



І.Ю. Серякова, С.О. Крамарьов, В.В. Євтушенко,  
Л.О. Палатна, І.В. Шпақ, О.О. Воронов,  
В.О. Дорошенко, М.О. Дуднікова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Значення біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину для прогнозування перебігу та тяжкості COVID-19 у дітей

**Мета роботи** — дослідити наявність зв'язку між рівнем біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину з ускладненим перебігом і симптомами з боку нервової системи при коронавірусній хворобі-2019 (COVID-19) у дітей.

**Матеріали та методи.** Проведено пілотне когортне обсерваційне ретроспективне дослідження із залученням 88 дітей віком від 1 міс до 18 років із лабораторно підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції діагнозом COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні у 2021–2022 рр. У першу добу після госпіталізації визначали рівень у сироватці крові біомаркерів (нейрон-специфічної енолази (NSE), білка S100 та Е-селектину) методом імуноферментного аналізу.

**Результати та обговорення.** Ускладнений перебіг COVID-19 спостерігали у 42 (47,7 %) пацієнтів. Симптоми з боку нервової системи зареєстрували в 46 (52,0 %) хворих. У пацієнтів із неускладненим перебігом середній рівень NSE становив  $(12,1 \pm 1,2)$  мкг/л, S100 —  $(164,0 \pm 8,2)$  нг/л, Е-селектину —  $(12,02 \pm 1,70)$  нг/мл, у хворих з ускладненим перебігом — відповідно  $(16,9 \pm 1,5)$  мкг/л,  $(165,9 \pm 6,9)$  нг/л і  $(15,04 \pm 1,90)$  нг/мл. Величина NSE  $> 15$  мкг/л та Е-селектину  $> 25$  нг/мл асоціювалась зі статистично значущим зростанням ризику появи клінічних симптомів з боку нервової системи та ускладненого перебігу у дітей із COVID-19 ( $p < 0,05$ ), значення показника S100  $> 150$  нг/л — з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження нервової системи ( $p < 0,05$ ) і тенденцією до виникнення ускладнень ( $p < 0,1$ ). Зростання рівня всіх біомаркерів збільшувало тривалість стаціонарного лікування.

**Висновки.** Ускладнений перебіг і поява симптомів з боку нервової системи у дітей, госпіталізованих із COVID-19, асоціюється з підвищенням рівня біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину. Визначення цих біомаркерів можна використовувати для прогнозування перебігу та тяжкості хвороби у дітей, що перебувають на стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19.

### Ключові слова

COVID-19, SARS-CoV-2, S100, NSE, Е-селектин, діти, лабораторно-інструментальна діагностика.

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала викликом для системи охорони здоров'я в усіх країнах. Особливістю хвороби є високий рівень захворюваності та смертності [44].

Станом на початок липня 2023 р. у світі зареєстровано 767 млн лабораторно підтверджених випадків COVID-19, з них 6,9 млн із летальним

наслідком, в Україні — відповідно 5,5 млн і 109 тис. [45].

Інфікування вірусом SARS-CoV-2 може призвести до ускладнень з боку різних органів і систем (пошкодження респіраторної, серцево-судинної, нервової, ендокринної, гепатобіліарної систем, органів шлунково-кишкового тракту, шкіри та нирок) [5].

Ураження нервової системи у пацієнтів із COVID-19 є одним із найтяжчих ускладнень із широким спектром виявів (головний біль, порушення свідомості, аносмія/дисгевзія, судоми, зміни психічного стану, тривалі когнітивні порушення, нервово-психічні розлади, цереброваскулярні ураження, енцефалопатії, менінгоенцефаліт, енцефаломієліт, демієлінізація, гострий дисемінований енцефаломієліт, гіпоксичне ураження, гідроцефалія та синдром Гієна—Барре) [37].

Механізмом ураження центральної нервової системи (ЦНС) при COVID-19 є нейронна ретроградна та гематогенна дисемінація — потенційні шляхи проникнення вірусу SARS-CoV-2. Ураження ЦНС можливе гематогенним шляхом, через волокна нюхового нерва (нюховий шлях, *tractus olfactorius*) і шляхи інших черепних нервів [16].

Нюховий шлях є варіантом поширення волокнами I пари черепних нервів і вхідними воротами для проникнення у ЦНС представників *Herpesviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Bornaviridae*, *Bunyaviridae*, *Orthomyxoviridae* [18]. Підтвердженням залучення цього шляху є дані, отримані у багатоцентровому дослідженні [22] з участю 417 госпіталізованих осіб із COVID-19. У 85,6% пацієнтів діагностовано нюхову дисфункцію. Гіпосмія/аносмія у пацієнтів із COVID-19 свідчить про вплив вірусу SARS-CoV-2 на нюхову систему. Прикріплення вірусу SARS-CoV-2 до нейронів нюхового рецептора може спричинити виникнення цитокінового шторму та посилення імунологічної відповіді. Вивільнення цитокінів впливає на пошкодження нюхових сенсорних нейронів [24].

Найімовірнішими шляхами є також проникнення вірусу в ЦНС через трійчастий та блукаючий нерви. Нейроінвазія зумовлена ретроградним нейронним транспортом по аферентних шляхах блукаючого нерва. Можуть уражатися також місцеві периферичні нерви, розташовані в ентєральній нервовій системі через інфікування клітин шлунково-кишкового тракту. Трійчастий нерв може бути потенційним джерелом ураження ЦНС через ноцицептивні клітини носової порожнини та сенсорні волокна кон'юнктиви. Свідченням цього є виявлення РНК SARS-CoV-2 у пацієнтів із кон'юнктивітом [23, 24, 36].

Іншим імовірним шляхом потрапляння вірусу SARS-CoV-2 у нервову систему є гематогенне поширення та порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Такий варіант вірусної інвазії описано в літературі щодо вірусу грипу та попередніх варіантів коронавірусів [11, 41]. Вірус потрапляє до мозкового кровообігу, пошкоджуючи ендотелій судин, і спричиняє розви-

ток набряку. Важливе значення має зв'язок вірусу з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 у ГЕБ, що є передумовою дисфункції ендотелію [15]. Здатність коронавірусу проникати крізь ГЕБ та інфікувати ЦНС продемонстрована С. Vleau та співавторами [8] у дослідженні на моделях вірусу гепатиту у мишей. Дослідження показало, що коронавіруси порушують щільні з'єднання між ендотеліальними клітинами мікросудин мозку, що призводить до підвищення судинної проникності. Унаслідок проникнення вірусу через ендотеліальну дисфункцію можуть виникнути енцефаліт, мієліт і демієлінізуювальні розлади ЦНС.

З огляду на залучення нервової системи в патогенетичний процес і розвиток численних ускладнень COVID-19 поліпшення діагностичних алгоритмів ведення пацієнтів із тяжкими формами COVID-19 є актуальним завданням. Оскільки ранні специфічні діагностичні методи для вчасного визначення та профілактики уражень нервової системи при COVID-19 відсутні, дослідники активно вивчають біомаркери — біологічні сполуки, які можуть надати інформацію про стан патологічного або біологічного процесу в організмі, допомагають із діагностикою, моніторингом прогресування захворювання, реакції на терапію і загального стану пацієнта. Біомаркери поділяють на гематологічні, коагуляційні, біохімічні, запалення, гліально-специфічні та нейрон-специфічні [37].

Ефективність застосування специфічних біологічних маркерів доведена в діагностиці серцево-судинних, онкологічних, урологічних, шлунково-кишкових і неврологічних хвороб. Однак при більшості респіраторних вірусних інфекцій роль специфічних маркерів ураження внутрішніх органів не вивчено. При COVID-19 у процес можуть залучатися різні органи та системи, тому раннє виявлення їхнього ушкодження за допомогою специфічних біомаркерів має діагностичне та прогностичне значення.

Для діагностики ураження нервової системи дослідники використовували різні маркери, залежно від характеру ураження: при пошкодженні тіла нейрона ефективними вважають убіквітин карбокси-кінцеву гідролазу L1 (UCH-L1) і нейрон-специфічну енолазу (NSE), при астрогліальному пошкодженні та аутоімунних процесах — гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP) і S100, при пошкодженні клітин мозку, некрозі/апоптозі — продукти розпаду спектрину (SBDPs), при пошкодженні аксонів — поліпептиди нейрофіламентів (NF-L, NF-M, NF-H), ТАУ-білки (Тау, Р-Тау). Показником демієлінізації є основний мієліновий білок (МВР), при

постсинаптичному пошкодженні – нейрогранін (NRGN) [40]. Інфекційні ураження можуть бути тригерами більшості зазначених механізмів пошкодження ЦНС, тому всі зазначені маркери є потенційно корисними для діагностичного процесу.

Найпоширенішими маркерами ураження ЦНС є NSE та S100, які позитивно зарекомендували себе при широкому спектрі неврологічної, кардіологічної, онкологічної патології та черепно-мозкових травмах [4, 7, 27, 29].

S100 — це комплекс низькомолекулярних білків, що зв'язують кальцій. У літературі описано 25 комплексів S100, які містять 16 білків S100A (S100A1-S100A16), а також інші види — S100B, S100G, S100P і S100Z [19]. Підвиди S100 беруть участь у різноманітних процесах у здорових клітинах, зокрема у гомеостазі кальцію. Ізоформи S100 відіграють важливу роль в імунній системі та регулюють позаклітинні сигнали. У період пандемії виявлено, що білки сімейства S100 причетні до патофізіології COVID-19, тому запропоновано використовувати S100 як прогностичний маркер для ідентифікації інфекції COVID-19 [35].

Нейрон-специфічна енолаза (NSE) — це фермент, залучений у процеси гліколізу. Складається із трьох імунологічно різних субодиноць —  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ .  $\alpha$ -Субодиноць NSE виявлено в різних тканинах,  $\beta$ -субодиноць — у посмугованій мускулатурі та серці,  $\gamma$ -субодиноць — у нейронах, нейроендокринних клітинах та пухлинах. Фермент потрапляє в кров при пошкодженні нейронів через уражені плазматичні мембрани клітин мозку та свідчить про їхні функціональні та деструктивні порушення, тому є корисним маркером ураження нервової системи [14].

Поширення вірусу SARS-CoV-2 спонукало вивчити роль S100 і NSE у діагностиці COVID-19. S. Kokkoris та співавт. [17] визначили рівень маркерів S100 і NSE у 50 пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії без ознак неврологічних уражень, а також потенційні кореляційні зв'язки між маркерами системного запалення та тяжкістю і наслідками захворювання. Рівень S100 був підвищеним у 38 % пацієнтів, NSE — у 90 %. Вміст S100 був значно підвищений у пацієнтів з летальним наслідком порівняно із пацієнтами, які одужали: 0,15 [0,10–0,29] і 0,11 [0,07–0,17] мкг/л відповідно ( $p = 0,03$ ). Цей маркер корелював з віком, рівнем інтерлейкіну-6, лактату, тяжкістю захворювання і кількістю лімфоцитів, NSE статистично значущо — з рівнем лактатдегідрогенази. Це підтверджує асоціацію з тяжкістю перебігу COVID-19, зокрема зв'язок із лактатдегідрогеназою може вказувати на наявність дихальної недостатності внаслідок розвитку гіпоксії. В інших досліджен-

нях рівень S100 у сироватці крові пацієнтів із COVID-19 корелював із тяжкістю й підвищенням рівня внутрішньолікарняної летальності та був раннім предиктором дихальної недостатності. Як і рівень NSE, асоціювався з тяжкістю захворювання [2, 13, 30].

З огляду на роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі COVID-19 актуальним є дослідження специфічних маркерів, які можуть бути корисними в діагностиці уражень судинної ланки, що мають важливе значення в розвитку уражень нервової системи. Таким маркером є E-селектин — глікопротеїн, який належить до протеїнів міжклітинної адгезії. Він забезпечує злиття клітин крові з ендотелієм судин [42]. Під час спалаху COVID-19 E-селектин досліджували як імовірний показник тяжкості захворювання та судинних розладів. A. Oliva та співавт. (2021) показали зв'язок між рівнем E-селектину і тяжкістю перебігу COVID-19 та визначили його прогностичне значення щодо госпіталізації пацієнтів із COVID-19 у відділення інтенсивної терапії [26].

При інфекційних захворюваннях маркери NSE, S100 та E-селектин недостатньо вивчено, особливо у дітей. Роль E-селектину в судинній дисфункції зафіксовано в дослідженнях сепсису, синдрому поліорганної дисфункції, мікоплазмової пневмонії, менінгококової інфекції та рецидивних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей і новонароджених [6, 10, 21, 25, 47].

R. Zonneveld та співавт. (2014) дослідили прогностичну цінність розчинних молекул адгезії в патофізіології сепсису в дітей, а також механізми та потенційну роль селективнів у розвитку запалення. Автори дійшли висновку, що підвищені рівні селективнів корелюють із наявністю сепсису [47].

Роль E-селектину в патогенезі поліорганної недостатності доведено в проспективному пілотному дослідженні за участю 22 пацієнтів віком від 3 днів до 16 років, які перебували у відділенні інтенсивної терапії із синдромом поліорганної дисфункції. Значно вищу концентрацію E-селектину в сироватці крові виявлено при органічній недостатності інфекційного генезу порівняно з недостатністю внаслідок неінфекційних причин (медіана — 131 (112; 146) і 68 (49; 105) нг/мл [21].

У проспективному сліпому клінічному дослідженні китайських учених продемонстровано діагностичну цінність E-селектину при ураженні міокарда у педіатричних пацієнтів із пневмонією, спричиненою *Mycoplasma pneumoniae*. У 138 дітей проаналізували рівень зазначеного маркера, серцевого тропоніну I, ізоферменту MB креатинкінази, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу

пухлини- $\alpha$  порівняно з показниками контрольної групи (120 здорових дітей). Серед пацієнтів із мікоплазмозом пневмонією у 40 виявлено ураження міокарда. Найвищу концентрацію Е-селектину зареєстровано у пацієнтів з ураженням міокарда —  $(40,22 \pm 4,80)$  нг/мл, тоді як у пацієнтів без ушкодження міокарда —  $(18,55 \pm 2,16)$  нг/мл, у здорових дітей —  $(12,39 \pm 3,27)$  нг/мл [10].

Також користь маркера пошкодження ендотелію визначали у дітей, госпіталізованих із менінгококовою інфекцією та із респіраторними інфекціями верхніх дихальних шляхів, що часто рецидивують. Вищий рівень Е-селектину асоціювався з тяжким перебігом менінгококової інфекції та свідчив про залучення ендотеліальної дисфункції в патологічний процес [6]. У дослідження було залучено 44 дитини з наявністю  $\geq 9$  епізодів респіраторних інфекцій на рік і 34 без рецидивів. Період спостереження за дітьми тривав протягом року. Під час гострої фази в усіх пацієнтів зафіксовано значне підвищення рівня селективнів, але під час подальшого спостереження високі показники зберігалися лише у дітей з рецидивним перебігом. Дослідники припустили залучення в запальний процес і активацію імунної системи розчинних молекул адгезії, зокрема Е-селектину, що має значення при інфекціях у дітей, що часто рецидивують [25].

Нейромаркери NSE та S100 вивчали переважно при ураженні мозку внаслідок травм, дорожньо-транспортної пригоди або нейроонкології. У дітей вивчення цих маркерів продемонстрували позитивні результати в діагностиці та прогнозуванні тяжкості туберкульозного менінгіту, асептичного менінгіту, хвороби Кавасаки та нейробореліозу [12, 39, 46].

Прогностична цінність маркерів NSE та S100 виявлена у пацієнтів з Лайм-бореліозом. Визначали рівень астрогліальних білкових маркерів фібрилярного кислотного білка глії (GFAP), протеїну S100, а також нейрональних маркерів — нейрофіламентного білка (NFL) і NSE. Установлено астрогліальну реакцію на ранніх і пізніх стадіях нейробореліозу, але без ознак руйнування гліальної тканини. Підвищені концентрації біомаркерів до лікування корелювали з несприятливим клінічним наслідком, відображували пошкодження аксонів і залучення нейронної тканини [12].

J. Wang та співавт. (2019) дослідили рівень NSE та S100 у спинномозковій рідині 21 немовляти із хворобою Кавасаки в поєднанні з асептичним менінгітом і 38 випадків гнійного менінгіту для оцінки можливості використання як ранніх діагностичних методів. Контрольну групу утво-

рено із 20 дітей з підозрою на інфекцію центральної нервової системи, результат люмбальної пункції яких був негативним. Вміст білка S100 у дітей із хворобою Кавасаки й асептичним менінгітом був статистично значущо вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Рівень NSE був найвищим у групі гнійного менінгіту і статистично значущо відрізнявся від показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ) [39].

Діагностична користь маркерів виявлена у дітей із вторинним туберкульозним менінгітом. Дослідники оцінили рівень нейромаркерів у спинномозковій рідині та сироватці крові у 28 дітей з діагнозом «гострий міліарний туберкульоз + вторинний туберкульозний менінгіт», 25 із діагнозом «гострий міліарний туберкульоз» і 23 з підозрою на менінгіт. Вміст маркерів у спинномозковій рідині та сироватці крові дітей з міліарним туберкульозом і менінгітом був статистично значущо більшим, ніж в інших групах ( $p < 0,05$ ). Багатофакторний ретроспективний аналіз виявив, що вторинний туберкульозний менінгіт сильно корелює з високою експресією білків S100 та NSE у спинномозковій рідині та сироватці крові. Тому автори дійшли висновку, що раннє виявлення рівня експресії цих маркерів у спинномозковій рідині та сироватці крові має важливе значення для діагностики туберкульозного менінгіту [46].

Що стосується вивчення зазначених маркерів при COVID-19, дані обмежені, а у дітей таких досліджень не проводили. Проспективне дослідження C.S. Vretto та співавт. (2022), в якому вивчали прогностичну користь нейромаркерів S100 і NSE у 70 дорослих пацієнтів із COVID-19, продемонструвало найбільший прогностичний зв'язок маркера S100 із летальним наслідком у відділенні інтенсивної терапії з площею під АUC-кривою 0,73 (0,61; 0,83) ( $p = 0,0003$ ). Рівень S100 корелював із концентрацією NSE, IL-8 та IL-10 ( $p < 0,05$ ) [38].

H. Shi та співавт. (2022) дослідили циркулюючі чинники, що призводять до активації та дисфункції ендотеліальних клітин при COVID-19. Людські ендотеліальні клітини культивували в сироватці або плазмі крові 244 пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, і плазмі 100 пацієнтів із сепсисом, не пов'язаним із COVID-19. Вміст молекул клітинної адгезії, зокрема Е-селектину, визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Установлено, що рівень Е-селектину був підвищеним у сироватці крові пацієнтів і корелював із тяжкістю захворювання. У пацієнтів із COVID-19 виявлено циркулюючі антифосфоліпідні антитіла, які були достовірним маркером активації ендотелію. Автори зазначили, що ви-

явлені антитіла у пацієнтів із COVID-19 мають значення в ендотеліопатії, яка підтверджується рівнем E-селектину [33].

З огляду на відсутність аналогічних досліджень маркерів у дітей ми хотіли визначити рівень NSE, S100 та E-селектину й оцінити доцільність їхнього застосування при COVID-19 у дітей.

**Мета роботи** — дослідити наявність зв'язку між рівнем біомаркерів NSE, S100 та E-селектину з ускладненим перебігом і симптомами з боку нервової системи при COVID-19 у дітей.

### Матеріали та методи

Ретроспективно проаналізовано 945 історій хвороби дітей віком від 1 міс до 18 років із підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції діагнозом COVID-19. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні (КМДКІЛ) у період з 2020 до 2022 р.

Для проведення обсерваційного когортного дослідження протягом першої доби перебування у стаціонарі у 88 пацієнтів здійснили забір сироватки крові для проведення планових гематологічних обстежень і визначення рівня біомаркерів NSE, S100 та E-селектину. Лабораторні дослідження виконано в лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з використанням наборів CanAg NSE EIA kit (FujiRebio, Швеція) з робочим діапазоном вимірювань 1–150 мкг/л для маркера NSE, CanAg S100 EIA Kit (FujiRebio, Швеція) з робочим діапазоном вимірювань 1–3500 нг/л для маркера S100 та Human E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, Китай) з робочим діапазоном вимірювань 0,1–40 нг/мл та чутливістю 0,055 нг/мл.

Пацієнтів розподілили на дві групи за перебігом захворювання: основну — 42 пацієнти з ускладненим перебігом COVID-19 і контрольну — 46 осіб із неускладненим перебігом захворювання. За віком виділено такі групи: від народження до 12 міс, 1–6, 6–10 і 10–18 років.

Критерії залучення: вік до 18 років, лабораторно підтверджений COVID-19.

Критерії виключення: вік понад 18 років, не підтверджений або спростований діагноз COVID-19, наявність уроджених або супутніх уражень з боку нервової та серцево-судинної системи, а також онкологічних захворювань в анамнезі.

Дослідження виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Проведення дослідження схвалено етичним комітетом КМДКІЛ. Письмова згода пацієнтів не передбачалась, оскільки дослідження мало ретроспективний ха-

рактер. Використано дані рутинної медичної документації.

Статистичну обробку результатів роботи проведено за допомогою пакета статистичних програм Statistical software EZR v.1.54. Використано аналітичні, статистичні та емпіричні методи дослідження. Розраховували медіану (M) і стандартне відхилення (SD). Статистичну значущість різниці між непараметричними показниками визначали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Статистично значущою вважали різницю при значенні похибки < 0,05. Також проводили інтервальну оцінку розподілу, застосували W-критерій Вілкоксона та визначали прогностичне значення біомаркерів за допомогою розрахунку відношення шансів (ВШ).

### Результати та обговорення

Між групами дослідження суттєвої різниці за співвідношенням статей не виявлено ( $p = 0,6$ ), в обох групах переважали хлопчики (табл. 1). У контрольній групі переважали пацієнти віком до 12 міс ( $p = 0,01$ ), в основній групі — діти віком 1–6 років. Вікова група 6–10 років була найменш чисельною. Найбільш значущим був вік від народження до 12 міс (50 % у контрольній групі та 23,8 % в основній групі;  $p = 0,01$ ) та 10–18 років (8,7 та 26,2 % відповідно;  $p = 0,003$ ). Обидві групи були порівнянними за всіма показниками.

Усі діти були виписані із поліпшенням стану, летальних наслідків не зареєстровано.

Також проаналізували такі параметри, як тривалість симптомів до моменту госпіталізації, тривалість перебування на стаціонарному лікуванні та тривалість захворювання дітей на момент госпіталізації. Пацієнти контрольної групи були госпіталізовані в середньому впродовж перших 2 тиж із моменту захворювання, а діти основної групи — упродовж 1-го тижня ( $p = 0,09$ ). Тривалість перебування в стаціонарі у пацієнтів основної групи була більшою, ніж у пацієнтів контрольної групи ( $p = 0,02$ ).

Частота супутньої патології в обох групах була практично однаковою (21,7 % у контрольній групі та 21,4 % в основній). У дітей обох груп діагностовано анемію, атопічний дерматит, кропив'янку, ротавірусний ентерит, інфекційний мононуклеоз та грип. У жодному випадку супутня патологія не впливала на результати дослідження та перебіг захворювання.

Клінічні симптоми в обох групах були однакові, частота більшості симптомів статистично значущо не відрізнялась (табл. 2). Загальноінтоксикаційні симптоми (лихоманка, слабкість, зниження апетиту) зареєстровано в усіх пацієнтів. Респіраторні симптоми (риніт, кашель, задишка)

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп

Параметр	Контрольна група (n = 46)	Основна група (n = 42)	p
Вік			
Від 0 до 12 міс	23 (50,0 %)	10 (23,8 %)	0,01
Від 1 до 6 років	16 (34,8 %)	14 (33,3 %)	0,9
Від 6 до 10 років	3 (6,5 %)	7 (16,7 %)	0,1
Від 10 до 18 років	4 (8,7 %)	11 (26,2 %)	0,003
Стать			
Хлопчики	25 (54,3 %)	25 (59,5 %)	0,6
Дівчатка	21 (45,7 %)	17 (40,5 %)	0,6
День захворювання на момент госпіталізації, дні*	1 (1–14)	2 (1–7)	0,09
Тривалість симптомів до госпіталізації, день*	1 (1–10)	1,5 (1–7)	0,1
Тривалість перебування в стаціонарі, день*	5 (2–9)	6 (2–11)	0,02
Супутня патологія	10 (21,7 %)	9 (21,4 %)	0,9

Примітка: \* М (min—max).

Таблиця 2. Клінічні симптоми в групах дослідження, n (%)

Симптом	Контрольна група (n = 46)	Основна група (n = 42)	p
Лихоманка	46 (100,0)	42 (100,0)	1,0
Слабкість	46 (100,0)	42 (100,0)	1,0
Зниження апетиту	46 (100,0)	42 (100,0)	1,0
Риніт	38 (82,6)	40 (95,2)	0,06
Біль у горлі	6 (13,0)	11 (26,2)	0,1
Кашель	39 (84,8)	42 (100,0)	0,08
Діарея	11 (23,9)	5 (11,9)	0,1
Головний біль	6 (13,0)	18 (42,9)	0,002
Задишка	2 (4,3)	6 (14,3)	0,1
Міалгія	1 (2,2)	7 (17,7)	0,02
Біль у животі	4 (8,7)	3 (7,1)	0,8
Аносмія/агевзія	0 (0)	8 (19,0)	0,002
Судоми	2 (4,3 %)	4 (9,5 %)	0,3

дещо переважали в основній групі, що може бути підтвердженням тяжчого перебігу, оскільки в цій групі були ускладнені випадки ( $p = 0,06$ ;  $p = 0,08$ ;  $p = 0,1$ ). Симптоми з боку нервової системи, а саме: головний біль, міалгія, агевзія/аносмія та судоми, переважали в пацієнтів основної групи ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,02$ ;  $p = 0,002$ ;  $p = 0,3$ ), що також може свідчити про тяжкість стану.

Із 945 ретроспективно досліджених випадків ускладнення спостерігали у 232 (24,5 %) пацієнтів. У структурі ускладненого перебігу (рис. 1) переважали респіраторні вияви у вигляді пневмоній та гострого ларинготрахеїту (105 (45,3 %) випадків). Ураження нервової системи посідали друге місце за частотою: ураження I та IX пар черепних нервів (85 (36,6 %)) та енцефалопатії із судомним синдромом (23 (9,9 %)). У 10 (4,3 %) пацієнтів діагностовано гнійний туботит, у 5 (2,1 %) – сепсис, у 2 (0,8 %) – мультисистемний запальний синдром (MIS-C), у 1 (0,4 %) –

ускладнення з боку серцево-судинної системи у вигляді тромбозу правої внутрішньої яремної вени, ще в 1 (0,4 %) – інфекційний ендокардит аортального клапана.

У структурі ускладненого перебігу у дітей основної групи (рис. 2) переважали респіраторні ускладнення у вигляді бактеріальних пневмоній та гострого ларинготрахеїту (29 (69 %)). У 1 (2,4 %) пацієнта виявлено гнійний туботит. Також діагностували ураження нервової системи: енцефалопатію із судомним синдромом (4 (9,5 %)) та ураження I та IX пар черепних нервів (8 (19,1 %)).

Симптоми з боку нервової системи спостерігали у 46 (52 %) випадках (рис. 3). Найчастішим симптомом у дітей з COVID-19 був головний біль (24 (52 %)). Друге місце за частотою посідали міалгії та агевзія/аносмія (по 8 (17 %) випадків). Судоми зареєстровано у 6 (13 %) дітей.

За даними розрахунків (табл. 3), у пацієнтів основної групи були статистично значущо вищі

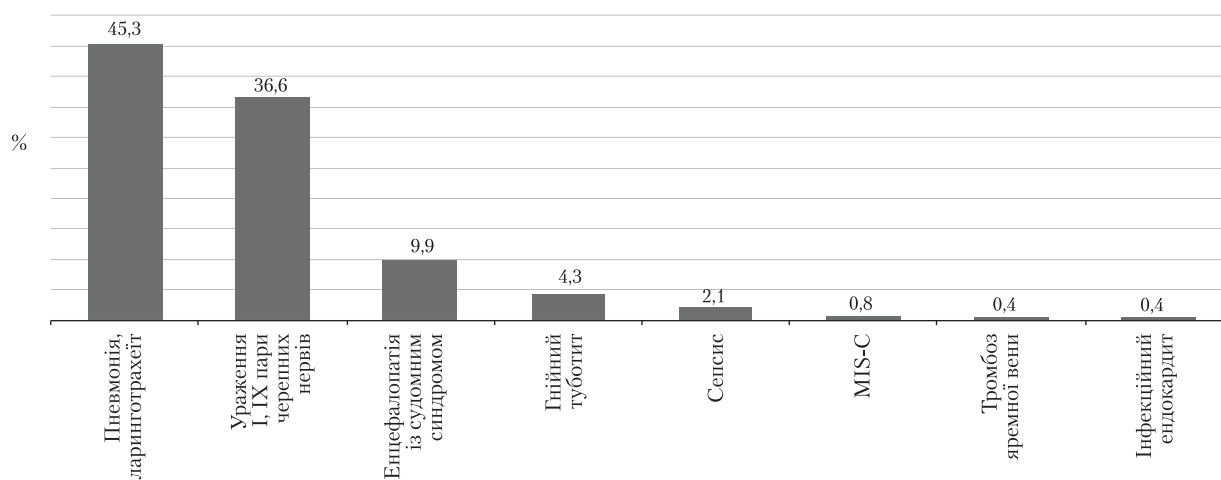


Рис. 1. Структура ускладненого перебігу у пацієнтів із COVID-19 (2020—2022)

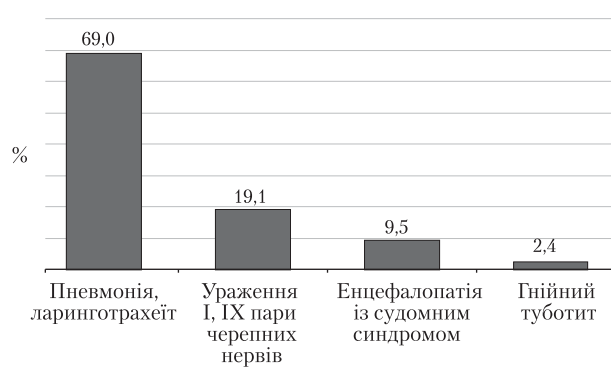


Рис. 2. Структура ускладненого перебігу у пацієнтів основної групи

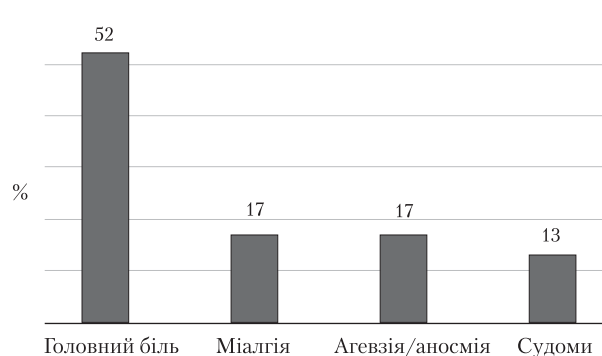


Рис. 3. Неврологічні симптоми у дітей із COVID-19

Таблиця 3. Інтервальна оцінка маркерів у пацієнтів із COVID-19

Показник	Група	Me ± SD	Min	Max	95% ДІ
NSE	Контрольна	12,1 ± 1,2	4,8	28,5	9,1–14,7
	Основна	16,9 ± 1,5	5,3	31,2	12,3–20,9
S100	Контрольна	164 ± 8,2	107,7	307,1	155,7–179,9
	Основна	165,9 ± 6,9	121,5	309,5	154,9–176,9
Е-селектин	Контрольна	12,02 ± 1,7	0,61	31,3	8,9–15,7
	Основна	15,04 ± 1,9	4,7	33,3	10,2–24,8

значення біомаркерів NSE та Е-селектину порівняно з контрольною групою ( $p = 0,09$  та  $p = 0,03$  відповідно). Статистично значущої різниці за величиною показника S100 між групами не виявлено, але спостерігалася тенденція до дещо вищих значень в основній групі ( $p = 0,5$ ).

Рівень NSE, S100 та Е-селектину в досліджуваних когортах варіював у широких межах. Проте клінічні симптоми ураження нервової системи спостерігались не в кожному випадку. Ми припустили існування залежності між величиною показників біомаркерів і ризиком появи клінічних симптомів ураження центральної нервової системи. Для перевірки цієї гіпотези розраховано

відношення шансів (ВШ) для діапазонів значень NSE, S100 та Е-селектину.

Для оцінки ризику розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей оцінювали діапазон значень NSE по 5 мкг/л (рис. 4). Установлено, що значення показника NSE > 15 мкг/л має прямо пропорційний зв'язок зі значенням ВШ. Це дає підставу вважати, що зростання рівня NSE асоціюється з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження нервової системи ( $p < 0,05$ ).

Проведено кореляційний аналіз зв'язку між NSE та симптомами ураження нервової системи при COVID-19 з використанням критерію Пір-

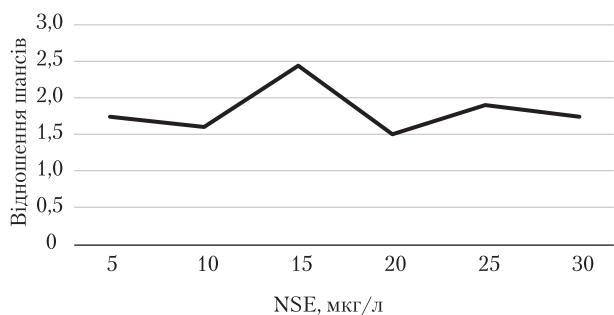


Рис. 4. Прогностичне значення NSE щодо розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей

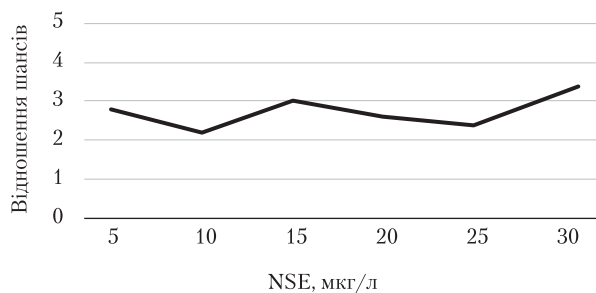


Рис. 5. Прогностичне значення NSE щодо розвитку ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей

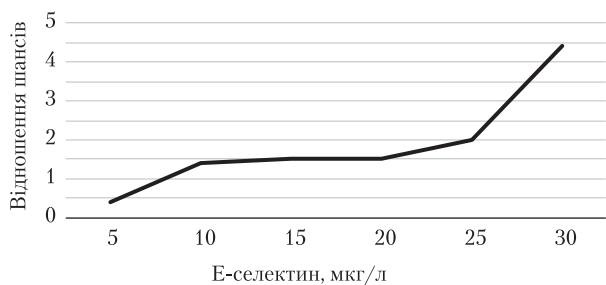


Рис. 6. Прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей

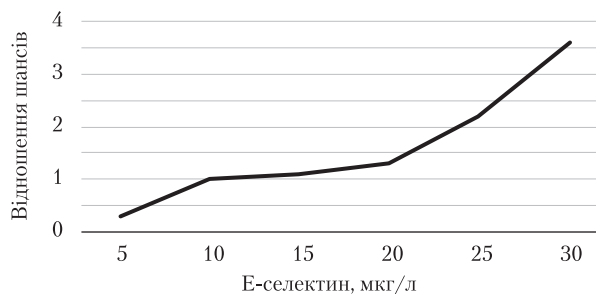


Рис. 7. Прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей

сона. Вищі значення NSE частіше виявляли за наявності неврологічних симптомів у дітей ( $r = +0,171$  (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,04—0,37;  $p < 0,1$ ).

З огляду на отримані результати досліджено зв'язок між маркером NSE та розвитком ускладнень при COVID-19. Для перевірки гіпотези визначали ВШ розвитку ускладненого перебігу для діапазонів значень NSE по 5 мкг/л (рис. 5).

Результати дослідження показали асоціацію вмісту NSE  $> 15$  мкг/л з чіткою тенденцією до зростання ВШ при ускладненому перебігу захворювання. Отже, збільшення рівня NSE асоціюється з підвищенням ризику появи ускладненого перебігу COVID-19 у дітей ( $p < 0,05$ ). За критерієм Пірсона підтверджено кореляційний зв'язок між NSE та ускладненим перебігом COVID-19 ( $p = 0,02$ ). Вищі значення NSE статистично значущо частіше реєстрували за тяжкого перебігу захворювання ( $r = +0,258$  (95 % ДІ — 0,05—0,44;  $p < 0,05$ ).

У деяких джерелах літератури описано наявність кореляції між рівнем біомаркерів і тривалістю ліжко-днів [1, 20]. За критерієм Пірсона ми виявили тенденцію до кореляції між рівнем NSE і кількістю ліжко-днів ( $p > 0,1$ ). При збільшенні кількості ліжко-днів частіше фіксували вищі рівні NSE ( $r = 0,119$  (95 % ДІ — 0,09—0,3);  $p > 0,1$ ).

Аналогічні розрахунки проведено для Е-селектину. Рівень Е-селектину у дітей варіював від 0,61 до 33,3 нг/мл.

Установлено, що величина показника Е-селектину  $> 25$  нг/мл має прямо пропорційний зв'язок із значенням ВШ (рис. 6). Це дає підставу вважати, що зростання рівня цього маркера асоціюється з підвищенням ризику появи клінічних симптомів з боку нервової системи ( $p < 0,05$ ).

За результатом оцінки ВШ розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей при вивченні діапазону рівня Е-селектину по 5 мкг/л (рис. 7) виявлено статистично значущу тенденцію щодо зростання ВШ ускладненого перебігу при рівні Е-селектину  $> 25$  мкг/л. Отже, збільшення рівня Е-селектину асоціюється з підвищенням ризику появи ускладненого перебігу COVID-19 у дітей ( $p < 0,05$ ). За критерієм Пірсона підтверджено наявність кореляційного зв'язку між Е-селектином і кількістю ліжко-днів ( $p = 0,08$ ). Збільшення кількості ліжко-днів статистично значущо частіше реєстрували при вищих показниках біомаркера ( $r = 0,187$  (95 % ДІ — 0,02—0,30);  $p < 0,05$ ).

Рівень S100 у дітей варіював від 107,7 до 309,5 нг/мл. Для оцінки ризику розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей оцінили діапазони значень по 50 нг/л (рис. 8). Значення показника S100  $> 150$  нг/л асоціювалося з підвищенням ризику появи клінічних



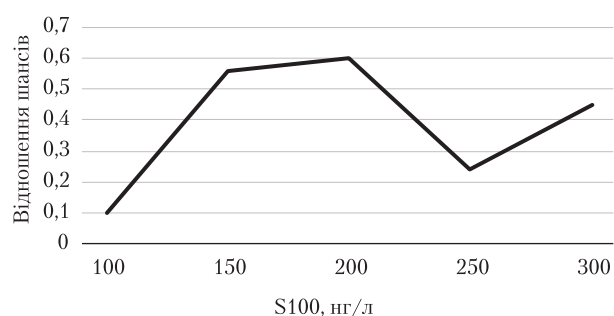


Рис. 8. Прогностичне значення S100 щодо розвитку симптомів з боку нервової системи при COVID-19 у дітей

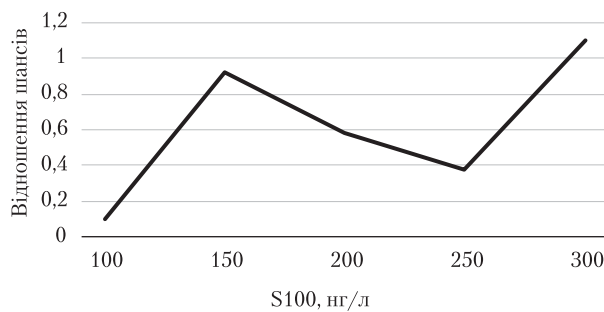


Рис. 9. Прогностичне значення S100 щодо розвитку ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей

симптомів ураження нервової системи ( $p < 0,05$ ). Зниження ВШ для вмісту S100 250 нг/мл пояснюється недостатнім розміром вибірки пацієнтів із цим рівнем біомаркера, але виявлено статистично значущу тенденцію.

За результатом оцінки ВШ розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей при дослідженні рівня біомаркера S100 (рис. 9), встановлено тенденцію до зростання ВШ ускладненого перебігу при значенні вмісту S100  $> 150$  нг/л ( $p < 0,1$ ). Зниження ВШ при рівні біомаркера 250 нг/мл пов'язано з недостатньою кількістю пацієнтів із цим рівнем показника.

За критерієм Пірсона виявлена тенденція до кореляції з кількістю ліжко-днів ( $p = 0,1$ ). Збільшення кількості ліжко-днів статистично значущо частіше траплялося при вищих показниках біомаркера ( $r = +0,175$  (95 % ДІ — 0,04–0,30)).

Проведено одноцентрове дослідження на базі КМДКІЛ, яка в період пандемії була одним із центральних профільних госпіталів столиці для дітей із COVID-19. Спостереження великої кількості ускладнених випадків спонукало до вивчення зв'язку між рівнем біомаркерів NSE, S100 та E-селектину й ускладненим перебігом захворювання і симптомами з боку нервової системи при COVID-19 у дітей.

У літературі дані щодо застосування біомаркерів при COVID-19 обмежені. В опублікованому пілотному обсерваційному дослідженні E. Ciope та співавт. (2021), в якому взяли участь 323 дорослих пацієнтів з COVID-19, що перебували на стаціонарному лікуванні, визначали рівень NSE при COVID-19 різного ступеня тяжкості. У пацієнтів з дихальною недостатністю та задишкою виявлено значно вищі значення NSE ( $p < 0,05$ ) порівняно з легким перебігом захворювання. Це дало підставу вважати NSE клінічним маркером прогресування COVID-19 [9]. Отримані авторами результати узгоджуються з нашими даними, оскільки у нашому дослідженні вищий рівень NSE зареєстровано в пацієнтів з ускладненим перебігом, переважно з респіратор-

ними ускладненнями (пневмонії та стенозувальний ларинготрахеїт).

R. Silva та співавт. (2023) визначили рівень S100 та NSE у 141 дорослого пацієнта з COVID-19, припускаючи зв'язок між цими показниками та ймовірністю ураження нервової системи. Пацієнти були розподілені на групи залежно від тяжкості стану. У хворих із тяжким перебігом COVID-19 зафіксовано вищі значення S100 та NSE у сироватці крові ( $p = 0,04$ ), але автори зазначають, що клінічні параметри в їхній когорті не корелювали із сироватковою експресією біомаркерів [34]. На відміну від цього дослідження ми виявили кореляцію з тяжкістю COVID-19 та клінічними симптомами ураження нервової системи. Хоча вибірка в нашій роботі була меншою (88), отримано статистично значущі результати. У нашій роботі рівень NSE  $> 15$  мкг/л і S100  $> 150$  нг/л асоціювалися з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження нервової системи та розвитку ускладненого перебігу ( $p < 0,05$ ).

Аналіз значень біомаркерів з літературних джерел дав підставу для припущення, що при COVID-19 спостерігається підвищення рівня NSE у сироватці або плазмі пацієнтів, яке пов'язане з тяжкістю захворювання, критичним станом і когнітивною дисфункцією [9, 32, 43]. Варте уваги переважання рівня NSE у чоловіків порівняно з жінками, виявлене в роботі J. Savaraj та співавт. (2021), що дало підставу дослідникам припустити ймовірність підвищеної схильності до когнітивної дисфункції при COVID-19, пов'язаної з чоловічою статтю [32]. У нашому дослідженні не встановлено різниці між статями. Ми не аналізували когнітивну дисфункцію, але це може бути напрямом подальших досліджень, зокрема у пацієнтів із пост-COVID-19.

За даними наукових публікацій, маркер S100 асоціюється з тяжкістю стану в пацієнтів із COVID-19, але не корелює із загальними неврологічними симптомами. Хоча виявлено, що експресія S100 у сироватці крові дещо вища у паці-

ентів із комбінацією кількох симптомів ураження нервової системи порівняно з легкими формами хвороби або в осіб з лише одним симптомом [3, 31, 32]. Це може свідчити про користь S100 для діагностики тяжких форм захворювання. Нами виявлено тенденцію до підвищення ризику появи клінічних симптомів з боку нервової системи ( $p < 0,05$ ) та ускладненого перебігу захворювання ( $p < 0,1$ ) у пацієнтів при рівні S100  $> 150$  нг/л. Однак у літературі мало даних про зв'язок між ураженням нервової системи при COVID-19 і маркером S100. В одному дослідженні виявлено підвищення рівня білка S100 у пацієнтів з неврологічною дисфункцією при COVID-19. P. Perrin та співавт. (2021) описали 5 пацієнтів з тяжким ураженням нервової системи, у яких зареєстрована потужна експресія маркера S100 у сироватці під час синдрому вивільнення цитокинів, що вказує на підвищену проникність гепатоенцефалічного бар'єра. У пацієнтів спостерігалися тремор, сплутаність свідомості, афазія, мозочкова атаксія, кома та параліч черепних нервів [28]. Це підтверджує думку, що застосування маркера S100 має значення при виразніших ураженнях нервової системи внаслідок COVID-19. У нашому дослідженні тяжкі симптоми ураження нервової системи не спостерігались, але у 46 (52 %) пацієнтів зареєстровано головний біль, міалгію, агевзію/аносмію та судоми.

Третім досліджуванам нами маркером був Е-селектин. Цей показник дисфункції ендотелію судин використовують у діагностиці серцево-судинних захворювань. У патогенезі COVID-19 Е-селектин аналізується авторами як предиктор судинних розладів. В одноцентровому дослідженні італійських учених оцінювали рівень Е-селектину в 100 госпіталізованих дорослих пацієнтів із лабораторно підтвердженим COVID-19 для порівняння тяжкості захворювання. Автори виявили зв'язок між підвищеним рівнем маркера, ризиком госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та тяжкістю COVID-19. Ці дослідники оцінили кореляцію Е-селектину з кількістю днів від появи симптомів до госпіталізації та виявили, що цей показник статистично значущо асоціюється з експресією Е-селектину ( $p = 0,004$ ), що підтверджує взаємозв'язок між залученням ендотелію в патологічний процес та прогресуванням захворювання [26]. Ми також проаналізували тривалість симптомів до моменту госпіталізації в групах, але не виявили статистично значущої

різниці ( $p = 0,1$ ), тому на відміну від зазначених авторів оцінили кореляцію біомаркерів з кількістю ліжко-днів. Установлено наявність статистично значущого зв'язку між Е-селектином та кількістю ліжко-днів ( $p = 0,08$ ), що також може свідчити про значення маркера в тяжкості COVID-19. Асоціація з підвищеним ризиком появи ускладненого перебігу COVID-19 у дітей у нашому дослідженні зафіксована при рівні Е-селектину  $> 25$  мкг/л ( $p < 0,05$ ). Установлено також зв'язок між кількістю ліжко-днів та маркерами S100 і NSE ( $p = 0,1$  та  $p > 0,1$  відповідно).

У доступній літературі ми не виявили аналогічних досліджень при COVID-19 у дітей. Нашу роботу слід розглядати як пілотне дослідження. Дослідження було ретроспективним та одноцентровим. Розмір вибірки був недостатньо великим для точнішої інтерпретації прогностичного значення маркера S100, хоча виявили тенденцію до зростання ВШ ускладненого перебігу при рівні  $> 150$  нг/л ( $p < 0,1$ ). Окрім того, ми обстежували пацієнтів лише в гострий період захворювання. Рівень S100, NSE та Е-селектину визначали одноразово в перший день госпіталізації пацієнтів, тому неможливо було проаналізувати динаміку цих показників. Недостатня доказова база та брак аналогічних досліджень неврологічних симптомів та впливу вікового чинника на рівень біомаркерів при COVID-19 також є обмежувальними чинниками.

Ми розглядаємо можливість проведення подальших ґрунтовних досліджень зі збільшенням когорт пацієнтів для динамічного спостереження рівня маркерів у гострий період, обстеження пацієнтів у постковідний період для оцінки неврологічного ураження, а також вивчення когнітивних дисфункцій у дітей, що, на нашу думку, дасть змогу вдосконалити діагностичні алгоритми ускладненого перебігу захворювання.

## Висновки

Результати дослідження продемонстрували, що ускладнений перебіг і поява симптомів з боку нервової системи у дітей, госпіталізованих із COVID-19, асоціюються з підвищенням рівня біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину. Визначення цих біомаркерів можна використовувати для прогнозування перебігу та тяжкості хвороби у дітей, що перебувають на стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19.

**Джерело фінансування:** робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проекту.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження – І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко, С.О. Крамарьов; збір та обробка матеріалу – І.Ю. Серякова, Л.О. Палатна, І.В. Шпак; статистична обробка матеріалу – І.Ю. Серякова, О.О. Воронов, В.О. Дорошенко, М.О. Дуднікова; написання тексту – І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко; редагування тексту – С.О. Крамарьов.

## Список літератури

- Abbasoglu A, Sarioglu F, Yazici N, Bayraktar N, Haberal A, Erbay A. Serum neuron-specific enolase levels in preterm and term newborns and in infants 1-3 months of age. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(2):114-9. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.005.
- Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight.* 2021;6(1). doi: 10.1172/jci.insight.144455.
- Aceti A, Margarucci LM, Scaramucci E, et al. Serum S100B protein as a marker of severity in Covid-19 patients. *Sci Rep* 2020;10:18665. doi: 10.1038/s41598-020-75618-0.
- Allgöwer C, Kretz AL, von Karstedt S, Wittau M, Henne-Bruns D, Lemke J. Friend or Foe: S100 Proteins in Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 Jul 24;12(8):2037. doi: 10.3390/cancers12082037.
- Amar DD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(1):1-11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
- Baines PB, Marzouk O, Thomson AP, Sills JA, Riordan FA, Hart CA. Endothelial cell adhesion molecules in meningococcal disease. *Arch Dis Child.* 1999;80(1):74-6. doi: 10.1136/adc.80.1.74.
- Bangshøj J, Liebetau B, Wiberg S. et al. The value of the biomarkers neuron-specific enolase and S100 calcium-binding protein for prediction of mortality in children resuscitated after cardiac arrest. *Pediatr Cardiol.* 2022;43:1659-65. doi: 10.1007/s00246-022-02899-9.
- Bleau C, Filliol A, Samson M, Lamontagne L. Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells. *J. Virol.* 2015;89:9896-908.
- Cione E, Siniscalchi A, Gangemi P, et al. Neuron-specific enolase serum levels in COVID-19 are related to the severity of lung injury. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251819. doi: 10.1371/journal.pone.0251819.
- Deng MH, Lin CW, Sun YN, Zeng XL, Wen F. Role of E-selectin for diagnosing myocardial injury in paediatric patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Ann Clin Biochem.* 2017;54(1):49-54. doi: 10.1177/0004563216631570.
- Desforges M, Le Coupance A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014.
- Dotevall L, Hagberg L, Karlsson JE, Rosengren LE. Astroglial and neuronal proteins in cerebrospinal fluid as markers of CNS involvement in Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 1999 Mar;6(2):169-78. doi: 10.1111/j.1468-1331.1999.tb00010.x.
- Guadiana Romualdo de LG, Mulero MDR, Olivo MH, et al. Circulating levels of GDF-15 and calprotectin for prediction of in-hospital mortality in COVID-19 patients: a case series. *The Journal of Infection.* 2021;82(2):e40-e42. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.010.
- Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:125-43.
- Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscience.* 2020;1-13. doi: 10.1177/1073858420941476.
- Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajjighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol.* 2020;350:577436. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
- Kokkoris S, Stamataki E, Emmanouil G, et al. Serum inflammatory and brain injury biomarkers in COVID-19 patients admitted to intensive care unit: A pilot study. *eNeurologicalSci.* 2022;29:100434. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100434.
- Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist L. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe.* 2013;13:379-93.
- Kozlyuk N, Monteith AJ, Garcia V, Damo SM., Skaar EP, Chazin WJ. S100 proteins in the innate immune response to pathogens. *Methods in Molecular Biology.* 2019;1929:275-90. doi: 10.1007/978-1-4939-9030-6\_18.
- Krnjak L, Trunk P, Gersak B, Osredkar J. Correlation of serum S100B concentration with hospital stay in patients undergoing CABG. *Acta Clin Croat.* 2008;47(4):221-6.
- Krueger M, Heinzmann A, Nauck M. Adhesion molecules in pediatric intensive care patients with organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2007;33:359-63. doi: 10.1007/s00134-006-0453-6.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728.
- Lima M, Siokas V, Aloizou A-M, Liampas I, Mentis A-FA, Tsouris Z. Unraveling the possible routes of SARS-CoV-2 invasion into the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(11):37. doi: 10.1007/s11940-020-00647-z.
- Malaponte G, Bevelacqua V, Li Volti, et al. Soluble adhesion molecules and cytokines in children affected by recurrent infections of the upper respiratory tract. *Pediatr Res.* 2004;55:666-73. doi: 10.1203/01.PDR.0000113770.22794.DF.
- Oliva A, Rando E, Al Ismail D, et al. Role of serum E-selectin as a biomarker of infection severity in coronavirus disease 2019. *J Clin Med.* 2021;10(17):4018. doi: 10.3390/jcm10174018.
- Olivecrona Z, Bobinski L, Koskinen LO. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers. *Brain Inj.* 2015;29:446-54.
- Perrin P, Collongues N, Baloglu S, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):248-58. doi: 10.1111/ene.14491.
- Polyakova M, Mueller K, Arelin K, et al. Increased serum NSE and S100B indicate neuronal and glial alterations in subjects under 71 years with mild neurocognitive disorder/mild cognitive impairment. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:788150. doi: 10.3389/fncel.2022.788150.
- Sahin BE, Celikbilek A, Kocak Y, et al. Neurological symptoms and neuronal damage markers in acute COVID-19: Is there a correlation? A pilot study. *J Med Virol.* 2023 Jan;95(1):e28240. doi: 10.1002/jmv.28240.
- Sahin BE, Celikbilek A, Kocak Y, Saltoglu GT, Konar NM, Hizmali L. Plasma biomarkers of brain injury in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J Neurol Sci.* 2022 Aug 15;439:120324. doi: 10.1016/j.jns.2022.120324.
- Savarraj J, Park ES, Colpo GD, et al. Brain injury, endothelial injury and inflammatory markers are elevated and express sex-specific alterations after COVID-19. *J Neuroinflamm.* 2021; 18:277. doi: 10.1186/s12974-021-02323-8.
- Shi H, Zuo Y, Navaz S, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7): 1132-8. doi: 10.1002/art.42094.
- Silva RC, da Rosa MM, Leão HI, et al. Brain damage serum biomarkers induced by COVID-19 in patients from northeast. *Brazil. J Neurovirol.* 2023 Apr;29(2):180-186. doi: 10.1007/s13365-023-01119-1.
- Singh P, Ali SA. Multifunctional role of S100 protein family in the immune system: an update. *Cells.* 2022;11(15):2274. doi: 10.3390/cells11152274.
- Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020 Sep;27(9):e52. doi: 10.1111/ene.14227.
- Tyagi M, Kapoor I, Mahajan C, Gupta N, Prabhakar H. Brain biomarkers in patients with COVID-19 and neurological manifestations: a narrative review. *J Neuroanaesthesiol Crit Care.* 2022;9:10-15. doi: 10.1053/s-0042-1744395.
- Vrettou CS, Vassiliou AG, Pratikaki M, et al. Comparative evaluation and prognostic utility of neuronal injury biomarkers in COVID-19 patients: a prospective study. *Shock.* 2022; 58(6):507-13. doi: 10.1097/SHK.0000000000002017.
- Wang J, Chen S, Wang X, et al. Value of NSE and S100 protein of kawasaki disease with aseptic meningitis in infant. *Open Life Sci.* 2019;14:358-62. doi: 10.1515/biol-2019-0040.

40. Wang KK, Yang Z, Zhu T et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(2):165-80. doi: 10.1080/14737159.2018.1428089.
41. Wang S, Le TQ, Kurihara N, Chida J, Cisse Y, Yano M. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J Infect Dis.* 2010;202:991-1001.
42. Wayne Smith C. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):S375-S379; quiz S414. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.030.
43. Wei X, Su J, Yang K, et al. Elevations of serum cancer biomarkers correlate with severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2036-2041. doi: 10.1002/jmv.25957.
44. WHO Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 2023. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
45. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. <https://covid19.who.int/>
46. Zhang CX, Zhang DJ, Wang YL, Han W, Shi GC, Zhang HQ. Expression level of NSE, S100B and NPY in children with acute miliary phthisis and secondary tubercular meningitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(8):1474-8.
47. Zonneveld R, Martinelli R, Shapiro NI, et al. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. *Crit Care.* 2014;18:204. doi: 10.1186/cc13733.

I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko, L.O. Palatna,  
I.V. Shpak, O.O. Voronov, V.O. Doroshenko, M.O. Dudnikova  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## The Value of NSE, S100, and E-Selectin Biomarkers for Predicting the Course and Severity of COVID-19 in Children

**Objective** — to investigate the relationship between the level of NSE, S100 and E-selectin biomarkers with the complicated course and symptoms of the nervous system in children with COVID-19.

**Materials and methods.** We conducted a pilot, cohort, observational, retrospective study involving 88 children aged 1 month to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19 by the PCR method, who underwent inpatient treatment at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital in 2021–2022. During the first day of hospital stay, blood serum was collected from patients and the level of NSE, S100 and E-selectin biomarkers was determined by enzyme immunoassay.

**Results and discussion.** A complicated course was observed in 42 (47.7 %) patients. Symptoms from the nervous system were noted in 46 (52 %) patients. In patients with an uncomplicated course, the average level of NSE on the first day of inpatient treatment was  $(12.1 \pm 1.2) \mu\text{g/l}$ , S100 —  $(164 \pm 8.2) \text{ ng/l}$ , E-selectin  $(12.02 \pm 1.7) \text{ ng/ml}$ . In patients with a complicated course, the average levels of biomarkers were, respectively:  $(16.9 \pm 1.5) \mu\text{g/L}$ ,  $(165.9 \pm 6.9) \text{ ng/L}$ , and  $(15.04 \pm 1.9) \text{ ng/mL}$ . An increase in the level of NSE above  $15 \mu\text{g/L}$  and E-selectin above  $25 \text{ ng/ml}$  was associated with a significant increase in the risk of clinical symptoms from the nervous system and a complicated course in children with COVID-19 ( $p < 0.05$ ). The value of the S100 index above  $150 \text{ ng/l}$  was associated with an increased risk of clinical symptoms of nervous system damage ( $p < 0.05$ ) and a tendency to complications ( $p < 0.1$ ). The level of all biomarkers was also associated with an increase in the duration of inpatient treatment.

**Conclusions.** Complicated course and onset of nervous system symptoms in children hospitalized with COVID-19 are associated with increased levels of the biomarkers NSE, S100, and E-selectin. Determination of these biomarkers can be used in diagnostics to predict the course and severity of the disease in children undergoing inpatient treatment for COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, S100, NSE, E-selectin, children, laboratory-instrumental diagnostics.

### Контактна інформація:

Серякова Ірина Юріївна, асист. кафедри дитячих інфекційних хвороб  
<https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>  
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська 23  
E-mail: ikovaliukh@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 9.05.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 19.07.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Серякова ІЮ, Крамарьов СО, Євтушенко ВВ, Палатна ЛО, Шпак ІВ, Воронов ОО, Дорошенко ВО, Дуднікова МО. Значення біомаркерів NSE, S100 та E-селектину для прогнозування перебігу та тяжкості COVID-19 у дітей. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;3:20-31. doi: 10.30978/TB-2023-3-20.
- Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, Palatna LO, Shpak IV, Voronov OO, Doroshenko VO, Dudnikova MO. [The Value of NSE, S100, and E-Selectin Biomarkers for Predicting the Course and Severity of COVID-19 in Childre]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine).* 2023;3:20-31. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-20>.