

УДК: 616-097/98:578.834-06/07-053.2

## ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВРАЗЛИВОСТІ ДО COVID-19 ТА ЇХ ВПЛИВ НА ІНДИВІДУАЛЬНУ СХИЛЬНІСТЬ ДО ВАЖКОГО ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ

Буров А.М.<sup>1</sup>, Боднарчук-Сохацька Н.Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,  
Тернопіль, Україна

Попри меншу поширеність інфекції COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) у дітей, такі загрозливі стани як важкий перебіг SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії та мульти-системний запальний синдром (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) становлять проблему у диференційній діагностиці, ранній госпіталізації та лікуванні. Тому метою дослідження було дослідити генетичні особливості сприйнятливості дітей до виникнення цих станів, з визначенням предикторів та факторів ризику. Генетичні фактори оцінювали на основі літературного пошуку, а фенотипові прояви на основі аналізу історій хвороб 119 пацієнтів інфекційного стаціонару з діагнозами COVID-19, MIS-C, грип та гостра вірусна респіраторна інфекція. За результатами дослідження виявлено диференційні діагностичні критерії для важких форм COVID-19 та MIS-C. На основі аналізу генетичних особливостей визначено фактори ризику та супутні захворювання, які обтяжують перебіг ковідної інфекції з метою створення алгоритмів амбулаторного нагляду та диспансеризації дітей з груп ризику. Таким чином діти з бронхіальною астмою, цукровим діабетом, ожирінням, вродженими імунodefіцитами та вадами серця потребують диспансерного нагляду з точки зору важких форм COVID-19. Амбулаторного нагляду протягом місяця потребують практично здорові діти, які хворіли або контактували з хворими на ковідну інфекцію з визначенням лабораторних показників крові, даних електрокардіограм та результатів ультразвукової діагностики органів черевної порожнини для ранньої діагностики MIS-C.

**Ключові слова:** мультисистемний запальний синдром MIS-C, важка форма COVID-19, фактори ризику, генетичні особливості, диспансеризація, діагностичні критерії.



**Цитуйте українською:** Буров АМ, Боднарчук-Сохацька НЯ. Генетичні аспекти вразливості до COVID-19 та їх вплив на індивідуальну схильність до важкого перебігу хвороби у дітей. Медицина сьогодні і завтра. 2024;93(3):10с. In press. <https://doi.org/10.35339/msz.2024.93.3.bbs>

**Cite in English:** Burov A, Bodnarchuk-Sokhatska N. Genetic aspects of vulnerability to COVID-19 and their influence on individual susceptibility to severe disease in children. Medicine Today and Tomorrow. 2024;93(3):10p. In press. <https://doi.org/10.35339/msz.2024.93.3.bbs> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Буров А.М.  
✉ Україна, 01601, м. Харків,  
пр. Науки, 4, ХНМУ.  
E-mail: [am.burov@knmu.edu.ua](mailto:am.burov@knmu.edu.ua)

Corresponding author: Burov A.  
✉ Ukraine, 01601, Kharkiv,  
Nauki ave., 4, KhNMU.  
E-mail: [am.burov@knmu.edu.ua](mailto:am.burov@knmu.edu.ua)

## Вступ

Пандемія COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) стала викликом для системи охорони здоров'я, в тому числі для педіатричної практики. Адже за даними авторів вірус SARS-CoV-2 протягом 2020 року вразив понад 8 мільйонів дітей, а у 2022 році частота виявленого вірусу серед дітей віком до 18 років становила приблизно 8,5 % зареєстрованих випадків COVID-19, хоча через те, що більшість дітей хворіли на легку форму, реальна захворюваність серед дітей могла бути значно вищою [1; 2]. Важкі клінічні прояви SARS-CoV-2 інфекції залишаються рідкісними у дітей, і становлять 1,5 % від усіх пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 [1; 3]. Проте небезпеку несуть важкі форми COVID-асоційованої пневмонії, які частіше виникають у дітей з супутніми захворюваннями та мультисистемним запальним синдромом (MIS-C, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), які за даними ЮНІСЕФ стали причиною смерті понад 8700 дітей за 2020 рік [4].

Вчені займаються пошуком генетичних аспектів сприйнятливості до проникнення вірусу SARS-CoV-2 в органи мішені, та причин виникнення важких форм коронавірусної інфекції, з метою визначення груп ризику, патогенетичних механізмів лікування та профілактики інфекції. Результати проведеного генетичного дослідження (GWAS, Genome Wide Association Study) вказують на те, що одногенні вроджені помилки імунітету інтерферону (ІФН) типу I або нейтралізуючі аутоантитіла проти ІФН типу I лежать в основі небезпечної для життя COVID-асоційованої пневмонії принаймні у 10 % пацієнтів [5; 6]. Водно-

час вроджені дефекти інтерферонів типу I, у тому числі дефіцит аутосомного TLR3 і TLR7, зчепленого з X-хромосою, виявляли приблизно у (1–5) % пацієнтів з критичною пневмонією віком до 60 років, і у меншій мірі – у пацієнтів старшого віку. Таким чином TLR3-і TLR7-залежне вироблення ІФН типу I респіраторними епітеліальними клітинами та плазмоцитоїдними дендритними клітинами відповідно визначили важливим фактором для захисту від SARS-CoV-2. Генетичні дослідження у дітей обмежені через відносно меншу кількість важких форм ковідної інфекції [7]. В той же час, на відміну від дорослих, більшість дітей, інфікованих COVID-19, мають лише легкі або помірні симптоми захворювання, що свідчить про те, що можуть існувати генетичні механізми, відмінні від дорослих [7].

Проте збільшення захворюваності серед дітей, що пов'язано з циркуляцією нових штамів вірусу SARS-CoV-2, а також небезпекою поширення MIS-C у популяції, стимулює до пошуку генетичних механізмів розвитку загрозливих форм ковідної інфекції. MIS-C вперше діагностували навесні 2020 року, коли зросла кількість дітей, госпіталізованих з лихоманкою, болем у животі та/або висипом, міокардитом та іншими клінічними ознаками, що нагадували хворобу Кавасакі, у країнах з високими показниками захворюваності на COVID-19 у Європі, Північній і Південній Америці [8]. Лікарі описували MIS-C як атипичну форму хвороби Кавасакі, та відмічали зростання частоти виникнення цієї захворюваності у 30 разів від початку пандемії, порівняно з попе-

редніми роками [9]. На відміну від важкого перебігу COVID-інфекції, MIS-C виникає через певний час після перенесеної інфекції в легкій або навіть безсимптомній формі.

Етіологія та патогенез мультисистемного запального синдрому досі не вивчені, проте понад 80 % випадків MIS-C мали позитивний результат ПЛР-тестів (Полімеразної Ланцюгової Реакції) чи наявності анти-SARS-CoV-2 антитіл, а також у всіх зареєстрованих випадках відмічали контакт з інфікованою особою приблизно за 1 місяць до появи симптомів [10]. На відміну від важких форм ковідної інфекції, MIS-C вражає раніше здорових дітей і підлітків, без виявлення активної вірусної інфекції методом ПЛР у верхніх дихальних шляхах та характеризується поліморфізмом клінічних проявів. Деякі автори висловлюють припущення, що MIS-C у деяких дітей може розвиватись на фоні рідкісних моногенних або дигенних вроджених порушень імунітету, які клінічно не проявляються доти, поки інфекція SARS-CoV-2 не викликає запальну відповідь [8].

Таким чином, визначення генетичних аспектів та предикторів важкого перебігу COVID-19 та розвитку MIS-C є своєчасним, обґрунтованим, та потребує детального вивчення з метою попередження виникнення важких форм захворювання.

**Метою** дослідження був аналіз клінічних особливостей перебігу важкої форми SARS-CoV-2 інфекції та мультисистемного запального синдрому, визначити фактори ризику їх виникнення на основі аналізу генетичних аспектів, за даними літератури, та фенотипових проявів на основі аналізу історій хвороб дітей, госпіталізованих в інфекційний стаціонар.

#### **Матеріали та методи**

Проведено аналіз історій хвороб 119 пацієнтів дитячого інфекційного стаціо-

нару за період осінь–зима 2023–2024 років з діагнозами важкий перебіг COVID-19, грип, Гостра Вірусна Респіраторна Інфекція (ГРВІ) та MIS-C. Середній вік хворих склав ( $9 \pm 2,7$ ) років, хлопців було 51 (42,9 %), дівчат 68 (57,1 %). Діагноз був підтверджений лабораторно, шляхом проведення ПЛР-тесту до вірусу SARS-CoV-2, визначення IgG до вірусу SARS-CoV-2, швидких тестів на виявлення грипу типів А та В, імунохроматографічним методом. Для опрацювання результатів використовували програми Excel 2010 (Microsoft, США). Кількісні показники подавали у абсолютному та відсотковому значенні, а середнє арифметичне – з похибкою стандартного квадратичного відхилення. Дослідження виконували з дотриманням етичних принципів, збереженням конфіденційності персональних даних пацієнтів та після одержання письмової згоди батьків чи опікунів дитини на публікацію результатів.

Літературний пошук включав аналіз вітчизняної та іноземної літератури за ключовими словами: «генетичні особливості», «важкий перебіг COVID-19», «мультисистемний запальний синдром», "GWAS" (Genome-Wide Association Studies, українською – повногеномні дослідження асоціацій).

#### **Результати**

За результатами аналізу історій хвороб у 45 (37,8 %) пацієнтів діагностовано грип, у 38 (31,9 %) важкий перебіг коронавірусної інфекції, у 28 (23,5 %) – ГРВІ з важким перебігом, у 8 (6,7 %) – MIS-C. Основні симптоми наведені в *таблиці*.

Аналіз цих даних показав, що для усіх патологій переважаючими симптомами були лихоманка, кашель, утруднення дихання, міалгії та загальна слабкість. Для ГРВІ та грипу були характерні виражені катаральні явища, в той час як для ковідної інфекції – гастроінтестинальні порушення у вигляді болю

Таблиця. Розподіл пацієнтів за основними симптомами захворювання, осіб (%)

Симптоми	COVID-19 n=38	ГРВІ n=28	Грип n=45	MIS-C n=8
Лихоманка >38,0°C	32 (84,2)	27 (96,4)	43 (95,5)	6 (75,0)
Загальна слабкість	37 (97,4)	25 (89,3)	44 (97,8)	8 (100,0)
Нежить	10 (26,3)	21 (75,0)	25 (55,5)	0 (0,0)
Біль у горлі	8 (21,1)	25 (89,3)	26 (57,8)	1 (12,5)
Кашель/утруднення дихання	36 (94,7)	20 (71,4)	38 (84,4)	8 (100,0)
Кон'юнктивіт	2 (5,3)	0 (0,0)	1 (2,2)	8 (100,0)
Нудота/блювання	8 (21,1)	0 (0,0)	2 (4,4)	5 (62,5)
Діарея	9 (23,7)	2 (7,1)	1 (2,2)	3 (37,5)
Біль в животі	8 (21,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	5 (62,5)
Висип	5 (13,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (87,5)
Втрата нюху/смаку	12 (31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Міалгії	24 (63,2)	10 (35,7)	42 (93,3)	8 (100,0)
Головний біль	31 (81,6)	5 (17,9)	30 (66,7)	4 (50,0)
Лімфаденопатія	9 (23,7)	2 (7,1)	1 (2,2)	7 (87,5)
Кардіоваскулярні порушення/зміни на ЕКГ, ЕХО-КГ	5 (13,2)	1 (3,6)	2 (4,4)	7 (87,5)

Примітки: COVID-19 – coronavirus disease 2019;

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція;

MIS-C – Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

(українською – мультисистемний запальний синдром у дітей);

ЕКГ – електрокардіографія;

ЕХО-КГ – ехокардіографія;

в животі, нудоти, блювання та діареї. Висип, двобічний кон'юнктивіт, лімфаденопатія, гастроінтестинальні та кардіоваскулярні порушення привалювали при MIS-C. Для COVID-19 інфекції також були притаманні висип у вигляді «ковідних» пальців та втрата нюху/смаку, яка була виявлена у третини хворих. Як видно, аносмія у дітей характерна у меншій мірі ніж у дорослих. Серед кардіоваскулярних проявів були характерні ЕКГ-зміни у вигляді неповних блокад ніжок пучка Гіса, аритмій, тахічи брадикардій для важких форм COVID-19. Для MIS-C були характерні важчі прояви у вигляді перикардиту, зниження фракції викиду, гіпотензії,

коагулопатій та ураження коронарних артерій, серцевої недостатності у вигляді задишки, набряків загальної слабкості.

Лабораторні показники пацієнтів мали ознаки неспецифічного запалення, у вигляді підвищення рівнів ШОЕ, С-реактивного білка, феритину, лейкоцитозу з лімфопенією, або лейкопенії. Для хворих з MIS-C були характерні тромбоцитопенія, підвищення рівня печінкових проб, D-димеру, тропонінів та прокальцитоніну.

Час госпіталізації від початку захворювання до госпіталізації був меншим для пацієнтів з грипом і становив (1±±1,5) доби, що у більшості випадків бу-

ло зумовлено великою інтенсивністю кашлю та важкістю лихоманки, яка погано піддавалась лікуванню. Пацієнти з MIS-C були госпіталізовані у перші дні захворювання, в середньому на  $(2 \pm 1,2)$  доби, що пояснювалось гетерогенністю проявів симптоматики, важкістю стану внаслідок поліорганної недостатності. Госпіталізація у пацієнтів з ковідною інфекцією наступала на  $(6 \pm 1,5)$  добу, що було пов'язано з часом виникнення цитокинового шторму. Пацієнти з ГРВІ потрапляли у стаціонар переважно на  $(7 \pm 2,1)$  добу, з бактеріальними ускладненнями, часто на фоні супутньої патології. Тривалість госпіталізації була найменшою серед пацієнтів з грипом ( $[4 \pm 1,7]$  доби) та ГРВІ ( $[5 \pm 1,2]$  доби). Пацієнти з важким перебігом COVID-19 та MIS-C потребували тривалого та інтенсивного лікування, тому час госпіталізації у цих групах становив  $(10 \pm 2,4)$  доби та  $(14 \pm 1,8)$  доби відповідно.

Наявність супутніх захворювань переважувала у пацієнтів з ускладненнями після ГРВІ у 60,7 % хворих, грипу – у 31,1 %, та COVID-19 – у 23,7 % пацієнтів. Серед супутніх захворювань переважали цукровий діабет I типу, бронхіальна астма, ожиріння, вроджені вади серця та імуносупресивні стани. MIS-C виникав у практично здорових дітей. Відносно невеликий відсоток супутньої патології серед групи пацієнтів з ковідною інфекцією пояснюється диспансеризацією та рекомендованими профілактичними заходами серед дітей груп ризику. Так, профілактичні заходи у вигляді строгого карантину у 2019 році сприяли не лише зменшенню поширеності COVID-19, а й зменшенню епізодів загострення бронхіальної астми у дітей, що пов'язують зі зменшенням частоти виникнення ГРВІ, які провокують загострення бронхіальної астми [11].

Аналіз джерел про генетичні дослідження вказує на тропність вірусу

SARS-CoV-2 до рецепторів ангіотензин перетворюючого ферменту-2 та ендотеліоцитів. Причиною меншої частоти захворюваності та більш легкого перебігу у дітей є невелика кількість цих рецепторів у дітей, адже розвиток ренін-ангіотензинової системи припадає на вік від 16 років [12]. Водночас у дітей диспепсичні розлади виявляють частіше ніж у дорослих.

Генетичні дослідження виявили багатогенний механізм сприйнятливості до важких форм ковіду. Вчені визначили 13 локусів, які можуть бути пов'язані з важким перебігом COVID-19, при чому більшість генів пов'язані з активністю цитокинового рецептора. Цікаво, що п'ять із цих локусів були пов'язані з генетичною схильністю до астми [13; 14]. За даними авторів, запалення з високим рівнем Th2, яке спостерігається у пацієнтів з бронхіальною астмою, може знизити ризик виникнення інфекції SARS-CoV-2 та зменшити тривалість застосування системних кортикостероїдів при COVID-19 [15; 16]. Цитокиновий шторм обумовлює тяжкість COVID-19, а ген SLCA20 може впливати на індуковану патогеном продукцію цитокінів та обумовлювати ризик виникнення дихальної недостатності. Визначення цих особливостей не має застосування у клінічній практиці, проте визначення цього гену у кластері групи крові АВО варіації дозволяє прогнозувати ризик дихальної недостатності залежно від групи крові. Наявність групи крові А пов'язують зі збільшенням приблизно на 45 % ймовірності розвитку дихальної недостатності у пацієнтів, тоді як суб'єкти з групою крові О мають на 35 % менший ризик дихальної недостатності. Можливим поясненням може бути те, що пацієнти типу О містять як анти-А, так і анти-В природні ІgM антитіла [17]. Ген SLCA20 також пов'язаний з підвищеним рівнем інтерлейкіну-6, який також

спостерігається при дитячому ожирінні.

Наступним механізмом, який пояснює обтяжуючу роль таких супутніх захворювань як гіпертонія, діабет, ожиріння та серцево-судинна патологія, є порушення ендотелію судин [11]. Усі ці стани, ідентифіковані як незалежні фактори ризику COVID-19, викликають дисфункцію ендотеліальних клітин. Додаткове їх пошкодження та запалення в кровоносних судинах, викликане вірусною інфекцією, може спричинити катастрофічні ускладнення [18]. Стосовно імуносупресивних станів досі немає остаточного висновку. З одного боку імуносупресія збільшує сприйнятливність до проникнення вірусу, а з іншого не викликає виникнення цитокінового шторму [19]. Іншим питанням є недостатній імунітет вироблення ІФН типу I в дихальних шляхах, внаслідок вроджених дефектів, пов'язаних з аутосомно-рецесивними та Х-зчепленими алелями, що протягом перших кількох днів хвороби може бути причиною поширення вірусу, яке призводить до легеневого та системного запалення [7].

### Обговорення

Важкі форми інфекції COVID-19 та MIS-C спричиняють тривалу госпіталізацію та потребують інтенсивного патогенетичного лікування. Зважаючи на недостатність даних про причини та фактори ризику їх виникнення, та на зростання частоти госпіталізацій серед дітей з патологіями, пов'язаними з вірусом SARS-CoV-2, особливо після початку циркуляції штаму Omicron, необхідно враховувати генетичні аспекти вразливості та особливості проявів цих станів [20]. У структурі вибірки проаналізованих історій хвороб пацієнтів, госпіталізованих в інфекційне відділення, COVID-19 склав її третину, що пояснюється більшою тропністю нових штамів вірусу до дитячого населення та відсутністю карантинних обмежень, в тому

числі і серед дітей груп ризику. У вибірці досліджуваних MIS-C склав лише 6,7 %; проте потребував найбільш тривалої госпіталізації. Важливим є диференціальна діагностика з іншими інфекційними захворюваннями, а саме грипом, проти якого існує етіологічне лікування, ефективно у перші дні захворювання. Гастроінтестинальні прояви COVID-19 та MIS-C повинні викликати у сімейних лікарів особливу увагу, адже це сприятиме ранній госпіталізації пацієнтів з MIS-C та важкими формами COVID-19, для яких стаціонарне лікування є обов'язковим. Необхідно враховувати кардіоваскулярні прояви, які є загрозливими станами.

На етапі стаціонарного лікування потрібно провести всебічне обстеження, у тому числі лабораторні аналізи, моніторинг сатурації, рентгенологічні дослідження легень, ЕКГ та ЕХО-КГ, УЗД органів черевної порожнини. Ці обстеження здатні попередити діагностичні помилки. За даними авторів у пацієнтів з MIS-C на УЗД виявляли вторинні ознаки апендициту у вигляді випоту у правій здухвинній ділянці та мезентериту. Є дані про успішне застосування консервативної терапії у таких випадках, в той час як необґрунтоване операційне втручання може погіршити прогноз лікування [21]. Показники коагулограми, які при цих станах часто не відповідають нормі, є визначальними у виборі антикоагулянтної терапії та попередження тромбозу. Результати ЕКГ і ЕХО-КГ допомагають виявляти та коригувати ознаки серцевої недостатності, порушень серцевого ритму чи випоту у перикарді. Існує ризик ураження печінки, сечовидільної та нервової системи. В окремих клінічних випадках виникали орхіепідидиміт, набряк калитки та гепатомегалія [22]. Лікарі повідомляють про летальні випадки MIS-C в Україні, які пов'язані з важкістю стану пацієнта та пізнім зверненням до

спеціалізованих центрів, що підтверджує низьку обізнаність лікарів первинної ланки щодо загрозовності цього стану [23].

Диспансерний нагляд доцільно проводити усім пацієнтам з високими концентраціями натрійуретичного пептиду В, тропоніну, феритину, незадовільними показниками коагулограми, особливо з підвищеним D-димером, високими печінковими та нирковими пробами, патологічними змінами на ЕКГ та ЕХО-КГ, особливо при нижчій фракції викиду, гіпотензії, кишкових проявах, з метою раннього виявлення MIS-C [24]. Також доцільно на амбулаторному етапі проводити спостереження протягом місяця за дітьми, які мали підтвердження методом ПЛР наявності COVID-19 інфекції, або контакт з хворими, з обов'язковим проведенням загального, біохімічного аналізу крові, коагулограми та ЕКГ. За показами – виконувати ЕХО-КГ та УЗД органів черевної порожнини. Батькам слід бути уважним до таких симптомів як втомлюваність, головний біль, диспепсичні розлади, а при підозрілих симптомах негайно звертатись до спеціалістів.

Аналіз джерел [7; 13–17] щодо нових генетичних досліджень вказав на зміни генів, що спричиняють вроджені дефекти імунітету, пов'язані з синтезом ІФН типу I, інтерлейкіну-6; на перехресну наявність локусів у пацієнтів з важкими формами COVID-19 та бронхіальної астми, що свідчить про важливість диспансерного нагляду за пацієнтами, які фенотипово мають такі прояви як бронхіальна астма, діабет, ожиріння, вроджені порушення імунітету. Вплив гену, пов'язаного з алелями, що кодують групи крові за системою АВО, варто розглядати як довідкову інформацію, а не як фактор ризику, проте інформування сімейних лікарів про диспансерний нагляд більшою мірою у пацієнтів з II групою крові не буде зайвим.

Для важкого перебігу COVID-19 інфекції вдалось виявити низку генетичних та фенотипових особливостей, які допомагають при формуванні груп диспансеризації відповідно до можливих факторів ризику, тоді як для MIS-C визначення предикторів є складнішим. В основному це пов'язано з незначною поширеністю цієї патології та важкістю диференційної діагностики. Схожість симптомів робить складною визначення діагнозу MIS-C чи хвороби Кавасакі, які проявляються системним васкулітом та поліорганною недостатністю. Генетичні дослідження підтвердили патогенетичні зв'язки хвороби Кавасакі з різними вірусами, в той час як для MIS-C важливим є лише вірус SARS-CoV-2 [8]. Дослідження вказують, що патогенез MIS-C пов'язаний з виробленням інтерлейкіну-27, який виявляють у великій кількості у пацієнтів, що може полегшити специфічну діагностику цього синдрому [25].

Перспективним є визначення схожих ознак для постковідного синдрому у дорослих та MIS-C у дітей, які б допомогли виявити патогенетичні механізми тривалої імунної відповіді та порушення механізмів імунної відповіді після перенесеної COVID-19 інфекції.

#### **Висновки**

Генетичні аспекти вразливості до COVID-19 зумовлені тропністю вірусу до рецепторів ангіотензин-перетворюючого ферменту 2, які у дітей виражені у меншій мірі через недостатній розвиток ренін-ангіотензинової системи, та генами, пов'язаними з порушеннями вироблення ІФН I типу, активністю цитокінового рецептора, локусами, які характерні для бронхіальної астми, з системою груп крові АВО та інтерлейкіном-6. Таким чином супутні захворювання, такі як бронхіальна астма, ожиріння, імунодефіцити та цукровий діабет є обтяжуючими факторами важкого перебігу COVID-19 у дітей.

Мультисистемний запальний синдром є загрозливим станом з проявами васкуліту та поліорганної недостатності, який потребує ранньої діагностики для успішного прогнозу лікування. У диференційній діагностиці важливу роль відіграють лабораторні показники та дані інструментальних досліджень, які підтверджують системність запальної реакції з переважним впливом на серцево-судинну систему.

Враховуючи небезпеку важких форм COVID-19 інфекції та мультисистемного запального синдрому у дітей, необхідно проводити постійний диспансерний нагляд за пацієнтами групи ризику супутніх захворювань, та амбулаторний нагляд за реконвалесцентами та контактними особами протягом місяця після захворювання на COVID-19.

**Конфлікт інтересів відсутній.**

### Література

1. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancelli L, Carducci FIC, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020;4(9):653-61. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2. PMID: 32593339.
2. Coronavirus disease (COVID-19): Schools. World Health Organization, 18 Sep 2020. [Internet]. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-schools> [accessed 26 Sep 2024].
3. Docherty AB, EM Harrison, CA Green, HE Hardwick, R Pius, L Norman, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460.
4. UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and trends in child mortality: report. World Health Organization, 12 Dec 2021. [Internet]. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021> [accessed 26 Sep 2024].
5. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with lifethreatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. DOI: 10.1126/science.abd4585. PMID: 32972996.
6. Bastard P, Michailidis E, Hoffmann HH, Chbihi M, Voyer TLe, Rosain J, et al. Autoantibodies to type I IFNs can underlie adverse reactions to yellow fever live attenuated vaccine. *J. Exp. Med.* 2021;218(4):e20202486. DOI: 10.1084/jem.20202486. PMID: 33544838.
7. Zhang Q, Bastard P, COVID Human Genetic Effort, Cobat A, Casanova JL. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature.* 2022;603(7902):587-98. DOI: 10.1038/s41586-022-04447-0. PMID: 35090163.
8. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med.* 2021;218(6):e20210446. DOI: 10.1084/jem.20210446. PMID: 33904890.
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, 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):1771-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. PMID: 32410760.
10. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. PMID: 32923992.



11. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2111182. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182. PMID: 34097050.
12. Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Попова ВВ. Проблемні питання лікування цукрового діабету за наявності коронавірусного захворювання. Національна академія медичних наук України, 2020. [Інтернет]. Доступно на: <http://amnu.gov.ua/wp-content/uploads/2020/files/16-04-2020.pdf> [доступ отримано 26 вер 2024].
13. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmuller J, Ang W, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet*. 2018;50(1):42-53. DOI: 10.1038/s41588-017-0014-7. PMID: 29273806.
14. Olafsdottir TA, Theodors F, Bjarnadottir K, Bjornsdottir US, Agustsdottir AB, Stefansson OA, et al. Eighty-eight variants highlight the role of T cell regulation and airway remodeling in asthma pathogenesis. *Nat. Commun*. 2020;11(1):393. DOI: 10.1038/s41467-019-14144-8. PMID: 31959851.
15. Glessner JT, Chang X, Mentch F, Qu H, Abrams DJ, Thomas A, et al. COVID-19 in pediatrics: Genetic susceptibility. *Front Genet*. 2022;13:928466. DOI: 10.3389/fgene.2022.928466. PMID: 36051697.
16. Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M. Asthma and COVID-19: An update. *Eur. Respir. Rev*. 2021;30(162):210152. DOI: 10.1183/16000617.0152-2021. PMID: 34911694.
17. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Severe COVID-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522-34. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283. PMID: 32558485.
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA*. 2020;323(20):2098. DOI: 10.1001/jama.2020.7681. PMID: 32320003.
19. Jacob CO. On the genetics and immunopathogenesis of COVID-19. *Clin Immunol*. 2020;220:108591. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108591. PMID: 32920210.
20. Brewster RC, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, Sommerschild A, et al. Croup in children. *Pediatrics*. 2022;149(6):e2022056492. DOI: 10.1542/peds.2022-056492. PMID: 35257175.
21. Cabrero-Hernandez M, Garcia-Salido A, Leoz-Gordillo I, Alonso-Cadenas JA, Gochi-Valdovinos A, Gonzalez BA, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children with Suspected Acute Abdomen: A Case Series from a Tertiary Hospital in Spain. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(8):e195-8. DOI: 10.1097/INF.0000000000002777. PMID: 32467457.
22. Беш ЛВ, Дедишин ЛП, Мацюра ОІ, Герасімов СВ. Мультисистемний запальний синдром асоційований із COVID-19 у дітей. Аналіз літератури та власний досвід. *Одеський медичний журнал*. 2024;1:83-7. DOI: 10.32782/2226-2008-2024-1-13.
23. Усачова ОВ, Конакова ОВ, Сіліна ЮА, Воробйова НВ. Мультисистемний запальний синдром, імовірно, асоційований із SARS-CoV-2 та ускладнений утворенням тромбу в правому передсерді, у дитини (клінічний випадок). *Патологія*. 2022;19(2):146-53. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.2.255603.
24. Усачова ОВ. Педіатричний мультисистемний запальний синдром, асоційований із COVID-2019 – новий виклик сучасності: історичні аспекти, підходи до діагностики та лікування. *Інфекційні хвороби*. 2022;4(110):4-9. DOI: 10.11603/1681-2727.2022.4.13696.

25. Nasserie T, Hittle M, Goodman, SN. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. JAMA network open. 2021;4(5):e2111417. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417. PMID: 34037731.

**Burov A., Bodnarchuk-Sokhatska N.**

### **GENETIC ASPECTS OF VULNERABILITY TO COVID-19 AND THEIR INFLUENCE ON INDIVIDUAL SUSCEPTIBILITY TO SEVERE DISEASE IN CHILDREN**

Despite the lower prevalence of COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) infection in children, such threatening conditions as severe SARS-CoV-2-associated pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) pose a challenge in differential diagnosis, early hospitalization and treatment. Therefore, the purpose of the study was to investigate the genetic characteristics of children's susceptibility to the occurrence of severe COVID-19 and MIS-C, with the determination of predictors and risk factors. Genetic factors were evaluated on the basis of a literature search, and phenotypic manifestations were assessed on the basis of the analysis of medical documentation of 119 patients, who were treated in infectious departments with the diagnoses of COVID-19 (n=38), MIS-C (n=8), influenza (n=45), and acute viral respiratory infection (n=28). The results of the study revealed differential diagnostic criteria for severe forms of COVID-19 and MIS-C. Among COVID-19 symptoms, gastrointestinal manifestations prevailed, such as nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain. While rash, bilateral conjunctivitis, lymphadenopathy, gastrointestinal and cardiovascular disorders were characteristic of MIS-C. Based on the analysis of genetic features, risk factors and co-morbidities that aggravate the course of covid infection have been determined in order to create algorithms for ambulatory supervision and dispensation of children from risk groups. Thus, children with asthma, diabetes, obesity, congenital immunodeficiencies and heart defects need dispensary supervision from the point of view of risk of severe COVID-19. Outpatient supervision for a month is required for practically healthy children who have had positive COVID-19 test or have been in contact with patients with COVID-19. The determination of blood laboratory parameters, electrocardiography and ultrasound of the abdominal organs should be performed for early diagnosis of MIS-C.

**Keywords:** *multisystem inflammatory syndrome MIS-C, severe form of COVID-19, risk factors, genetic features, preventive medical examination, diagnostic criteria.*

*Надійшла до редакції 24.06.2024*

#### **Відомості про авторів**

*Буров Андрій Миколайович* – кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету, Україна.

Поштова адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [am.burov@knmu.edu.ua](mailto:am.burov@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-3236-7259.

*Боднарчук-Сохацька Наталія Ярославівна* – аспірант кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Україна.

Поштова адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

E-mail: [bodnarchuk\\_sokhatska@tdmu.edu.ua](mailto:bodnarchuk_sokhatska@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5053-0857.