумінемією та гемоконцентрацією, що часто призводить до розвитку гіповолемічного шоку.

**Мета** — провести систематичний огляд літературних джерел щодо механізмів розвитку, клінічних, лабораторних та інструментальних зрушень, а також методів лікування й профілактики синдрому підвищеної проникності капілярів.

Огляд літератури присвячено проблемі ідіопатичного системного синдрому підвищеної проникності капілярів у педіатричній практиці. Зазначений синдром може бути ідіопатичним (хвороба Кларксона) або вторинним щодо різних станів, таких як синдром приживлення після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, вірусні та бактеріальні інфекції, застосування певних медикаментів, наприклад хіміотерапії. Висвітлено періоди його розвитку, а також можливі механізми розвитку та ланки патогенезу, зокрема гіпотези, що свідчать про імунну дисрегуляцію зі збільшенням циркулюючих Т-лімфоцитів CD25+, що призводить до активації протеолітичних ферментів і розвитку ендотеліальної дисфункції. Охарактеризовано клінічні, лабораторні та інструментальні порушення, що проявляються при хворобі Кларксона. Особливу увагу приділено можливим варіантам перебігу хвороби Кларксона, що може мати і хронічний варіант перебігу без специфічних клінічних ознак. Визначено можливі причини розвитку вторинного синдрому підвищеної проникності капілярів, такі як сепсис, травми, синдромом імплантації та гіперстимуляції яєчників, вірусні геморагічні лихоманки, аутоімунні та гематологічні захворювання.

Оскільки наразі немає чітких рекомендацій щодо профілактики й лікування захворювання, важливо ознайомитись і краще зрозуміти ефективність різних терапевтичних підходів, що застосовуються сьогодні, а також проаналізувати можливість їх використання в щоденній практиці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, синдром підвищеної проникності капілярів, імунна дисрегуляція.

**Clarkson's disease in children (references review)****V.M. Dudnyk, T.H. Korol, I.V. Morozova, K.V. Khromykh, M.O. Shalamai**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Clarkson's disease is an idiopathic systemic capillary permeability syndrome characterized by life-threatening hypotension, hypoalbuminemia, and hemoconcentration, often leading to hypovolemic shock.

**Purpose** — to conduct a systematic review of literature sources on the mechanisms of development, clinical, laboratory and instrumental changes, as well as methods of treatment and prevention of the syndrome of increased permeability of capillaries.

The literature review is devoted to the problem of idiopathic systemic syndrome of increased capillary permeability in pediatric practice. This syndrome can be idiopathic (Clarkson's disease) or secondary to various conditions, such as engraftment syndrome after hematopoietic stem cell transplantation, viral and bacterial infections, taking certain medications, such as chemotherapy. The periods of its development are highlighted, as well as possible mechanisms of development and links of pathogenesis, in particular, hypotheses that indicate immune dysregulation with an increase in circulating CD25+ T-lymphocytes, which leads to the activation of proteolytic enzymes and the development of endothelial dysfunction. The available clinical, laboratory and instrumental disorders manifested in Clarkson's disease are characterized. Special attention is paid to possible variants of the course of the Clarkson's disease, which can also have a chronic variant of the course without specific clinical signs. Possible causes of the development of secondary syndrome of increased permeability of capillaries are also identified, such as sepsis, trauma, implantation syndrome and ovarian hyperstimulation, viral hemorrhagic fevers, autoimmune and hematological diseases.

Since there are currently no clear recommendations for the prevention and treatment of the disease, it is important to become familiar with and better understand the effectiveness of the various therapeutic approaches currently in use, and also analyze the possibility of their use in daily practice.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, syndrome of increased permeability of capillaries, immune dysregulation.

**Х**вороба Кларксона — це ідіопатичний системний синдром підвищеної проникності капілярів (ISCLS), який характеризується небезпечною для життя гіпотензією, гіпоальбумінемією та гемоконцентрацією, що часто приводить до розвитку гіповолемічного шоку. Розвиток цього синдрому має три періоди: продромальний, гіповолемічний, при якому швидко збільшується маса тіла пацієнта, та гіперволемічний з розвитком набрякового синдрому і поліурією, який часто призводить до набряку легень [10]. У науковій

літературі часто повідомляють про розвиток синдрому і дітей, зумовлений вірусними інфекціями, зокрема, грипом, парагрипом, ентеровірусом, респіраторно-синцитіальним вірусом і ротавірусом [5].

Хвороба Кларксона є дуже рідкісною і надто небезпечною для життя патологією невідомої етіології. Підозрюють, що основним механізмом розвитку є транзиторна ендотеліальна дисфункція, унаслідок чого відбувається екстравазація близько 70% рідкої частини крові з капілярів в інтерстиційний простір. Оскільки патогенез

не відомий, його діагностують клінічно, після виключення інших захворювань, які спричиняють системне ураження внутрішніх органів. Рівень летальності коливається в межах від 30% до 76% [13].

**Мета** дослідження — провести систематичний огляд літературних джерел щодо механізмів розвитку, клінічних, лабораторних та інструментальних зрушень, а також методів лікування й профілактики синдрому підвищеної проникності капілярів.

Ідіопатичний системний синдром підвищеної проникності капілярів у педіатричній практиці, на відміну від дорослих, частіше асоційований з інфекційним тригерним фактором [8]. Марі—Анж Бозіні і співавт. після проведеного аналізу літератури повідомили, що захворювання частіше спостерігається в дівчаток і не залежить від вікових періодів. У 75% випадків цієї патології передували вірусні інфекції і в жодного пацієнта дитячого віку не було моноклональної гаммапатії. Найпоширенішими ускладненнями синдрому Кларксона в дітей є некомпенсований циркуляторний шок, синдром м'язового компартменту, гостре ураження нирок, набряк легень, ексудативний плеврит і перикардит [5]. Частота рецидивів у педіатричних пацієнтів становить близько 69% [9]. Профілактичне лікування приносить дуже позитивні результати при повторних нападах. Найчастіше в педіатричній практиці застосовують тербуталін, теофілін і внутрішньовенні імуноглобуліни [28].

Синдром системного капілярного витоку може бути ідіопатичним і вторинним, який часто пов'язують із такими причинами, як гематологічні злоякісні пухлини, медикаментозне лікування, зокрема, застосування факторів росту або хіміотерапії та вірусні інфекції. Причини, пов'язані з нещодавно описаним вірусом COVID-19, продовжують досліджувати в науково-дослідних інститутах і медичних установах. Таке ускладнення також спостерігається в дітей з мультисистемним запальним синдромом [6].

У продромальному періоді хворобу Кларксона запідозрити складно через схожість симптомів з інфекційними захворюваннями. У дітей спостерігається лихоманка, блювання, діарея, астения та сонливість. З часом виникає екстравазація, яка характеризується периферичними набряками, непритомністю, гіпотензією, шоком і розвитком недостатності внутрішніх органів.

У цей період дуже важливо правильно діагностувати та лікувати цю хворобу, оскільки в подальшому значно зростає рівень смертності і може підвищуватися на 19% через розвиток набряку легень, ниркової недостатності, набряку мозку або шок [11]. Крім того, описано два випадки синдрому Кларксона з неврологічною симптоматикою. При чому клінічні та рентгенологічні дані були подібними до синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії. При стабілізації стану в обох пацієнтів зникла неврологічна симптоматика і характерні зміни на магнітно-резонансній томографії. На цей час походження змін із боку центральної нервової системи ще не відомі [24].

У разі підозри на ISCLS необхідно насамперед виключити сепсис, анафілаксію та інші реакції на лікарські засоби. Стандартного тесту для підтвердження цього діагнозу немає, і єдиний спосіб — це проведення диференційної діагностики з іншими подібними станами [17]. Після короткого продромального періоду розвивається гостра фаза, яка характеризується артеріальною гіпотензією і загрозливим для життя шоком, однак позитивного ефекту від введення кристалоїдів і катехоламінів у такому разі немає. Лабораторними ознаками гострої фази є гіпоальбумінемія та виражена гемоконцентрація.

Якщо вдалося скоригувати цей стан, то внутрішньосудинний об'єм поступово відновлюється (підгостра фаза) до повного відновлення (фаза відновлення). Ознаки, що свідчать про відновлення після гострої фази, включають стабілізацію гемодинаміки, перехід від олігурії до поліурії, нормалізацію гематокриту. Відновлення концентрації альбуміну в сироватці крові зазвичай потребують більше часу, нерідко декількох тижнів. Розвиток кардіогенного шоку, унаслідок набряку міокарда та порушення кислотно-лужної рівноваги, ускладнює клінічну картину захворювання та потребує тривалої реабілітації [25].

У наукових медичних джерелах є повідомлення про хронічну форму SCLS, який проявляється набряковим синдромом у вигляді набряку кінцівок, перикардиту та плевриту. Причини його не відомі, однак, схоже, що спадкової схильності до цього стану немає [4].

На відміну від класичної форми ISCLS, хронічна характеризується стійким набряком без клінічних і лабораторних ознак одужання. Незначне поліпшення стану відмічається на тлі

лікування системними стероїдами та імуноглобуліном людським внутрішньовенним [1].

Крім того, найчастішою причиною вторинного синдрому підвищеної проникності капілярів є сепсис, за яким слідують злоякісні гематологічні захворювання, такі як лімфома, гострий лейкоз і гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Дещо рідше це захворювання може виникати в пацієнтів із тяжкою травмою, синдромом імплантації, синдромом гіперстимуляції яєчників, вірусною геморагічною лихоманкою, аутоімунними захворюваннями.

Препарати, які можна застосовувати для лікування вторинного SCLS, включають інтерлейкін (IL)-2, IL-11, деякі моноклональні антитіла та гемцитабін [16]. Патогенез цього захворювання не вивчений, але є гіпотези, що свідчать про *імунну дисрегуляцію* зі збільшенням циркулюючих Т-лімфоцитів CD25+. При електронній мікроскопії виявляють ознаки *ендотеліальної дисфункції та апоптозу* без зменшення діаметра судин. При чому судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) підвищений на початку патологічного процесу і поступово зростає в динаміці. IL-2 також може бути залучений до патогенезу ISCLS, оскільки спостерігається його висока експресія в клітинах периваскулярних тканин.

Також вивчали вплив *TNF-альфа* в деяких уражених осіб, концентрація якого зростала в разі погіршення стану, тому запропонували анти-TNF-альфа як можливе лікування захворювання [20]. Є повідомлення про те, що рівні гістаміну та всіх цитокінів перевищували верхню межу референтних значень на 95% протягом перших 2 і більше днів. Зокрема, IL-6, IL-8, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор і моноцитарний хемотаксичний білок-1 були вищими за норму з першої доби, що свідчить про те, що вони можуть брати участь у патогенезі захворювання [14].

Активация протеолітичних ферментів у судинній стінці призводить до порушення ендотеліальної бар'єрної функції, що характеризується розширенням міжклітинного просвіту та спричиняє екстравазацію плазми через ендотелій і розвиток поширеного набряку. Унаслідок чого рідина, що накопичується в інтерстиції, механічно стискає капіляри та погіршує мікросудинний кровотік. З іншого боку, периваскулярна рідина збільшує відстань, необхідну для дифузії кисню. Порушення процесів перфузії та оксигенації тканин поступово спри-

чиняють поліорганну недостатність і в кінцевому підсумку впливають на виживання пацієнтів [2].

З іншого боку, втрата білкової частини плазми приводить до зменшення об'єму циркулюючої крові та вторинної активації системи реніну, ангіотензину та альдостерону, симпатичної нервової системи і виділення вазопресину. Коли гіперперфузія є значною, розвивається виражена гемоконцентрація, яка зумовлює тяжкість стану пацієнта. У найтяжчих випадках розвивається гіповолемічний шок і зупинка серця [27]. Гемоконцентрація може слугувати індикатором тяжкості синдрому капілярного витоку. Однак захворювання, які перебігають повільніше або мають гематологічні прояви, можуть не призводити до гемоконцентрації, а одразу до розвитку гіповолемічного шоку [23].

У медичних джерелах також описано вторинний SCLS, пов'язаний з такими причинами, як злоякісні пухлини та хвороби крові, хіміотерапія, вірусні інфекції. Продовжено дослідження щодо причини захворювання, пов'язаної з нещодавно описаним вірусом COVID-19. Вірус асоціюється з надмірною продукцією прозапальних цитокінів, яку називають «цитокіновою бурєю», також може призвести до поліорганної недостатності [29].

Марк Пінетон де Шамбрун та співавт. описали смертельний синдром системного капілярного витоку після тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2). Вони припустили, що SCLS може бути проявом мультисистемного запального синдрому, пов'язаного з COVID-19. Автори запідозрили, що COVID-19 може викликати як епізоди хвороби Кларксона (первинний SCLS), так і вторинний SCLS. Однак тип синдрому капілярного витоку в цьому випадку не відомий. Диференціація двох синдромів має вирішальне значення, оскільки спричиняє дуже значущі терапевтичні наслідки [18].

Хвороба Кларксона діагностується клінічно на основі характерної симптоматичної тріади, зокрема, артеріальної гіпотензії, гемоконцентрації (підвищений рівень гемоглобіну або гематокриту) і гіпоальбумінемії сироватки крові в результаті екстравазації рідкої частини крові. Пацієнти з SCLS мають транзиторні або тяжкі епізоди гіперперфузії плазми в периферичні тканини, що призводить до гострого початку гіпотензивного шоку та розвитку анасарки. Тяжкий перебіг хвороби зазвичай призводить

до поліорганної недостатності та периферичного компартментного синдрому [19].

Відповідь на лікування в кожного пацієнта різна, однак повністю залежить від часу встановлення діагнозу. У разі затримки діагностики або у випадку виникнення ускладнень прогноз несприятливий. Серйозні ускладнення включають ниркову недостатність, рабдоміоліз, компартментний синдром, нейропатію, набряк легень, плеврит, перикардит із розвитком тампонади серця, інсульт і поліорганну недостатність [7]. Ураження серця при ISCLS зустрічається дуже рідко. Однак повідомляють про ексудативний перикардит, гіпертрофію шлуночків, лівошлуночкову недостатність і набряк міокарда. Найінформативнішим методом діагностики такого стану вважають магнітно-резонансну томографію серця. Але для термінового підтвердження набряку міокарда слід застосовувати ехокардіографію, оскільки лівошлуночкова недостатність може бути блискавичною та потребувати застосування ЕКМО [22].

У такій ситуації багато лікарів можуть вчасно не діагностувати SCLS, що може призвести до затримки лікування та підвищити рівень летальності. Тому існує потреба в ранній і надійній діагностиці SCLS.

Оскільки наразі немає чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування захворювання, важливо ознайомитись і краще зрозуміти ефективність різних терапевтичних підходів [21]. Є повідомлення про те, що з метою профілактики повторних епізодів синдрому підвищеної проникності капілярів застосовують тербуталін, теофілін або внутрішньовенний імуноглобулін, як у дорослих, так і в дітей [3]. Останні дослідження показують, що саме внутрішньовенний імуноглобулін є перспективною альтернативною стратегією лікування SCLS, який, можливо, діє завдяки його антицитокіновим властивостям та імуномодуючим ефектам. Також є дані, що профілактичне введення внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 1–2 г/кг/міс

приводить до значного зменшення кількості епізодів гіповолемічного шоку та набряку в пацієнтів із класичною гострою хворобою Кларксона [26].

Крім того, описано застосування антагоністу лейкотрієнових рецепторів, такого як монтелукаст, який теоретично може пригнічувати капілярний витік, спричинений лейкотрієном. Оскільки більшість зареєстрованих його побічних ефектів є незначними, призначення монтелукасту в дітей може бути непоганою альтернативою для профілактики синдрому системного капілярного витоку [15].

Профілактичні препарати, у тому числі високі дози імуноглобулінів або теофілін плюс верапаміл, є безпечною та ефективною терапією SCLS у дітей [11]. Також для профілактики рецидивів і підтримки стабільної імуномодуючої відповіді застосовують глюкокортикоїди та метилксантини окремо або в комбінації. Профілактика тербуталіном і теофіліном збільшує рівень с-АМФ і пригнічує шляхи рокінази, які є найефективнішими для збереження ремісії. Не доведена ефективність застосування інгібіторів лейкотрієнових рецепторів, імуномодуляторів, анти-VEGF та інгібіторів TNF-альфа [12].

## Висновки

Ідіопатичний системний синдром підвищеної проникності капілярів є надто рідким захворюванням, яке часто пропускають при первинній діагностиці через неспецифічні симптоми, що призводять до високого рівня смертності. Складність діагностування цього синдрому пояснюється не тільки тим, що він є діагнозом виключення, але й тим, що він схожий з декількома невідкладними станами та переважно діагностується на основі клінічних даних. Потрібні подальші дослідження для розробки й уніфікації методів лікування, які б поліпшили виживання пацієнтів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alkhunaizi AM, Kabbani AH, ElTigani MA. (2019). Chronic idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 15: 34. doi: 10.1186/s13223-019-0347-0.
2. Angé M, De Poortere J, Ginion A et al. (2021). Canagliflozin protects against sepsis capillary leak syndrome by activating endothelial  $\alpha$ 1AMPK. *Sci Rep.* 11: 13700. doi: 10.1038/s41598-021-93156-1.
3. Asmundsson ASE, Bjorklund AR, Fisher GA. (2018). Diagnosis of Systemic Capillary Leak Syndrome in a Young Child Treated with Intravenous Immunoglobulin in the Acute Phase. *J Pediatr Intensive Care.* 7 (2): 94–96. doi: 10.1055/s-0037-1607342.
4. Baloch NU, Bikak M, Rehman A, Rahman O. (2018). Recognition and management of idiopathic systemic capillary leak syndrome: an evidence-based review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 16 (5): 331–340.
5. Bozzini MA, Milani GP, Bianchetti MG, Fossali EF, Lava SAG. (2018, Aug). Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in childhood: systematic literature

- review. *Eur J Pediatr*. 177 (8): 1149–1154. doi: 10.1007/s00431-018-3189-8. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29936591.
6. Case R, Ramaniuk A, Martin P, Simpson PJ, Harden C, Ataya A. (2020). Systemic Capillary Leak Syndrome Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 158 (6): e267–e268. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.049.
  7. Eo TS, Chun KJ, Hong SJ, Kim JY, Lee IR, Lee KH, Eisenhut M, Kronbichler A, Shin JI. (2018). Clinical presentation, management, and prognostic factors of idiopathic systemic capillary leak syndrome: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6: 609–618.
  8. Hsu P, Xie Z, Frith K, Wong M, Kakakios A, Stone KD, Druet KM. (2015, Mar). Idiopathic systemic capillary leak syndrome in children. *Pediatrics*. 135 (3): e730–5. doi: 10.1542/peds.2014-2268. PMID: 25713284; PMCID: PMC4338323.
  9. Hsu P, Xie Z, Frith K et al. (2015). Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome in Children. *Pediatrics*. 135 (3): e730–e735.
  10. Iwasa T, Ohashi H, Kihira K et al. (2014). 10-year-old girl with life-threatening idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *BMC Pediatr*. 14: 137. doi: 10.1186/1471-2431-14-137.
  11. Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW et al. (2010). Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clinic Proceedings*. 85 (10): 905–912.
  12. Khan HR, Khan S, Srikanth A, Smith WHT. (2020, Jun). A case report of capillary leak syndrome with recurrent pericardial and pleural effusions. *European Heart Journal – Case Reports*. 4 (2): 1–5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa013.
  13. Kun Moo Choi I, Cheon Soo Park and Mi Hye Kim. (2014). Systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease) during elective pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: case report. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 18: 38–41.
  14. Lesterhuis WJ, Rennings AJ, Leenders WP et al. (2009). Vascular endothelial growth factor in systemic capillary leak syndrome. *Am J Med*. 122: e5–e7.
  15. Leung KKY, Duque JSR, Yu KM et al. (2019). Myocardial oedema in an 8-year-old Chinese boy with Idiopathic systemic capillary leak syndrome. *BMC Pediatr*. 19: 28. doi: 10.1186/s12887-019-1401-2.
  16. Man C, Wang M, Yin G et al. (2021). Clinical features of 47 secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis patients complicated with capillary leak syndrome. *Int J Hematol*. 113: 263–270. doi: 10.1007/s12185-020-03011-8.
  17. Mullane R, Langewisch E, Florescu M, Plumb T. (2019). Chronic systemic capillary leak syndrome treatment with intravenous immune globulin: Case report and review of the literature. *Clinical Nephrology*. 91 (1): 59–63.
  18. Pineton de Chambrun M, Cohen–Aubart F, Donker DW et al. (2020). SARS-CoV-2 induces acute and refractory relapse of systemic capillary leak syndrome (Clarkson's Disease). *Am J Med*. 133: e663–e664.
  19. Pineton de Chambrun M, Luyt CE, Beloncle F, Gousseff M, Mauhin W, Argaud L et al. (2017). The clinical picture of severe systemic capillary-leak syndrome episodes requiring ICU admission. *Crit Care Med*. 45: 1216–1223.
  20. Sacy R, Sokhn M, Bechara E, Hamzeh R. (2016). Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome, A Case Report of an Eleven Years Old Girl with Review of Literature. *J Pediatr Neonatal Care*. 4 (1): 00128. doi: 10.15406/jpnc.2016.04.00128.
  21. Shin JI, Lee KH, Lee IR, Oh JH, Kim DW, Shin JW, Eo TS, Kronbichler A, Eisenhut M, Van der Vliet HJ. (2018). Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson Syndrome) in Cancer Patients: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 7 (11): 418. doi: 10.3390/jcm7110418.
  22. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. (2017). Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 92 (1): 37–46.
  23. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. (2017). Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney International*. 92 (1): 37–46. ISSN 0085–2538. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.029.
  24. Tran TA, Filleron A, Simonin M, Corbeau P. (2017). Idiopathic systemic capillary leak syndrome in childhood: A Literature Review. *J Rare Dis Res Treat*. 2 (1): 52–55.
  25. Wu MA, Catena E, Cogliati C, Ottolina D, Castelli A, Rech R et al. (2020). Myocardial edema in paroxysmal permeability disorders: The paradigm of Clarkson's disease. *Journal of critical care*. 57: 13–18. PMID: 32006896.
  26. Xie Z, Chan E, Long LM et al. (2015). High dose intravenous immunoglobulin therapy of the Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson disease). *Am J Medicine*. 128: 91–95.
  27. Xie Z, Ghosh CC, Patel R et al. (2012). Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). *Blood*. 119: 4321–4332.
  28. Yabe H, Yabe M, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Kato S. (2010). Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood*. 115 (13): 2723–2724.
  29. Ye Q, Wang B, Mao J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect*. 80: 607–613.

**Відомості про авторів:**

**Дудник Вероніка Михайлівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

**Король Тетяна Григорівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0002-5442-8817>.

**Морозова Ірина Валер'янівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0001-8601-9922>.

**Хромих Катерина Вадимівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0001-7241-5190>.

**Шаламай Марина Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0002-1016-6819>.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.