

УДК 611.018.74:615-053:578.834.1:575.113

В.М. Дудник, Ю.М. Микитюк

Аналіз лабораторних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, її взаємозв'язок із поліморфізмом гена *JAK2 V617F*

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025.2(102): 80-86. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).8086

For citation: Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the *JAK2 V617F* gene polymorphism. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(102): 80-86. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).8086.

SARS-CoV-2 може стати тригером запуску імунопатологічних процесів таких як ендотеліальні порушення.

Мета – визначити рівні ендотеліальної дисфункції в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією; проаналізувати її взаємозв'язок із поліморфізмом гена *JAK2 V617F*.

Матеріали та методи. До основної групи дітей залучено 160 осіб із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, до контрольної – 40 здорових дітей. Основну групу поділено залежно від статі, віку, тяжкості перебігу хвороби, рівнів прозапальних білків, показників структурного стану судинної стінки та функціонального стану ендотелію. Вивчено наявність поліморфізму гена *JAK2 V617F* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Поліморфізм гена *JAK2 V617F* у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією виявлявся в 138 (86,25±2,47%) осіб, вірогідно частіше в дітей із тяжким перебігом пневмонії. Серед 132 (82,5%) осіб, у яких діагностувалися легеневі й позалегеневі ускладнення, у 94 (95,9%) дітей відзначався тяжкий перебіг SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії. У дітей з ускладненим перебігом пневмонії поліморфізм гена *JAK2 V617F* діагностувався вірогідно частіше. Діти з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією з поліморфізмом гена *JAK2 V617F* мали на 42,95%, 19,01%, 14,89%, 34,53% відповідно вищі рівні С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, фібриногену, D-димеру і на 25,12%, 29,22%, 35,04%, 36,12% рівні інтерлейкінів 1 і 6, ендотеліну-1, фактора росту ендотелію судин. Середній показник потоковозалежної дилатації був вірогідно вищим у дітей із тяжким перебігом SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії. Діти з нетяжким перебігом пневмонії без поліморфізму гена *JAK2 V617F* мали на 41,67% меншу товщину комплексу інтима-медіа.

Висновки. Діти із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією мали тяжкий перебіг захворювання, що корелював із наявністю поліморфізму гена *JAK2 V617F*. У групі пацієнтів із визначеним поліморфізмом гена *JAK2 V617F* частіше траплявся тяжкий перебіг із легеневими та позалегеневими ускладненнями пневмонії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, SARS-CoV-2-асоційована пневмонія, ендотеліальна дисфункція, поліморфізм гена *JAK2 V617F*.

Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the *JAK2 V617F* gene polymorphism

V.M. Dudnyk, Y.M. Mykytyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

SARS-CoV-2 may act as a trigger for the initiation of immunopathological processes such as endothelial dysfunction.

Aim – to determine the levels of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and to analyze its relationship with the *JAK2 V617F* gene polymorphism.

Materials and methods. The main study group included 160 children with SARS-CoV-2-associated pneumonia, while the control group comprised 40 healthy children. The main group was stratified by sex, age, severity of disease, levels of pro-inflammatory proteins, structural indices of the vascular wall, and functional measures of endothelial status. The presence of the *JAK2 V617F* gene polymorphism was assessed using polymerase chain reaction.

Results. The *JAK2 V617F* gene polymorphism was detected in 138 children (86.25 ± 2.47%) with SARS-CoV-2-associated pneumonia and was significantly more frequent in those with severe disease. Among 132 children (82.5%) with pulmonary and extrapulmonary complications, 94 (95.9%) had a severe course of SARS-CoV-2-associated pneumonia. In children with complicated pneumonia, the *JAK2 V617F* gene polymorphism was diagnosed significantly more often. Children with SARS-CoV-2-associated pneumonia carrying the *JAK2 V617F* polymorphism demonstrated higher levels of C-reactive protein (by 42.95%), procalcitonin (by 19.01%), fibrinogen (by 14.89%), and D-dimer (by 34.53%), as well as elevated levels of interleukins 1 and 6, endothelin-1, and vascular endothelial growth factor (by 25.12%, 29.22%, 35.04%, and 36.12%, respectively). The mean value of flow-mediated dilation was significantly higher in children with severe SARS-CoV-2-associated pneumonia. Children with a non-severe course of pneumonia without the *JAK2 V617F* polymorphism had a 41.67% lower carotid intima-media thickness.

Conclusions. Children with SARS-CoV-2-associated pneumonia had a more severe course of disease, which correlated with the presence of the *JAK2 V617F* gene polymorphism. Severe pneumonia with pulmonary and extrapulmonary complications was more frequently observed in patients with the identified *JAK2 V617F* polymorphism.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local institutional ethics committee. Informed consent was obtained from all participants.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, SARS-CoV-2-associated pneumonia, endothelial dysfunction, *JAK2 V617F* gene polymorphism.

COVID-19 є глобальною пандемією, і проблеми, які виникають на тлі або після перенесеної інфекції, мають значні медичні, соціальні й економічні наслідки [7]. Коронавірусна інфекція не є невідомою інфекцією, вона була досконало вивчена і траплялася в популяції з певною частотою. Проте новий штам коронавірусу, який виник нещодавно, вже ніколи не зникне завдяки можливості надшвидкої мутації вірусу, тому наявність імунітету внаслідок перенесеної інфекції або поствакцинальний імунітет не може досягти головної мети, зокрема, елімінації нового штаму коронавірусу COVID-19 [2]. Клінічне різноманіття штаму нового коронавірусу SARS-CoV-2 зумовлене тим, що ця системна вірусна інфекція здатна уражувати будь-який орган або систему [6]. При цьому тяжкість стану в дебюті захворювання або його легкий перебіг не гарантує виникнення ускладнень. Спалах тяжкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом (SARS-CoV-2), став глобальною загрозою для здоров'я та спричинив надзвичайну ситуацію в усьому світі.

Важливими компонентами патогенезу коронавірусної хвороби є тропність вірусу до клітин-хазяїна, цитокіновий шторм, ендотеліальна дисфункція, гемодинамічна нестабільність і дегідратація. Системна вірусна інфекція, обумовлена новим штамом SARS-CoV-2, здатна стати тригером запуску імунопатологічних процесів, призводячи до різного ступеня тяжкості, в т.ч. ендотеліальних порушень, в організмі дитини [5]. Відомо, що запальний процес в ендотеліальних клітинах стимулює прокоагулянтні, протромботичні та антифібринолітичні чинники, які негативно впливають на процес згортання крові. На сьогодні накопичилася значна база доказів того, що коронавірусна хвороба (COVID-19) є гіперкоагуляційним станом [8]. У літературних джерелах дискутується розвиток тромботичних та ендотеліальних порушень із наявністю соматичної мутації *V617F* в гені *JAK2*. Ця мутація є одним із найчастіших маркерів так званого синдрому CHIP (клонального гемопоєзу невизначеного потенціалу), який характеризується не тільки наявністю клону мієлоїдних клітин у периферичній крові, але і збільшенням тромботичного ризику, неврологічних розладів у новонароджених [1]. Наявність синдрому CHIP у дорослих пропонується розглядати як потенційний незалежний чинник ризику судинної патології.

Важливою інформацією в деяких наукових джерелах є те, що існуючі новітні інгібітори *JAK* мають багатообіцяючий терапевтичний потенціал при COVID-19 завдяки подвійній протизапальній і протівірусній дії [8]. Тому максимально повне визначення клінічного поліморфізму нової коронавірусної хвороби, особливостей виникнення ендотеліальної дисфункції та можливий її зв'язок із соматичними мутаціями генів є важливим з клінічної та наукової точки зору та потребує подальшого дослідження.

Мета дослідження – визначити рівень ендотеліальної дисфункції в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією; проаналізувати її взаємозв'язок із поліморфізмом гена *JAK2 V617F*.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2022–2023 рр. проведено комплексне поглиблене обстеження 160 дітей (71 дівчинка і 89 хлопчиків) із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією (основна група) віком від 1 місяця до 18 років. Контрольну групу становили 40 практично здорових дітей (20 (50,0%) хлопчиків і 20 (50,0%) дівчаток) віком від 1 місяця до 18 років.

Верифікацію діагнозу пневмонії, асоційованої з SARS-CoV-2, проведено згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я [4].

Клінічний діагноз підтверджено за допомогою вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, даних об'єктивного обстеження, лабораторно-інструментальних досліджень. Відповідно до мети роботи, усім дітям із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією застосовано такі додаткові методи дослідження: лабораторні методи дослідження (загальноклінічні методи; визначення рівня С-реактивного протеїну (СРП), швидкості осідання еритроцитів, прокальцитоніну, фібриногену, D-димеру, вмісту інтерлейкінів 1 і 6 (ІЛ-1, ІЛ-6), ендотеліну-1 та фактора росту ендотелію судин (VEGF); визначення поліморфізму гена *JAK2 V617F*; інструментальні методи дослідження (ультрасонографія сонної і плечової артерій) із визначенням структурного стану судинної стінки (товщина комплексу інтима-медіа – ТКІМ) та оцінюванням функціонального стану ендотелію (потоковозалежна вазодилатація).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакету «SPSS

Statistics 26.0», враховуючи середні значення, стандартні відхилення і критерії достовірності ($p \leq 0,05$). Для кількісного оцінювання подій визначено показник відношення ризиків і його 95% довірчий інтервал (CI). Ступінь впливу факторних ознак оцінено за показником відношення шансів (OR) із 95% CI.

Для проведення дослідження кожної дитини отримано інформовану згоду батьків або законного представника хворого на участь у ньому. Текст інформованої згоди розроблено локальним незалежним етичним комітетом на підставі біоетичної експертизи.

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до мети і поставлених завдань проаналізовано лабораторні та інструментальні маркери ендотеліальної дисфункції в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією та оцінено частоту виявлення поліморфізму гена *JAK2 V617F* у дітей основної групи відповідно до ступеня тяжкості перебігу пневмонії, наявності ускладнень пневмонії, типу локалізації та поширеності патологічного процесу в легенях, ступеня дихальної недостатності (ДН).

Проаналізовано показники лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, зокрема, ендотелін-1 і VEGF. Вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією залежно від віку вірогідно не відрізнявся. Середній рівень ендотеліну-1 у дітей основної групи становив $11,08 \pm 0,54$ пг/мл ($8,58 \pm 0,69$ пг/мл і $12,66 \pm 0,72$ пг/мл у дітей із нетяжким і тяжким перебігом пневмонії, відповідно; на відміну дітей контрольної групи – $2,25 \pm 0,13$ пг/мл). Середній рівень VEGF у сироватці крові дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією становив $54,27 \pm 2,00$ пг/мл ($38,59 \pm 1,99$ пг/мл і $64,19 \pm 2,56$ пг/мл у дітей із нетяжким і тяжким перебігом пневмонії, відповідно; на відміну від дітей контрольної групи – $23,53 \pm 1,23$ пг/мл).

Аналіз показників ендотеліну-1 і VEGF залежно від тяжкості перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії показав вірогідну різницю між пацієнтами з тяжким і нетяжким перебігом хвороби на 44,55% і 66,34%, відповідно.

Проаналізовано частоту можливого поліморфізму гена *JAK2 V617F* (ПЛР). Так, за отриманими даними, поліморфізм гена *JAK2 V617F* (ПЛР) у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією відзначався у 138 ($86,25 \pm 2,47\%$) осіб. При цьому вірогідно частіше поліморфізм гена *JAK2 V617F* (ПЛР) траплявся в дітей із тяжким перебігом хвороби. Зокрема, 89 ($64,49 \pm 3,91\%$) дітей із тяжким перебігом пневмонії, на противагу 49 ($35,51 \pm 2,74\%$) дітей із нетяжким перебігом пневмонії, мали діагностований поліморфізм гена ($p < 0,01$) (табл. 1).

Установлено, що ризик розвитку тяжкого перебігу пневмонії в пацієнтів із виявленим поліморфізмом гена *JAK2 V617F* був удвічі вищим, ніж нетяжкого перебігу. Пацієнти без поліморфізму гена *JAK2 V617F* з удвічі вищим ризиком мали нетяжкий перебіг хвороби.

Серед дітей основної групи у 132 (82,5%) осіб діагностувалися легеневі й позалегеневі ускладнення. Вони переважно констатувалися в дітей із тяжким перебігом SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії порівняно з нетяжким перебігом хвороби (94 (95,9%) особи і 38 (61,2%) осіб, відповідно; $p < 0,001$). Ускладнення з боку легень діагностувалися в 42 (28,1%) дітей. Серед діагностованих ускладнень найчастішим легневим ускладненням був плеврит (22 (52,38%) дитини), ателектаз – у 16 (38,09%) хворих, а в 7 (16,67%) дітей – абсцес. Відповідно до отриманих даних, серед дітей з ускладненим перебігом пневмонії поліморфізм гена *JAK2 V617F* (ПЛР) діагностувався вірогідно частіше. За даними таблиці 2, у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією в більшості випадків вірогідно частіше траплявся ускладнений перебіг хвороби ($p < 0,001$), тоді як діти без поліморфізму гена *JAK2 V617F* частіше мали неускладнений перебіг.

Таблиця 1

Частота виявлення поліморфізму гена *JAK2 V617F* (ПЛР) у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією залежно від тяжкості перебігу хвороби

Ступінь тяжкості перебігу пневмонії	Поліморфізм гена <i>JAK2 V617F</i>			
	виявлено (n=138)		не виявлено (n=22)	
	абс.	%	абс.	%
Нетяжкий	49	$35,51 \pm 2,74^*$	3	$13,63 \pm 1,99^*$
Тяжкий	89	$64,49 \pm 3,91$	19	$86,36 \pm 3,03$

Примітка: ** – $p < 0,01$ порівняно з дітьми, у яких пневмонія мала тяжкий перебіг.

Таблиця 2

Частота виявлення поліморфізму гена *JAK2 V617F* (ПЛР) у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією залежно від наявності ускладнення хвороби

Перебіг пневмонії залежно від наявності ускладнення	Поліморфізм гена <i>JAK2 V617F</i>			
	виявлено (n=138)		не виявлено (n=22)	
	абс.	%	абс.	%
Неускладнений перебіг пневмонії	27	19,57±1,63	21	95,45±3,74*
Ускладнений перебіг пневмонії	111	80,43±2,90*	1	4,55±1,05

Примітка: * – $p < 0,001$ різниця вірогідна порівняно з обстеженими дітьми, у яких пневмонія мала перебіг без ускладнень.

У дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію, які мали поліморфізм гена *JAK2 V617F*, також був високий ризик розвитку ускладненого перебігу хвороби (OR=2,964; 95% CI: 1,004–9,381), на відміну від дітей, які не мали поліморфізму гена та в яких частіше діагностувався неускладнений перебіг пневмонії (OR=1,048; 95% CI: 1,012–1,190).

У результаті роботи виявлено, що ризик розвитку двобічної пневмонії був вірогідно ($p=0,014$) вищим у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією із виявленим поліморфізмом гена *JAK2 V617F* і становив 5,063 (95% CI: 2,742–10,054), на відміну від тих дітей, які не мали такого поліморфізму (OR=0,864; 95% CI: 0,632–1,693).

Частота дольової пневмонії в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, із виявленим поліморфізмом гена *JAK2 V617F*, була на 61,54–87,60% вищою, ніж інших. У дітей без поліморфізму питома вага дольових пневмоній була на 62,15–72,72% меншою за усі інші.

Встановлено, що в дітей із поліморфізмом *JAK2 V617F* ДН II ступеня спостерігалася на 89,86±3,10%, ніж I ступінь ДН (табл. 3).

Слід зазначити, що 105 (65,6%) дітей основної групи мали підвищені показники СРП (44 (70,9%) особи з нетяжким ступенем перебігу процесу та 61 (62,2%) особа з тяжким перебігом), 147 (91,9%) осіб – показники прокальцитоніну (58 (93,5%) осіб із нетяжким ступенем перебігу процесу і 89 (90,8%) осіб із тяжким перебігом), 69 (43,1%) осіб – показники фібриногену (32 (51,6%) особи з нетяжким ступенем перебігу процесу і 37 (38,5%) осіб із тяжким

перебігом). Порівняльний аналіз рівня середньої концентрації показників біохімічного аналізу крові дітей основної групи показав, що рівень СРП варіював від 9,97±1,04 мг/л у дітей із нетяжким перебігом пневмонії до 23,45±1,63 мг/л у дітей із тяжким перебігом пневмонії ($p < 0,05$ при порівнянні нетяжкого і тяжкого перебігу хвороби). Показники прокальцитоніну були в межах від 0,83±0,04 нг/мл у дітей із нетяжким перебігом пневмонії до 0,91±0,06 нг/мл ($p > 0,05$); показники фібриногену варіювали від 3,13±0,09 г/л у дітей із нетяжким перебігом пневмонії до 3,05±0,08 г/л у дітей із тяжким перебігом пневмонії ($p > 0,05$).

Діти із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією з поліморфізмом гена *JAK2 V617F* мали на 42,95%, 19,01% і 14,89% відповідно вищі рівні СРП, прокальцитоніну та фібриногену порівняно з тими, хто не мав поліморфізму зазначеного гена.

Активність запального процесу та функцію ендотелію в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією оцінено на основі вивчення вмісту ІЛ-1 та ІЛ-6, ендотеліну-1 та VEGF. Так, серед дітей основної групи середні рівні ІЛ-1 коливалися в межах 21,6±1,62 пг/мл і 33,38±1,64 пг/мл при нетяжкому і тяжкому перебігу хвороби, відповідно, на противагу показників дітей контрольної групи – 13,9±0,17 пг/мл; середні рівні ІЛ-6 коливалися в межах 15,88±1,58 пг/мл і 26,85±1,67 пг/мл, відповідно, на противагу показників дітей контрольної групи – 2,24±0,17 пг/мл; середні рівні ендотелі-

Таблиця 3

Частота виявлення поліморфізму гена *JAK2 V617F* (ПЛР) у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією залежно від ступеня тяжкості дихальної недостатності

Ступінь тяжкості ДН	Поліморфізм гена <i>JAK2 V617F</i>			
	виявлено (n=138)		не виявлено (n=22)	
	абс.	%	абс.	%
I ступінь	14	10,14±1,06*	16	72,73±3,86*
II ступінь	124	89,86±3,10	6	27,27±1,94

Примітка: * – $p < 0,01$ різниця вірогідна пацієнтів із ДН II ступеня.

Таблиця 4

Показники тесту на потоковозалежну дилатацію в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією із наявністю/відсутністю поліморфізму гена *JAK2 V617F*

Показник	Поліморфізм гена <i>JAK2 V617F</i>	
	виявлено (n=138)	не виявлено (n=22)
Потоковозалежна дилатація, %	2,17±0,003*	2,23±0,005
Початковий діаметр артерії, мм	3,02±0,006	3,10±0,007
Діаметр артерії після тесту, мм	3,17±0,005*	3,21±0,008

Примітка: * – $p < 0,05$ різниця вірогідна пацієнтів без поліморфізму гена *JAK2 V617F*.

ну-1 коливалися в межах $4,43 \pm 0,22$ пг/мл і $7,14 \pm 0,23$ пг/мл, відповідно, на протиставу показників дітей контрольної групи – $2,25 \pm 0,13$ пг/мл; середні рівні VEGF коливалися в межах $28,23 \pm 1,56$ пг/мл і $51,38 \pm 3,69$ пг/мл, відповідно, на протиставу показників дітей контрольної групи – $23,53 \pm 1,23$ пг/мл. Слід зазначити, що показники ІЛ-1, ІЛ-6, ендотеліну-1 і VEGF достовірно були високими в дітей із тяжким перебігом пневмонії, на відміну від дітей із нетяжким перебігом пневмонії ($p < 0,05$).

Нами встановлено, що значення ІЛ-1, ІЛ-6, ендотеліну-1, VEGF були вірогідно вищими в пацієнтів із наявним поліморфізмом гена *JAK2 V617F* на 25,12%, 29,22%, 35,04% і 36,12%, ніж у дітей без поліморфізму.

Аналіз згортальної функції крові згідно з показниками D-димеру свідчить про наявність гіперкоагуляції в дітей основної групи ($0,89 \pm 0,19$ мкг/мл – у дітей із нетяжким перебігом пневмонії, $2,05 \pm 0,22$ мкг/мл – із тяжким перебігом пневмонії, $0,37 \pm 0,01$ мкг/мл – у здорових дітей). У дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією із наявністю поліморфізму гена *JAK2 V617F* рівень D-димеру був на 34,53% вищим порівняно з дітьми, які не мали зазначеного поліморфізму ($3,91 \pm 0,13$ і $2,56 \pm 0,15$, відповідно; $p < 0,05$).

Також для підтвердження дисфункції ендотелію в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією проведено ультразвукографію сонної артерії з визначенням показників потоковозалежної дилатації. Середній показник ТКІМ у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією становив $1,21 \pm 0,03$ мм, що вірогідно різнилося від показника здорових дітей ($0,43 \pm 0,06$ мм). Залежно від тяжкості перебігу пневмонії ТКІМ був вірогідно більшим у дітей із тяжким перебігом SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії на 36,43% ($0,89 \pm 0,007$ мм і $1,40 \pm 0,02$ мм відповідно в дітей із нетяжким і тяжким перебігом хвороби). При цьому ТКІМ у пацієнтів без поліморфізму гена *JAK2 V617F*

був на 41,67% меншим, ніж у дітей із виявленим поліморфізмом ($0,91 \pm 0,03$ і $1,56 \pm 0,03$, відповідно; $p < 0,05$).

Аналіз показників тесту на потоковозалежну дилатацію в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією показав вірогідну різницю зі здоровими дітьми. Особливу увагу приділяли оцінюванню показників тесту на потоковозалежну дилатацію в дітей залежно від ступеня тяжкості пневмонії. Так, у пацієнтів із тяжким перебігом показники потоковозалежної дилатації, початкового діаметра плечової артерії та діаметра артерії після тесту були відповідно на 1,83%, 2,57% і 1,26% вірогідно нижчими, ніж у дітей із нетяжким перебігом. Виявлено вірогідну різницю в показниках тестів на потоковозалежну дилатацію в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією з наявністю і відсутністю поліморфізму гена *JAK2 V617F* у межах 1,25–2,69% (табл. 4).

Отже, наукові дослідження С.С. Chen та співавторів (2024) свідчать, що відкриття у 2005 р. мутації *JAK2 V617F* у гені Янус-кінази 2 (*JAK2*) стало переломним моментом у розумінні патогенезу мієлопроліферативних захворювань, змінивши підходи до їхньої діагностики та терапії [3]. *JAK2*, представник родини неасоційованих із рецептором тирозинкіназ, є ключовим медіатором сигналів від цитокінових рецепторів, що не мають власної кіназної активності, зокрема, рецепторів еритропоєтину, тромбопоєтину та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора [10]. У нормальних умовах *JAK2* активується після взаємодії ліганду з рецептором, що запускає каскад фосфорилування внутрішньоклітинних доменів та ініціює проліферацію й диференціацію гемопоетичних клітин.

Роботи провідних учених показують, що активаційна мутація *JAK2 V617F* усуває внутрішній інгібуючий контроль, спричиняючи гіперстимуляцію сигнальних шляхів *JAK-STAT* і, як наслідок, панмієлоз із підвищеним утворенням еритроцитів, нейтрофілів і тромбоцитів [9]. Водночас тромбоцити з *JAK2 V617F* за-

свідчують, що поряд із посиленою агрегацією та підвищеною чутливістю до тромбопоєтину відзначаються знижена активація і дефіцит глікопротеїну VI, а також зменшення частки високомолекулярних мультимерів фактора Віллебранда, що потенційно обмежує їхню адгезивну здатність [9].

Міжнародні дослідження провідних наукових центрів підтверджують, що особливий інтерес становлять дані про експресію мутантного *JAK2* в ендотеліальних клітинах *in vivo*, що асоціюється не лише з порушенням мікроциркуляції, але й з дисбалансом між тромбоутворенням і фібринолізом, який може спричиняти як формування нестійких тромбів, так і розвиток кровотечі [9]. Ці патофізіологічні зміни набувають особливого значення в контексті запальних процесів, зокрема, при інфекціях, де цитокінопосередкована активація ендотелію та гемопоетичних клітин може посилювати тромботичний потенціал, створюючи ризик мікросудинних уражень і поліорганної дисфункції.

Враховуючи, що запальні стани та генетична схильність до запалення є чинниками ризику клональної експансії *JAK2 V617F*, нами висунуто припущення про можливу роль цієї мутації у формуванні ендотеліальної дисфункції та запального каскаду в дітей із негоспітальною пневмонією, асоційованою із SARS-CoV-2. Такий підхід дає змогу інтегрувати сучасні знання про молекулярні механіз-

ми мієлопроліферативних захворювань у педіатричну практику, відкриваючи перспективи для персоналізованих стратегій профілактики тромботичних ускладнень у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

Встановлено, що в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією наявність поліморфізму гена *JAK2 V617F* асоціювалася з підвищеним ризиком тяжкого в 1,82 раза та ускладненого перебігу захворювання в 4,11 раза.

У дітей із поліморфізмом гена *JAK2 V617F* відзначено вищі рівні прозапальних маркерів: СРП – в 1,75 раза, прокальцитоніну – в 1,23 раза, фібриногену – в 1,18 раза, ІЛ-1 – в 1,34 раза, ІЛ-6 – в 1,41 раза, D-димеру – в 1,53 раза. Маркери ендотеліальної дисфункції також були підвищені: ендотелін-1 – в 1,54 раза, VEGF – в 1,57 раза, ТКІМ – в 1,71 раза, а також показники потоковозалежної дилатації – в 1,35, 1,03 і 1,24 раза, відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи розвиток ендотеліальної дисфункції в дітей із коронавірусною інфекцією, можливість тромбоутворення, зв'язок із наявністю соматичної мутації в гені *JAK2* у них, перспективою подальших досліджень є прогнозування перебігу захворювання залежно від вираженості ендотеліальної дисфункції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Beckman JD, DaSilva A, Aronovich E, Nguyen A, Nguyen J, Hargis G et al. (2023, May). JAK-STAT inhibition reduces endothelial prothrombotic activation and leukocyte-endothelial proadhesive interactions. *J Thromb Haemost.* 21(5): 1366-1380. Epub 2023 Feb 2. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.027. PMID: 36738826; PMCID: PMC10246778.
2. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J et al. (2023). SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol.* 21: 162-177. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00841-7>.
3. Chen CC, Chen JL, Lin AJ, Yu LH, Hou HA. Association of *JAK2V617F* allele burden and clinical correlates in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2024 Jun;103(6):1947-1965. doi: 10.1007/s00277-024-05754-4. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38652240; PMCID: PMC11090937.
4. Clinical management of COVID-19. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance on 13 March 2020. URL: [who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected); The final update of the COVID-19 Treatment Guidelines Special Considerations in Children was on February 29, 2024.
5. Deng X, Tang K, Wang Z, He S, Luo Z. (2024, Jun). Impacts of Inflammatory Cytokines Variants on Systemic Inflammatory Profile and COVID-19 Severity. *J Epidemiol Glob Health.* 14(2): 363-378. Epub 2024 Feb 20. doi: 10.1007/s44197-024-00204-w.
6. Gupta K, Kaur G, Pathak T, Banerjee I. (2022, Nov 30). Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and

- severity. *Gene*. 844: 146790. Epub 2022 Aug 17. doi: 10.1016/j.gene.2022.146790. PMID: 35987511; PMCID: PMC9384365.
7. Kikkenborg Berg S, Palm P, Nygaard U, Bundgaard H, Petersen MNS, Rosenkilde S et al. (2022, Sep). Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*.;6(9):614-623. Epub 2022 Jun 23. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00154-7. PMID: 35752194; PMCID: PMC9221683.
8. Mehta P, Ciurtin C, Scully M, Levi M, Chambers RC. (2020). JAK inhibitors in COVID-19: the need for vigilance regarding increased inherent thrombotic risk. *European Respiratory Journal*. 56(3): 2001919. <https://doi.org/10.1183/13993003.01919-2020>.
9. Perner F, Perner C, Ernst T, Heidel FH. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. *Cells*. 2019 Aug 8;8(8):854. doi: 10.3390/cells8080854. PMID: 31398915; PMCID: PMC6721738.].
10. Zhang Y, Zhao Y, Liu Y, Zhang M, Zhang J. New advances in the role of JAK2 V617F mutation in myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2024 Dec15;130(24):4229-4240. doi: 10.1002/cncr.35559. Epub 2024 Sep 14. PMID:39277798.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Микитюк Юлія Михайлівна — аспірант каф. педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0009-0004-9928-2673>.

Стаття надійшла до редакції 16.03.2025 р.; прийнята до друку 15.06.2025 р.