

УДК 616.98-06:575.224.22:616.72-002-036.12-053.2

**О.М. Муквіч¹, Л.А. Лівшиць², Н.М. Дяченко¹,
О.В. Городна², Л.П. Пінчук¹**

Оцінка поліморфізму гена *ACE1* I/D як прогностичного молекулярно-генетичного маркера тяжкості перебігу COVID-19 при ювенільному ідіопатичному артриті

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 3(139): 63-70. doi: 10.15574/SP.2024.139.63

For citation: Mukvich OM, Livshits LA, Diachenko NM, Gorodna OV, Pinchuk LP. (2024). Evaluation of ACE1 I/D gene polymorphism as a prognostic molecular genetic marker of severity of COVID-19 in juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(139): 63-70. doi: 10.15574/SP.2024.139.63.

Роль поліморфізму гена *ACE1* I/D у прогнозуванні тяжкості перебігу COVID-19 (коронавірусної інфекції) у дітей з аутоімунними хворобами, у тому числі з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), є важливим аспектом для визначення тактики персоналізованої терапії.

Мета — вивчити особливості клінічного перебігу COVID-19 та алельного поліморфізму гена *ACE1* при ЮІА для прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної інфекції.

Матеріали та методи. Ретроспективно проаналізовано перебіг COVID-19 у 44 пацієнтів з ЮІА та 20 дітей без хронічної соматичної патології (контрольна група). Проведено виділення та очищення препаратів геномної ДНК, які склали Біобанк пацієнтів для генотипування за rs4646994 гена *ACE1*.

Результати. У більшості (70,0%) дітей з ЮІА інфекція COVID-19 має легкий, субклінічний перебіг. Прогнозованим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 може бути недостатня медикаментозна контрольованість активності ЮІА. Ступінь тяжкості перебігу COVID-19 не є фактором ризику загострення аутоімунного захворювання. За результатами дослідження розподілу генотипів та алелей *ACE1* I/D у дітей із ЮІА залежно від тяжкості перебігу COVID-19 не виявлено достовірної різниці в групах. Генотип DD достовірно частіше трапляється в групі дітей із легким перебігом COVID-19 без ревматологічної патології, спостерігається тенденція до підвищення частоти генотипу (II-інсерція) серед пацієнтів з ЮІА, які хворіли на COVID-19 у легкій формі, порівняно з контрольною групою.

Висновки. При легкому перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЮІА достовірно частіше визначаються генотип DI за геном *ACE1* rs4646994 та тенденція до підвищення частоти генотипу (II-інсерція). При таких генотипах у хворих на ЮІА може спостерігатися, з одного боку, дисбаланс компонентів ренін-ангіотензинової системи, а з іншого — вони можуть розглядатися як протекторні, завдяки яким у групі дітей з ЮІА не розвиваються прояви тяжкого перебігу COVID-19.

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: ювенільний ідіопатичний артрит ЮІА, COVID-19, діти, поліморфізм гена *ACE1*.

Evaluation of ACE1 I/D gene polymorphism as a prognostic molecular genetic marker of severity of COVID-19 in juvenile idiopathic arthritis

O.M. Mukvich¹, L.A. Livshits², N.M. Diachenko¹, O.V. Gorodna², L.P. Pinchuk¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova NAMS Ukraine», Kyiv

²Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine, Kyiv

The role of ACE1 I/D gene polymorphism in predicting the severity of COVID-19 (coronavirus infection) in children with autoimmune diseases, including juvenile idiopathic arthritis (JIA), is an important aspect for determining the tactics of personalised therapy.

Aim — to study the features of the clinical course of COVID-19 and allelic polymorphism of the ACE1 gene in JIA to predict the severity of coronavirus infection.

Materials and methods. The course of COVID-19 was retrospectively analysed in 44 patients with JIA and 20 children without chronic somatic pathology (control group). Genomic DNA preparations were isolated and purified, which made up the Patient Biobank for genotyping at rs4646994 of the ACE1 gene.

Results. In the majority (70.0%) of children with JIA, COVID-19 infection has a mild, subclinical course. Insufficient medication control of JIA activity may be a predicted risk factor for more severe COVID-19. The severity of COVID-19 is not a risk factor for exacerbation of autoimmune disease. In the study of the distribution of ACE I/D genotypes and alleles in children with JIA depending on the severity of COVID-19, no significant difference in the groups was obtained. The DD genotype was significantly more common in the group of children with mild COVID-19 without rheumatological pathology and there was a tendency to increase the frequency of the genotype (II insertion) among patients with JIA who had mild COVID-19 compared with the control group.

Conclusions. In the mild course of COVID-19 in patients with JIA, the DI genotype at the ACE1 rs4646994 gene was significantly more frequent and there is a tendency to increase the frequency of the genotype (II insertion). Such genotypes in patients with JIA may lead to an imbalance of the components of the renin-angiotensin system, but, on the other hand, they can be considered as protective, due to which the group of children with JIA does not develop severe COVID-19.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committees of the institutions indicated in the work. Informed consent of the child and child's parents was obtained for the research.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, COVID-19, children, ACE1 gene polymorphism.

Вступ

З початку поширення COVID-19 з грудня 2019 р. по вересень 2023 р. у світі офіційно зареєстровано понад 760 млн випадків захворювання та понад 6,9 млн смертей, хоча фактичні цифри можуть бути значно вищими [4]. COVID-19 має надзвичайно гетерогенні клінічні прояви, від безсимптомного або легкого перебігу до тяжкого стану, у тому числі гострий респіраторний дистрес-синдром, мультисистемний запальний синдром у дітей, дихальна недостатність із високою частотою летальних наслідків [9,14].

Відомо, що клінічний перебіг COVID-19 у дитячому віці легший, переважно безсимптомний, порівняно з дорослими, але останні дані демонструють зростання тяжких форм у дитячій популяції з розвитком мультисистемного запального синдрому, асоційованого з COVID-19 [1,2].

За даними систематичного огляду і метааналізу досліджень, у 2019 р. близько 20% дітей мали безсимптомний, 33% – легкий, 51% – середнього ступеня тяжкості перебіг COVID-19 [4]. Серед механізмів, що пояснюють легший перебіг COVID-19 у дітей, виділяють «тренуваність» імунної системи, фізіологічний лімфоцитоз, особливості функціонування ангіотензин-перетворюючого ферменту та інші, але точні прогностичні маркери тяжкості перебігу інфекції не визначені [3].

Результати аналізу перебігу COVID-19 у пацієнтів із ревматичними захворюваннями з визначенням особливостей перебігу і терапевтичної тактики в такої категорії хворих як у гострому періоді інфекції, так і в постковідному періоді, досить дискусійні та неоднозначні [6]. У структурі ревматичних захворювань провідне місце посідає ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), який характеризується прогресивним перебігом із високим ризиком інвалідизації, що потребує тривалої патогенетичної імуносупресивної терапії. В умовах пандемії ризик зараження, тяжкість перебігу та прогноз COVID-19 у пацієнтів з ЮІА залишається дискусійним, а рекомендації з отримання препаратів для запобігання загостренню суглобового синдрому постійно змінюються, що потребує подальших досліджень і визначає необхідність накопичення клінічної бази даних у такої категорії дітей [3,12].

Дослідження генетичних факторів спадкової схильності до інфікування та чутливості різ-

них клітин до ураження вірусом SARS-CoV-2 відкриває перспективи визначення генетичних маркерів прогнозування перебігу захворювання та фундаментальної бази для персоналізованої терапії захворювання на COVID-19. Наразі світова наукова спільнота вже активно досліджує фактори спадкової схильності до інфікування та тяжкості перебігу захворювання COVID-19 [7]. З сучасних позицій, прогноз і перебіг захворювання визначається з урахуванням сукупності клініко-параклінічних особливостей COVID-19 у зіставленні з асоційованими генетичними та епігенетичними маркерами.

Одним із генів, які вивчаються, є ген рецептора входу вірусу в клітину *ACE2* та ген, що разом із *ACE2* входить до ренін-ангіотензинової системи – *ACE1*. Алейні варіації гена *ACE2* поділені на три генотипи, зокрема II, ID і DD.

Великий систематичний огляд з аналізом понад 500 статей та участю більше 4 тис. дорослих пацієнтів із COVID-19 за глобальним розподілом поліморфізмів *ACE1* (rs4646994) і *ACE2* (rs2285666) свідчить, що залежно від географічного регіону генотип rs4646994 DD можна розглядати як прогностичний біомаркер для визначення сприйнятливості людини до інфекції COVID-19. Так, генотип rs4646994 DD підвищує ризик сприйнятливості до COVID-19 приблизно в 1,7 раза в азійських популяціях, а генотип rs4646994 II відіграє захисну роль проти COVID-19 у західних країнах. Більше того, висока частота генотипу DD у західних країнах пов'язана з високим рівнем смертності від COVID-19 порівняно з азійськими популяціями [8].

Незважаючи на науковий інтерес до поліморфізму *ACE* I/D на сучасному етапі відсутня достатня кількість досліджень та одностайна думка щодо його ролі у визначенні тяжкості перебігу COVID-19 у хворих з ЮІА. Так, окремі дослідження свідчать, що поліморфізм *ACE* I/D не пов'язаний з ризиком і наслідками пневмонії в педіатричній популяції [16].

Актуальним сьогодні є вивчення особливостей клінічного перебігу COVID-19 в умовах постійних мутацій SARS-CoV-2 з оцінюванням прогностичних молекулярно-генетичних маркерів тяжкості перебігу при ЮІА. Вивчення значущих генетичних та епігенетичних предикторів клінічних фенотипів COVID-19 у дітей з урахуванням тяжкості перебігу та наявності супутньої патології дасть змогу з перших днів хвороби прогнозувати тяжкість перебігу

COVID-19 і персоніфікувати терапевтичні заходи в дітей.

Мета дослідження — вивчити особливості клінічного перебігу COVID-19 та алельного поліморфізму за rs4646994 гена *ACE1* у дітей з ЮІА для прогнозування тяжкості перебігу і визначення тактики персоніфікованої терапії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено анкетування 44 дітей з ЮІА, що спостерігаються в референтному центрі з питань рідкісних захворювань за напрямками системних, ревматологічних хвороб ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Ступінь тяжкості COVID-19 встановлено відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28.03.2020 № 722 [13]. Ретроспективно визначено особливості клінічного перебігу COVID-19, що дало змогу розподілити дітей за ступенем тяжкості перенесеної інфекції на 2 групи: групу I становила 31 (70,5%) дитина з легким перебігом, групу II — 13 (29,5%) дітей із середньотяжким перебігом COVID-19.

Хлопчиків було 16 (36,4%), дівчаток — 28 (63,6%). Середній вік дітей дорівнював 9 років 5 місяців (9,47±4,2).

Контрольну групу становили 20 дітей з легким перебігом COVID-19 без хронічної соматичної патології.

Для етіологічної лабораторної діагностики COVID-19 застосовано виявлення РНК SARS-CoV-2 із використанням полімеразної ланцюгової реакції методом Real-time (rRT-PCR) і/або позитивного результату швидкого тесту на визначення антигену SARS-CoV-2. Для підтвердження факту перенесеної інфекції COVID-19 визначено рівні антитіл IgG до S-білка SARS-CoV-2 (кількісне визначення за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу).

Проведено розподіл банку ДНК із лейкоцитів периферичної крові дітей, які хворіли на COVID-19, залежно від тяжкості перебігу та наявності ЮІА. З біологічного матеріалу (лейкоцитів периферичної крові дітей, які хворіли на COVID-19) виділено та очищено препарати геномної ДНК (центрифуга «EppendorfCentrifuge 5810R», Німеччина). На першому етапі виконано гідроліз білків із використанням протеїнази К. З отриманого гідролізату очищено препарати ДНК із використанням набору «ПРОБА НК-ПЛЮС» (Комплект реагентів для виділення нуклеїнових кислот) згідно з інструкцією

виробника. За результатами роботи отримано зразки, які склали Біобанк пацієнтів для гено-типуювання за rs4646994 гена *ACE1*.

Якість препаратів ДНК визначено за спектральними характеристиками, а також шляхом електрофорезу в 1-відсотковому агарозному гелі. Для визначення спектральних характеристик і концентрації ДНК застосовано прилад «ND-1000 Spectrophotometer» (NanoDrop, США) у діапазоні λ220–λ300. Під час оцінювання спектральних характеристик звернуто увагу, щоб у зразках відношення оптичної щільності, визначеної відповідно при λ260 та при λ280, вкладалося в рамки між 1,9 та 2,0, що визначає чистоту препарату ДНК відносно білків. Відношення λ260/λ230 для нативної ДНК без органічних домішок має становити 2,0.

Отримані дані систематизовано та візуалізовано в електронних таблицях «Microsoft Office Excel 2010». Статистичну обробку матеріалів дослідження виконано з використанням методів описової статистики: категоріальні змінні узагальнені у вигляді числа та відсотка. Порівняння даних проведено за допомогою критерію χ² Пірсона та точного критерію Фішера, що дає змогу оцінити статистичну значущість відмінностей між фактичною кількістю якісних характеристик вибірки. Статистично значущою вважається різниця при p<0,05. За кількісну міру ефекту в порівнянні відносних показників використано показник відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами аналізу даних перинатального анамнезу не виявлено достовірної різниці в дослідних групах: більшість дітей була від нормальної вагітності — 23 (71,9%) та 11 (84,6%), фізіологічних пологів — 21 (62,5%) та 11 (84,6%), відповідно в групах I та II. На грудному вигодовуванні до одного року перебувало 20 (62,5%) та 8 (61,2%) дітей, відповідно. Обтяжений сімейний анамнез щодо хронічної соматичної патології (бронхіальна астма, кістково-м'язові, серцево-судинні захворювання тощо) спостерігався з однаковою частотою в порівнювальних групах: 21 (65,65%), 9 (69,2%)

Таблиця 1

Гендерна характеристика хворих на ювенільний ідіопатичний артрит залежно від тяжкості перебігу коронавірусної інфекції, абс. (%)

Ступінь тяжкості	Хлопчики (n=16)	Дівчатка (n=28)	P	ВШ (95% ДІ)
Легкий (n=31)	12 (75,0)	19 (67,9)	0,9	0,42 (0,4–5,7)
Середньотяжкий (n=13)	4 (25,0)	9 (32,1)	0,9	0,7 (0,2–2,8)

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за субтипами ювенільного ідіопатичного артриту, абс. (%)

Субтип ЮІА	Група		p	ВШ (95% ДІ)
	I (n=31)	II (n=13)		
Поліартрит	10 (31,3)	5 (38,5)	0,9	0,76 (0,2-2,9)
Олігоартрит	15 (46,9)	3 (23,1)	0,3	3,13 (0,7-13,6)
Ентезит-асоційований артрит	3 (9,4)	3 (23,1)	0,5	0,36 (0,1-2,1)
Системний артрит	2 (6,3)	2 (15,4)	0,7	0,38 (0,0-3,0)
Псоріатичний артрит	1 (3,1)	1 (7,7)	0,9	0,4 (0,0-6,9)

і 12 (60,0%) дітей, відповідно. Пасивне куріння не було поширене в трьох групах (26,5%, 20,0% і 25,0%, відповідно).

Щодо залежності тяжкості перебігу COVID-19 від статі не виявлено достовірної різниці – ВШ: 0,42; 95% ДІ: 0,4–5,7 (табл. 1).

За результатами вивчення спектра супутніх захворювань, які могли впливати на тяжкість перебігу ЮІА, обтяжений алергологічний анамнез (бронхіальна астма, алергічний риніт, холодова алергія, медикаментозна, харчова алергія) відзначався у 12 (37,5%) дітей групи I та у 5 (38,5%) дітей групи II.

Інфекційний індекс до епізоду COVID-19 переважно характеризувався як низький – 18 (58,1%) та 7 (53,8%); середній – 8 (25,8%) та 3 (23,1%); високий – 5 (16,1%) та 3 (23,1%) дітей, відповідно в групах I та II.

За субтипами ЮІА (табл. 2) пацієнти розподілилися так: поліартрит – 10 (31,3%) та 5 (38,5%); олігоартрит – 15 (46,9%) та 3 (23,1%); псоріатичний артрит – 1 (3,1%) та 1 (7,7%); ентезит-асоційований артрит – 3 (9,4%) та 3 (23,1%); системний варіант – 2 (6,3%) та 2 (15,4%), відповідно в групах I та II.

Позитивні антинуклеарні антитіла (ANA) методом імуофлюоресцентного тесту (IFT) виявлялися у 22 (68,8%) та 8 (61,5%); носійство алелі HLA-B27 – у 5 (15,6%) та 3 (23,1%), відповідно в групах I та II. Статистичної різниці за даними показниками не встановлено.

За тривалістю ЮІА до захворювання на COVID-19 пацієнти розподілилися так: тривалість хвороби до 1 року – 16 (51,6%) та 7 (53,8%); 1–3 роки – 6 (19,4%) та 1 (7,7%); понад 3 роки – 9 (29,0%) та 5 (38,5%), відповідно в групах I та II.

Отже, групи пацієнтів були однорідними за віковими, гендерними, анамнестичними даними та субтипами й тривалістю ЮІА.

Тяжкість ЮІА на час захворювання COVID-19 вираховувалася за загальноприйнятою шкалою JADAS-27. Легкий ступінь ЮІА мали 18 (72,0%) дітей у групі I, на відміну від 3 (37,5%) дітей у групі II (ВШ: 4,29±0,85; 95% ДІ: 0,8–22,9), середнього ступеня тяжкості – у 4 (16,0%) та 4 (50,0%) дітей, відповідно; тяжкого – у 3 (12,0%) пацієнтів та 1 (12,5%) дитини, відповідно.

Залежно від форми, тяжкості перебігу й тривалості захворювання пацієнти з ЮІА отримували різне протокольне лікування [12,15]: монотерапію нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) – 13 (41,9%) та 6 (46,2%) дітей, відповідно в групах I та II; комбінацію базисної хворобомодифікуючої терапії (БХМТ) із НПЗЗ – 6 (19,3%) та 3 (23,1%) пацієнтів, відповідно; комбінація БХМТ із глюкокортикоїдами (ГК) – у 2 (6,5%) та 1 (7,7%), відповідно; комбінацію БХМТ із генно-інженерною біологічною терапією (ГІБТ) із застосуванням адалімумабу, етанерцепту, тоцилізумабу – 9 (29,0%) пацієнтів у групі I (табл. 3).

Діти з тяжким перебігом ЮІА, які отримували комбіновану імуносупресивну терапію (БХМТ+ГІБТ) і досягли контролю над аутоімунним процесом, достовірно частіше мали легкий перебіг захворювання (p=0,03). У 3 (23,1%) пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19 необхідність комбінованої терапії (БХМТ+ГК+ГІБТ) свідчила про недостатньо контрольований перебіг ЮІА, що потребувало ескалації протизапальної терапії ГК (p=0,03) та можна розглядати як прогнозований фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19.

Таблиця 3

Тяжкість перебігу коронавірусної інфекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит при різних методах терапії, абс. (%)

Показник	Група (n=44)		P	ВШ (95% ДІ)
	I (n=31)	II (n=13)		
НПЗЗ	13 (41,9)	6 (46,2)	0,9	0,84 (0,2–3,1)
БХМТ (МТХ)+НПЗЗ	6 (19,3)	3 (23,1)	0,9	0,8 (0,2–3,8)
БХМТ +ГК	2 (6,5)	1 (7,7)	0,6	0,83 (0,1–10)
БХМТ+ГІБТ	9 (29,0)	0	0,03	–
БХМТ+ГК+ГІБТ	0	3 (23,1)	0,03	–

Таблиця 4

Тяжкість перебігу коронавірусної інфекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит при різній кількості епізодів COVID-19, абс. (%)

Кількість епізодів COVID-19	Група		p	ВШ (95% ДІ)
	I (n=31)	II (n=13)		
Один	29 (93,5)	8 (61,5)	0,03	9,06 (1,5–55,8)
Понад два	2 (6,5)	5 (38,5)	0,03	0,11 (0,0–0,7)

Таблиця 5

Клінічна симптоматика COVID-19 у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит залежно від тяжкості перебігу, абс. (%)

Клінічні симптоми	Група		p	ВШ (95% ДІ)
	I (n=31)	II (n=13)		
Температура тіла:				
нормальна	11 (35,5)	0	0,04	–
субфебрильна	14 (45,2)	1 (7,7)	0,04	9,88 (1,1–85,6)
фебрильна	6 (19,4)	3 (23,1)	0,9	0,8 (0,2–3,8)
висока фебрильна	0	9 (69,2)	0,00	–
Абдомінальний біль	–	3 (23,1)	0,03	–
Біль у горлі	14 (45,2)	3 (23,1)	0,3	2,75 (0,6–12,0)
Кашель	13 (41,9)	9 (69,2)	0,2	0,32 (0,1–1,3)
Задишка	–	2 (15,4)	0,1	–
Закладеність носа	13 (41,9)	7 (53,8)	0,7	0,62 (0,2–2,3)
Нежить	12 (38,7)	5 (38,5)	0,7	1,01 (0,3–3,8)
Цефалгія	10 (32,3)	8 (61,5)	0,1	0,3 (0,1–1,1)
Лімфаденопатія	1 (3,2)	5 (38,5)	0,01	0,05 (0,0–0,5)
Втрата смаку	5 (16,1)	3 (23,1)	0,9	0,64 (0,1–3,2)
Аносмія	4 (12,9)	3 (23,1)	0,7	0,49 (0,1–2,6)
Кардіалгія	–	3 (23,1)	0,03	–
Аритмія	–	1 (7,7)	0,7	–
Міалгія	2 (6,5)	7 (53,8)	0,002	0,06 (0,0–0,4)
Артралгія	3 (9,7)	6 (46,2)	0,02	0,13 (0,0–0,6)
Зниження апетиту	9 (29,0)	9 (69,2)	0,03	0,18 (0,0–0,7)

Після епізоду COVID-19 загострення ЮІА відзначалося у 9 (29,0%) пацієнтів групи I та в 5 (38,5%) дітей групи II (p=0,8). При цьому дебют суглобового синдрому після COVID-19 у дітей із середньотяжким перебігом спостерігався в 1,8 раза частіше, ніж при легкому перебігу інфекції: 8 (25,8%) дітей групи I та 6 (46,2%) дітей групи II. Отримані результати дають змогу припустити, що тяжкість перебігу інфекції не може розглядатись як фактор ризику загострення аутоімунного процесу, при цьому в 1,8 раза підвищує ризик його дебюту.

Постковідний синдром із гетерогенною клінічною симптоматикою спостерігався в 7 (22,6%) пацієнтів групи I та в 6 (46,2%) групи II, що відповідає даним сучасної літератури [2].

Діти з легким перебігом COVID-19 мали на момент дослідження один епізод COVID-19, тоді як більшість дітей із середньотяжким перебігом мали понад два епізоди підтверженої інфекції (p=0,03). Тобто тяжкість перебігу COVID-19 при ЮІА має тенденцію до посилення зі збільшенням кількості епізодів, що потребує додаткових досліджень (табл. 4).

COVID-19 достовірно частіше перебігав у дітей групи I з нормальною або субфебрильною температурою тіла, тоді як у дітей групи II переважала висока лихоманка, біль у животі (p=0,03), лімфаденопатія (p=0,01), кардіалгія (p=0,03), міалгія (p=0,002), артралгія (p=0,02), значне зниження апетиту (p=0,03), тоді як статистично значущої різниці в катаральних проявах (біль у горлі, нежить, кашель) та уражен-

Розподіл генотипів і поліморфних алелей I/D гена ACE1 в групі I та контрольній групі, абс. (%) Таблиця 6

Генотипи ACE, I/D	Група		p	ВШ (95% ДІ)
	I (n=31)	контрольна (n=20)		
II	5 (16,1)	2 (10,0)	0,5	0,58 (0,1-3,3)
DI	18 (58,1)	6 (30,0)	0,05	0,31 (0,09-1,02)
DD	8 (25,8)	12 (60,0)	0,02	4,31 (1,3-14,4)
Алелі	I (n=62)	контрольна (n=40)		
I	28 (45,0)	10 (25,0)	0,04	0,41 (0,17-0,97)
D	34 (55,0)	30 (75,0)	0,04	2,47 (1,03-5,92)

Розподіл генотипів та алелей ACE I/D у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом залежно від тяжкості перебігу COVID-19, абс. (%) Таблиця 7

Локус I/D, ACE1	I група, n=31	II група, n=13	ВШ (95%, ДІ)	p
Генотипи				
II	5 (16,1)	4 (30,8)	0,43 (0,09–1,97)	>0,05
DD	8 (25,8)	5 (38,4)	0,56 (0,14–2,21)	>0,05
DI	18 (58,1)	4 (30,8)	3,12 (0,79–12,35)	>0,05
Алелі				
I	28 (45,0)	12 (46,0)	0,96 (0,38–2,41)	>0,05
D	34 (55,0)	14 (54,0)	1,04 (0,42–2,61)	>0,05

ні рецепторного апарату носоглотки у вигляді аносмії та агевзії не виявлено (табл. 5).

Порівняльний аналіз розподілу генотипів проводили між групою I (хворі на ЮІА з легким перебігом інфекції) та контрольною групою (діти, хворі на COVID-19, із легким перебігом інфекції та без ускладнень в анамнезі) (табл. 6).

За даними таблиці 6, у контрольній групі достовірно частіше визначався генотип DD (ВШ: 4,31; 95% ДІ: 1,3–14,4), $p < 0,05$, а при ЮІА він відзначався лише у 8 (25,8%) дітей із легким перебігом. Отже, на відміну від даних, отриманих у дорослих пацієнтів [8], що показують негативну роль генотипу DD у перебігу COVID-19, у дітей переважання цього генотипу не призводило до тяжкого перебігу та летальних наслідків COVID-19.

Виявлено тенденцію до підвищення частоти генотипу (II-інсерція), який у низці досліджень визначено як протекторний відносно чутливості до інфікування та тяжкості перебігу COVID-19 [8,10]. Саме тому носійство алеля виступає як протекторний фактор, за рахунок якого можна пояснити легкий перебіг COVID-19 при ЮІА. Слід зазначити, що тенденція до підвищення рівня гомозигот II не сягає порогу статистичної вірогідності ($p > 0,05$), для підтвердження нашого припущення необхідно розширити групу досліджуваних дітей з ЮІА, які хворіли на COVID-19.

За результатами дослідження розподілу генотипів та алелей ACE1 I/D у дітей з ЮІА залежно від тяжкості перебігу COVID-19 не виявлено достовірної різниці в групах (табл. 7).

У наших попередніх дослідженнях, проведених на пацієнтах дорослого віку, виявлено асоціацію між тяжкістю перебігу захворювання на COVID-19 та носійством алеля D за геном ACE1 [8, 10]. Відсутність даних про таку асоціацію в досліджуваних нами дітей можна пояснити тим, що існують дані про нижчий рівень експресії ACE2 у дітей, ніж у дорослих, а також інша тканоспецифічна локалізація активних молекул ACE2 і, відповідно, системно пов'язаного з ним рівня білка ACE1, залежно від генотипу [5,17]. Розвиток, розподіл і функція білка ACE2 у дітей може відрізнятися від тих, що спостерігаються в дорослих. Дослідження свідчить, що внутрішньоклітинна реакція, індукована ACE2 в альвеолярних епітеліальних клітинах у дітей, є нижчою, ніж у дорослих [11].

Висновки

Отже, у понад 70% дітей з ЮІА інфекція COVID-19 має легкий, субклінічний перебіг. Прогнозованим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 може бути недостатня медикаментозна контрольованість основного аутоімунного захворювання (ВШ: 4,29±0,85; 95% ДІ: 1,2-22,9; $p = 0,03$). Ступінь тяжкості перебігу

COVID-19 не є фактором ризику загострення ЮІА, але в 1,8 раза підвищує ризик його дебюту.

У клініці середньотяжкого перебігу COVID-19 порівняно з легким переважає лихоманка, біль у животі ($p=0,03$), лімфаденопатія ($p=0,01$), кардіалгія ($p=0,03$), міалгія ($p=0,002$), артралгія ($p=0,02$), значне зниження апетиту ($p=0,03$), тоді як статистично значущої різниці в катаральних проявах (біль у горлі, нежить, кашель) та ураженні рецепторного апарату носоглотки у вигляді аносмії та агевзії може не виявлятися. Тяжкість перебігу COVID-19 при ЮІА може мати тенденцію до посилення зі збільшенням числа епізодів інфекції.

У пацієнтів з ЮІА, які мали легкий перебіг COVID-19, достовірно частіше визначається генотип DI (ВШ: 0,31; 95% ДІ: 0,09–1,02) за геном ACE1 rs4646994 і відзначається тенденція до підвищення частоти генотипу (II-інсерція) порівняно з дітьми без хронічної соматичної патології. При таких генотипах у хворих на

ЮІА може спостерігатися, з одного боку, дисбаланс компонентів ренін-ангіотензинової системи, а з іншого — вони можуть розглядатись як протекторні, завдяки яким у групі дітей з ЮІА не розвиваються прояви тяжкого перебігу COVID-19.

Роботу виконано відповідно до фінансування проєкту Ministry of Science and Education of Ukraine (MESU) 0123U102780 «To develop a personalized prognosis of the course of COVID-19 in children based on markers of hereditary predisposition».

Перспективи подальших досліджень. Це дослідження є одним із перших, у якому оцінено залежність тяжкості перебігу COVID-19 та алельного поліморфізму за rs 4646994 гена ACE1 при ЮІА в українській популяції дітей. Триває пошук генів-кандидатів, що впливають на перебіг COVID-19 у дітей з ЮІА.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Brodin P. (2022). SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity*. 55(2): 201–209. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.014.
- Cotugno N, Amodio D, Buonsenso D et al. (2023). Susceptibility of SARS-CoV2 infection in children. *Eur J Pediatr*. 182: 4851–4857. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05184-w>.
- Cristiani L, Mancino E, Matera L et al. (2020). Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 55(4): 2000749. doi: 10.1183/13993003.00749–2020.
- Cui X, Zhao Z, Zhang T et al. (2021). A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 93(2): 1057–1069. doi: 10.1002/jmv.26398.
- Dioguardi M, Cazzolla AP, Arena C et al. (2021). Innate Immunity in Children and the Role of ACE2 Expression in SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Rep*. 13(3): 363–382. Published 2021 Jul 2. doi: 10.3390/pediatric13030045.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D et al. (2020, Aug). Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmunity Review*. 19(8): 102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
- Ishak A, Mehendale M, Al Rawashdeh MM et al. (2022). The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. *Gene*. 836: 146674. doi: 10.1016/j.gene.2022.146674.
- Keikha M, Karbalaee M. (2022). Global distribution of ACE1 (rs4646994) and ACE2 (rs2285666) polymorphisms associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 172: 105781. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105781.
- Lai CC, Liu YH, Wang CY et al. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 53(3): 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
- Livshits LA, Harashchenko TA, Umanets TR et al. (2021). Relationship between the Prevalence of ACE1/DP Polymorphism Genotype II and Covid-19 Morbidity, Mortality in Ukraine and in Some Europe Countries. *Journal Cytology and Genetics*. 55(5): 427–432. doi: 10.3103/S0095452721050054.
- Long X, Zhu J, Zhao R et al. (2020). Epidemiology and clinical features of highly pathogenic human coronavirus infection in children. *Chin J Pediatr*. 58(5): E014.
- Marushko TV. (2018). Ювенільний ідіопатичний артрит. *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія»*. 1(44): 39–41. [Марушко ТВ. (2018). Ювенільний ідіопатичний артрит. *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія»*. 1(44): 39–41].
- Ministry of Health of Ukraine. (2022). Orhanizatsiia nadannia medychnoi dopomohy khvorym na koronavirusnu khvorobu (COVID-19). *Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.03.2020 No. 722*. [МОЗ України. (2022). Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19). *Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722*]. URL: https://moz.gov.ua/uploads/3/19713-standarti_med_dopomogi_covid_19.pdf].
- Ochani R, Asad A, Yasmin F et al. (2021). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 29(1): 20–36.
- Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST et al. (2022). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile

- Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis care & research*. 74(4): 505–520. doi: 10.1002/acr.24839.
16. Rifai N, Alwakeel H, Shaaban H, Abdelfattah M. (2018). Angiotensin-converting enzyme polymorphism and pediatric pneumonia. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 66(4): 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.epag.2018.08.001>.
17. Schurink B, Roos E, Vos W, Breur M, van der Valk P, Bugiani M. ACE2 Protein Expression During Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *Pediatr Dev Pathol*. 2022;25(4):404–408. doi:10.1177/10935266221075312.
18. WHO. (2023). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports. Geneva: World Health Organization. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)).
-

Відомості про авторів:

Муквіч Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. відділення ревматичних хвороб у дітей ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6405-4997>.

Лівшиць Людмила Аврамівна — д.мед.н., проф., зав. лабораторії геноміки людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Адреса: м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 150. <https://orcid.org/0000-0001-5444-3964>.

Дяченко Ніна Михайлівна — аспірант, лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-3949-8857>.

Городна Олександра Володимирівна — к.біол.н., н.с. лабораторії геноміки людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Адреса: м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 150 <https://orcid.org/0000-0003-4956-8804>.

Пінчук Людмила Петрівна — пров. інженер-програміст відділення медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві і гінекології ДУ «ІПАГ

ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0009-0003-3851-8163>.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2024 р., прийнята до друку 09.04.2024 р.