

УДК 616.9:616-079

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.1.2025.1790>

Євтушенко В.В. , Серякова І.Ю. , Крамарьов С.О. , Кириця Н.С. , Шадрін В.О. , Воронов О.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Значення ліпокаліну-2 як маркера запалення у дітей з COVID-19

For citation: *Child`s Health*. 2025;20(1):55-63 doi: 10.22141/2224-0551.20.1.2025.1790

Резюме. Мета. Вивчення взаємозв'язку між показниками ліпокаліну-2 та маркерами запалення і тяжкості при COVID-19 у дітей. **Матеріали та методи.** Ми провели когортне обсерваційне ретроспективне дослідження із залученням 88 пацієнтів віком від 1 місяця до 18 років із лабораторно підтвердженим методом ПЛР COVID-19. Діти були госпіталізовані до КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КНП «КМДКІЛ»), м. Київ, Україна. Усі пацієнти були розподілені на дві групи залежно від респіраторних проявів: група дітей з ураженням верхніх дихальних шляхів, у яких були прояви риніту або синуситу, фарингіту, тонзиліту (46 пацієнтів, контрольна група) та група дітей з ураженням нижніх дихальних шляхів з клінічною картиною ларинготрахеїту, бронхіту чи пневмонії (42 пацієнти, основна група). Під час комплексного обстеження хворих протягом першої доби перебування в стаціонарі була зібрана сироватка крові пацієнтів з метою її подальшого дослідження на рівень ліпокаліну методом імуноферментного аналізу. Застосовували набір Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT LAB, Китай) з робочим діапазоном вимірювань 5–600 нг/мл та чутливістю 2,01 нг/мл. У дослідженні були використані статистичні, аналітичні методи та метод емпіричного дослідження. Для розрахунку отриманих результатів ми застосовували статистичну програму Statistical software EZR v. 1.54. **Результати.** У пацієнтів контрольної групи ліпокалін спостерігався на рівні $70,3 \pm 27,7$ нг/мл, тоді як у дітей основної групи показник був вищим, становив $124,60 \pm 27,08$ нг/мл ($p = 0,03$). За результатами дослідження був виявлений кореляційний зв'язок між рівнем ліпокаліну з підвищеним рівнем лейкоцитів ($r = 0,889$, $p = 0,001$), швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,53$, $p = 0,001$), D-димером ($r = 0,393$, $p = 0,001$), C-реактивним білком ($r = 0,54$, $p = 0,001$) та рентгенологічними змінами в легенях ($r = 0,56$, $p = 0,001$). **Висновки.** Ми виявили взаємозв'язок між показниками ліпокаліну-2 та маркерами запалення і тяжкості при COVID-19 у дітей.

Ключові слова: COVID-19; ліпокалін; діти; біомаркер; маркери запалення

Вступ

Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), також відомий як ліпокалін-2, сидерокалін та утерокалін, представляє сімейство білків ліпокалінів. Основним джерелом цього білка в організмі людини є нейтрофіли, але він секретується також клітинами ниркових каналців, серця, головного мозку, печінки, товстої кишки, легень, макрофагами, дендритними клітинами, адипоцитами та епітеліоцитами [1, 2]. Поруч із C-реактивним протеїном, амیلордом А, феритином і гепцидином ліпокалін-2 належить до білків гострої фази і відіграє важливу роль

у формуванні імунної відповіді [3]. Одним з основних механізмів дії ліпокаліну-2 є регуляція гомеостазу заліза. Молекули ліпокаліну-2 здатні секвеструвати сидерофори, такі як катехолати та деякі карбоксилати, і транспортувати їх через рецептори 24r3R всередину людських клітин, де залізо зберігається. Ліпокалін-2 також здатен посилювати міцність лабільних комплексів сидерофор — залізо. При бактеріальних інфекціях ліпокалін-2 створює дефіцит заліза для бактерій, яким цей елемент потрібний для росту, чим обумовлює бактеріостатичний ефект [4]. Крім того, ліпокалін-2 відіграє роль у модуляції імунної відповіді, зменшуючи



© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кириця Наталія Сергіївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: dr.tashakyrytsia@gmail.com; тел.: +380 (93) 500-47-46

For correspondence: Kyrytsia Nataliia Sergiivna, PhD in Medicine, assistant Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: dr.tashakyrytsia@gmail.com; phone: +38 (093) 500-47-46

Full list of authors information is available at the end of the article.

оксидативний стрес, опосередкований залізом, посилює експресію лейкоцитарного антигена G (HLA-G), відповідального за імунну толерантність, сприяє активації та трансформації Т-лімфоцитів у Th1. У здорової людини рівень ліпокаліну-2 в плазмі крові знаходиться в межах 40–109 нг/мл [5]. Активація секреції ліпокаліну та збільшення його концентрації в плазмі відбувається під впливом прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF α), інтерферон гамма (IFN γ), ліпополісакхариди, інсулін, дексаметазон, нуклеарний фактор каппа В (NF- κ B), через сигнальні шляхи, опосередковані кіназою, що регулюється позаклітинним сигналом (ERK signaling pathway) та янускіназою (JAK-STAT signaling pathway) [2].

Останніми роками активно вивчається значення ліпокаліну-2 як біомаркера. Багато досліджень свідчать, що рівень ліпокаліну-2 в сечі та сироватці крові може бути чутливим та раннім маркером гострого ураження нирок як у дорослих, так і в дитячій популяції [6, 7]. Також є повідомлення про його потенціал у діагностиці запальних захворювань кишечника, суглобів, гострого панкреатиту, розсіяного склерозу, кардіоваскулярних та метаболічних захворювань [5]. У роботі Н. Huang (2014) відмічається, що рівень ліпокаліну-2 корелює з тяжкістю пневмонії у дітей та має діагностичне значення щодо бактеріальної природи захворювання [8].

Окрім того, за даними останніх досліджень, рівень ліпокаліну корелює з тяжкістю перебігу та смертністю дорослих пацієнтів з COVID-19, а також з тривалістю задишки, регуляцією почуття голоду та насичення у реконвалесцентів [9, 10].

І хоча роль цього маркера в оцінці тяжкості та перебігу COVID-19 у дорослих пацієнтів описана, дані стосовно дітей відсутні. Зважаючи на це, ми вирішили дослідити зв'язок ліпокаліну з маркерами тяжкості захворювання у дітей з COVID-19, які проходили стаціонарне лікування на базі нашого центру.

Мета: вивчення взаємозв'язку між показниками ліпокаліну-2 та маркерами запалення і тяжкості при COVID-19 у дітей.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: ретроспективне, когортне, обсерваційне дослідження.

До дослідження залучалися діти віком від 0 до 18 років, які проходили стаціонарне лікування в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КНП «КМДКІЛ») з лабораторно підтвердженим COVID-19.

У всіх пацієнтів заключним діагнозом за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб десятого перегляду (МКХ-10) був визначений код діагностики U07.1. Верифікація діагнозу в умовах стаціонару проводилась за допомогою однократного ПЛР-дослідження назофарингеального мазка, відповідно до чинного протоколу. Дослідження ПЛР проводилось у локальній лабораторії КНП «КМДКІЛ». Підтвердженням вважався випадок за наявності позитивного тесту ПЛР на SARS-CoV-2.

Усі пацієнти були розподілені на дві групи залежно від респіраторних проявів: група дітей з ураженням верхніх дихальних шляхів, у яких були прояви риніту

або синуситу, фарингіту, тонзиліту (46 пацієнтів, контрольна група), та група дітей з ураженням нижніх дихальних шляхів з клінічною картиною ларинготрахеїту, бронхіту чи пневмонії (42 пацієнти, основна група). За тяжкістю перебігу захворювання пацієнти даної когорти відповідали легкій формі (ураження верхніх дихальних шляхів, відсутність задишки та гіпоксії) та помірній формі COVID-19 (ураження нижніх дихальних шляхів з/без задишки, проявів гіпоксії, з рівнем сатурації SpO₂ не нижче за 90 % при диханні кімнатним повітрям). Серед пацієнтів, залучених до дослідження, не було випадків тяжкого та критичного перебігу захворювання.

Суб'єктивні симптоми, такі як порушення нюху та смаку, оцінювались тільки у дітей від 3 років, оскільки у меншому віці оцінка суб'єктивних скарг утруднена.

З метою проведення пілотного обсерваційного когортного дослідження протягом першої доби перебування у стаціонарі у 88 пацієнтів був виконаний забір сироватки крові для проведення планових рутинних гематологічних обстежень та визначення рівня біомаркера ліпокаліну методом імуоферментного аналізу. Лабораторний етап дослідження біомаркерів був проведений у лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця з використанням наукового набору Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT LAB, Китай) з робочим діапазоном вимірювань 5–600 нг/мл та чутливістю 2,01 нг/мл.

Критерії включення дітей у дослідження: вік до 18 років, лабораторно підтверджений COVID-19, наявність інформованої згоди батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: особи старше 18 років, не підтверджений або спростований діагноз COVID-19, відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні. Не включались пацієнти з супутніми хронічними гематологічними захворюваннями, хронічною патологією нирок, які могли вплинути на результати дослідження ліпокаліну, за відмови дитини або її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Етичне схвалення. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та з дотриманням сучасних принципів доказової медицини та біоетики відповідно до принципів належної клінічної практики. Виконання роботи було схвалене локальним етичним комітетом КНП «КМДКІЛ». Інформована згода батьків та дітей була отримана. Діагностичні заходи, що проводились під час цього дослідження, не супроводжувались ризиками.

Статистична обробка даних. Отримані числові дані перевірялись на нормальність розподілу за тестом Харке — Бера (Jarque-Beratest) і залежно від його результату наведені у вигляді середнього значення та його стандартного відхилення (SD) або медіани з міжквартильним інтервалом (IQR, 25–75-й квартиль). Категорійні дані подані у вигляді значення кількості з показником відсоткового значення. Для визначення різниці показників порівнюваних груп застосовувався

параметричний t-тест Стюдента, непараметричні тести Манна — Уїтні, хи-квадрат, точний критерій Фішера. Для оцінки взаємозв'язку використовувався тест рангової кореляції Спірмена. Значущість помилки I типу була обрана на рівні 5 % ($p < 0,05$), довірчий інтервал (CI) на рівні 95 %. Для статистичної обробки використовувалось програмне забезпечення EZR (R 4.4.1).

Результати

Ми проаналізували основні характеристики у пацієнтів основної та контрольної груп, а саме такі параметри, як день госпіталізації, тривалість стаціонарного лікування та тривалість лихоманки, для яких була розрахована медіана та міжквартильний інтервал, і порівняли симптоми пацієнтів, для яких зазначили частоту. Результати наведені в табл. 1.

Між пацієнтами груп дослідження суттєвої різниці за гендерною та віковою характеристикою не спостерігалось. Середній вік пацієнтів основної групи становив $5,50 \pm 1,17$ року, контрольної — $5,30 \pm 0,97$ року. Розмежування пацієнтів на підгрупи за віковим фактором не проводилось, оскільки за даними, наявними в літературі, досліджувані біомаркери не мають суттєвої залежності від віку в дитячій популяції [11].

Більшість пацієнтів надходила на стаціонарне лікування впродовж першої доби захворювання. Тривалість стаціонарного лікування коливалась від 2 до 11 днів і була вірогідно довшою в групі пацієнтів з ураженням нижніх дихальних шляхів. Серед симптомів найчастіше спостерігалась лихоманка, кашель, нежить, головний біль. Більше ніж у третини хворих були наявні гастроінтестинальні симптоми (діарея, блювання), які відносно частіше відмічались серед пацієнтів з ураженням верхніх дихальних шляхів. Симптоми порушення сприйняття запаху й смаку (аносмія, агевзія) та фебрильні судоми відносно частіше були відмічені у пацієнтів з ураженням нижніх дихальних шляхів.

Також ми проаналізували результати лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів основної та контрольної груп. Результати наведені в табл. 2.

За більшістю показників результати серед пацієнтів основної та контрольної груп суттєво не відрізнялись.

За нашими даними, у пацієнтів основної групи був істотно вищий рівень еритроцитів ($p = 0,011$) та частіше був підвищений рівень С-реактивного білка ($p = 0,002$) порівняно з контрольною групою. З іншого боку, у пацієнтів контрольної групи був вищий рівень показника АСТ порівняно з основною групою ($p = 0,01$). За результатами рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини, у всіх пацієнтів основної групи відмічались зміни в легенях, які включали ділянки консолидації, інтерстиційні зміни та/або симптом «матового скла» ($p = 0,01$).

Для визначення рівня ліпокаліну в групах дослідження та виконання статистичного аналізу ми розрахували інтервальну оцінку біомаркера в пацієнтів з COVID-19. Результати наведені у табл. 3.

Діапазон референтних значень для ліпокаліну становить 5–600 нг/мл.

За даними розрахунків, у пацієнтів контрольної групи ліпокалін спостерігався на рівні $70,3 \pm 27,7$ нг/мл, тоді як у дітей основної групи показник був вищим і становив $124,60 \pm 27,08$ нг/мл ($p = 0,03$). Ці дані також продемонстровані на рис. 1.

Ми визначили взаємозв'язок між ліпокаліном і результатами лабораторних та інструментальних досліджень. Дані наведені в табл. 4.

За нашими даними, вищі рівні ліпокаліну асоціювалися з підвищеним рівнем лейкоцитів ($p = 0,001$), лімфопенією ($p = 0,015$), збільшеними показниками нейтрофільно-лімфоцитарного відношення ($p = 0,034$), швидкості осідання еритроцитів ($p = 0,001$), зниженими значеннями кольорового показника ($p = 0,032$), D-димеру ($p = 0,001$), С-реактивного білка ($p = 0,001$) та рентгенологічними змінами в легенях ($p = 0,001$).

З огляду на отримані результати ми припустили існування залежності між рівнем біомаркера ліпокаліну й тяжкістю стану. Для перевірки цієї гіпотези ми вирішили провести аналіз взаємозв'язків рівня біомаркера з маркерами запалення та тяжкості (рівнем лейкоцитів, ШОЕ, С-реактивного білка, D-димером і виявленими рентгенологічними змінами в легенях) шляхом розрахунку по-

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів з ураженням верхніх та нижніх дихальних шляхів

Категорія	Усі пацієнти (n = 88)	Контрольна група (n = 46)	Основна група (n = 42)	p
День госпіталізації*	1 (1–3)	1 (1–2)	1 (1–3)	0,314
Тривалість стаціонарного лікування, дні*	5 (3,8–7)	4,5 (3–6)	6 (5–8)	0,002
Лихоманка**	88 (100 %)	34 (100 %)	54 (100 %)	NA
Тривалість лихоманки, дні*	3 (2–4)	2 (2–3)	4 (3–5)	0,001
Нежить**	80 (90,9)	28 (82,4)	52 (96,3)	0,035
Кашель**	81 (92)	28 (82,4)	53 (98,1)	0,008
Діарея**	17 (19,3)	10 (29,4)	7 (13)	0,057
Блювання**	25 (28,4)	11 (32,4)	14 (25,9)	0,515
Фебрильні судоми**	4 (4,5)	0 (0)	4 (7,4)	0,136
Агевзія/аносмія**	8 (25)	2 (18,2)	6 (28,6)	0,425
Головний біль**	30 (93,8)	10 (90,9)	20 (95,2)	0,631

Примітки: * — медіана (міжквартильний інтервал), ** — кількість (%), NA — показник не розраховувався.

казника лінійної кореляції Пірсона для параметричних показників і коефіцієнта рангової кореляції Спірмена для непараметричних показників. Дані наведені на рис. 2–6.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з D-димером (рис. 2) був виявлений лінійний кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості ($p < 0,0001$). Значення коефіцієнта кореляції $r = 0,393$ (95% ДІ 0,20–0,56) статистично значимо відрізняється від 0.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з лейкоцитами (рис. 3) був виявлений лінійний кореляційний зв'язок високого ступеня вираженості ($p < 0,0001$). Значення коефіцієнта кореляції $r = 0,889$ (95% ДІ 0,8–0,9) статистично значимо відрізняється від 0.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з ШОЕ (рис. 4) був виявлений лінійний

кореляційний зв'язок високого ступеня вираженості ($p < 0,0001$). Значення коефіцієнта кореляції $r = 0,53$ (95% ДІ 0,36–0,66) статистично значимо відрізняється від 0.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з рентгенологічними змінами в легенях (рис. 5) був виявлений кореляційний зв'язок. Значення рангового коефіцієнта кореляції $r = 0,56$, $p < 0,0001$.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з С-реактивним білком (рис. 6) був виявлений кореляційний зв'язок. Значення рангового коефіцієнта кореляції $r = 0,54$, $p < 0,0001$.

Обговорення

Ліпокалін-2 відіграє важливу роль у системі вродженого захисту організму людини від інфекційних факторів [3]. Багато дослідників відмічають, що збіль-

Таблиця 2. Результати лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів основної та контрольної груп

Показник	Усі пацієнти	Контрольна група	Основна група	p
Лейкоцити (Г/л)*	6,85 (5,28–9,03)	7 (5,78–8,55)	6,65 (5,2–10,08)	0,973
Нейтрофіли (Г/л)*	3,32 (2,04–6,05)	3,32 (1,83–5,26)	3,32 (2,12–6,51)	0,387
Лімфоцити (Г/л)*	2,53 (1,49–3,28)	2,43 (1,45–3,67)	2,58 (1,57–3,22)	0,951
Еритроцити (Т/л)**	4,57 ± 0,54	4,39 ± 0,49	4,68 ± 0,55	0,011
Кольоровий показник**	0,83 ± 0,07	0,84 ± 0,07	0,83 ± 0,07	0,521
Тромбоцити (Г/л)*	232 (184–288)	243 (187–305)	226 (184–270)	0,248
ШОЕ (мм/год)*	5 (4–7)	5 (4–7)	5 (4–7)	0,403
Протромбіновий індекс**	90 ± 4	90 ± 4	90 ± 4	0,880
Фібриноген (г/л)**	3,1 ± 0,8	3,3 ± 0,9	3,1 ± 0,8	0,389
D-димер (мг/л)*	1,02 (0,42–3,45)	1,01 (0,43–2,52)	1,02 (0,36–3,61)	0,87
АЛТ (МО/л)*	25 (20–36,25)	33,5 (23–37,75)	24 (18,85–30,25)	0,059
АСТ (МО/л)*	41 (31,6–47,85)	44,3 (39,78–49,7)	39,35 (29,15–44,08)	0,01
Рівень СРБ вище за норму***	34 (40 %)	6 (18,8 %)	28 (52,8 %)	0,002
Прокальцитонін (мкг/л)*	0,23 (0,18–0,3)	0,18 (0,12–0,28)	0,25 (0,2–0,3)	0,327
Креатинін (ммоль/л)*	40 (33,9–48,4)	40,4 (31,8–44,4)	40 (35–55)	0,331
Глюкоза (ммоль/л)*	4,63 (4,4–5)	4,6 (4,4–5)	4,7 (4,2–4,9)	0,947
Натрій (ммоль/л)*	139 (135–141)	139 (134,3–141,8)	139 (135–140,5)	0,762
Калій (ммоль/л)*	4,2 (4–4,7)	4,2 (4–4,7)	4,2 (3,9–4,7)	0,561
Хлор (ммоль/л)*	105 (103–108)	106 (103–109)	105 (103,4–107)	0,428
Ліпокалін (нг/мл)*	88,7 (57,4–300,1)	117,8 (76,3–360,8)	76,3 (55,7–273,5)	0,083
Ліпокалін вище від порогового рівня (> 150 нг/мл)	34 (38,6)	15 (44,1)	19 (35,2)	0,402
Вогнищеві рентгенологічні зміни в легенях***	42 (47,7)	0 (0)	42 (47,7)	0,01

Примітки: * — медіана (міжквартильний інтервал), ** — середнє значення ± стандартне відхилення, *** — кількість (%).

Таблиця 3. Інтервальна оцінка ліпокаліну в пацієнтів з COVID-19

Показник	Група	Me ± SD	Мінімум	Максимум	95% ДІ
Ліпокалін, нг/мл	Контрольна група	70,3 ± 27,7	45,3	580,4	57,9–88,9
	Основна група	124,60 ± 27,08	42,7	517,7	89,4–256,9

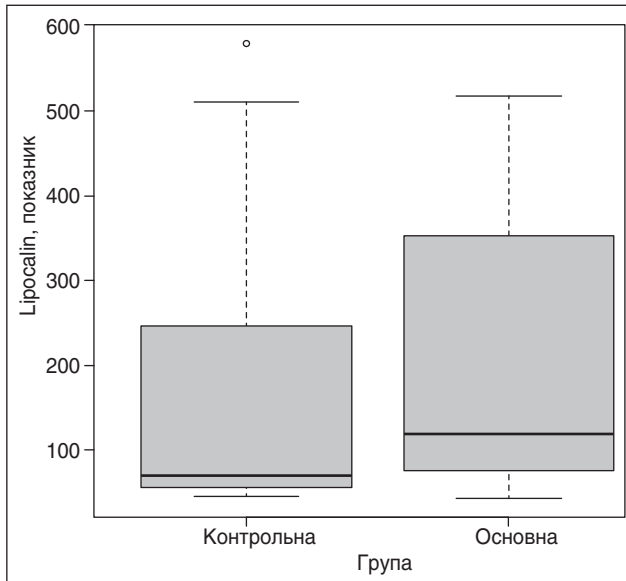


Рисунок 1. Інтервальна оцінка середнього значення рівня ліпокаліну в сироватці крові дітей з COVID-19 (вказані медіана, стандартне відхилення, 95% ДІ)

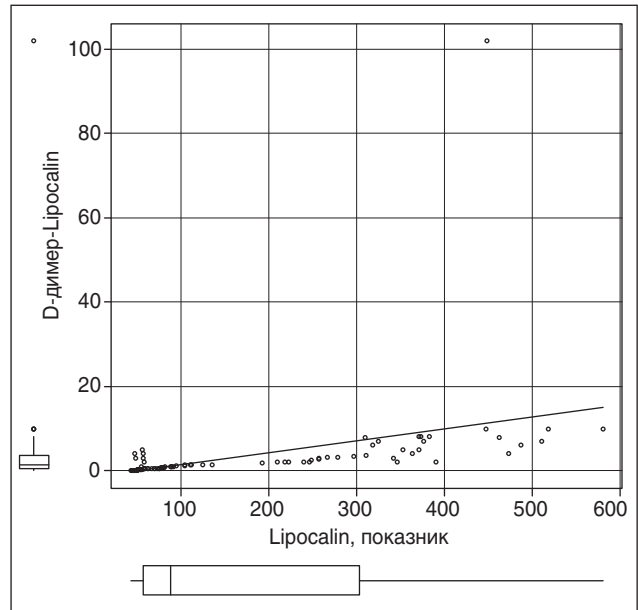


Рисунок 2. Поле кореляції показників ліпокаліну та D-димеру ($r = 0,393$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

Таблиця 4. Асоціація ліпокаліну-2 з результатами лабораторних та інструментальних досліджень

Показник	n (%)	Рівень I-FABP, нг/мл, медіана (25–75-й кватиль)	p
1	2	3	4
Лейкоцитоз			0,001
Так	5 (5,7)	309,9 (256,9–510,9)	
Ні	83 (94,3)	80,5 (56,5–279)	
Лейкопенія			0,048
Так	15 (17)	62,9 (49,1–107,9)	
Ні	73 (83)	94,6 (58,2–309,9)	
Нейтрофілоз			0,130
Так	18 (21,4)	247 (78–333,6)	
Ні	66 (78,6)	88,7 (56,4–275,9)	
Нейтропенія			0,268
Так	7 (8,3)	53,8 (50,9–188,8)	
Ні	77 (91,7)	89,4 (58,1–309,9)	
Лімфоцитоз			0,681
Так	2 (2,4)	168,5 (128,7–208,3)	
Ні	82 (97,6)	88,8 (57,7–306,6)	
Лімфопенія			0,015
Так	33 (39,3)	256,9 (70,4–352,9)	
Ні	51 (60,7)	77,8 (56,5–208)	
NLR підвищений			0,034
Так	23 (27,4)	239,9 (87,2–329,7)	
Ні	61 (72,6)	78,5 (56,3–266,6)	
PLR підвищений			0,966
Так	20 (24,1)	92 (66,9–262,5)	
Ні	63 (75,9)	80,6 (57,7–310,3)	

Закінчення табл. 4

1	2	3	4
ШОЕ			0,001
Підвищена	12 (13,6)	303,3 (93,2–498,8)	
Норма	76 (86,4)	58,1 (52,3–78,5)	
СРБ			0,001
Підвищений	39 (44,3)	257,1 (89,4–373,1)	
Норма	49 (55,7)	58,2 (53,5–94,6)	
D-димер підвищений			0,001
Так	59 (67)	94,6 (58–310,3)	
Ні	27 (33)	80,6 (56–221)	
Кольоровий показник знижений			0,032
Так	61 (69,3)	112,3 (59,8–310,7)	
Ні	27 (30,7)	75,8 (53,6–164,9)	
АЛТ			0,334
Підвищена	11 (14,5)	77,2 (54,4–201,5)	
Норма	65 (85,5)	94,6 (57,8–317,9)	
АСТ			0,528
Підвищена	41 (53,9)	94,6 (58,2–352,9)	
Норма	35 (46,1)	91,8 (54,6–303,7)	
Креатинін підвищений			0,505
Так	3 (7)	135,9 (103,1–358,2)	
Ні	40 (93)	201,5 (56,1–371,4)	
Рентгенологічні зміни			0,001
Наявні	42 (47,7)	281,7 (89,4–376,03)	
Відсутні	46 (52,3)	61,13 (53,8–88,9)	

Примітки: NLR – нейтрофільно-лімфоцитарне відношення, PLR – тромбоцитарно-лімфоцитарне відношення, СРБ – С-реактивний білок.

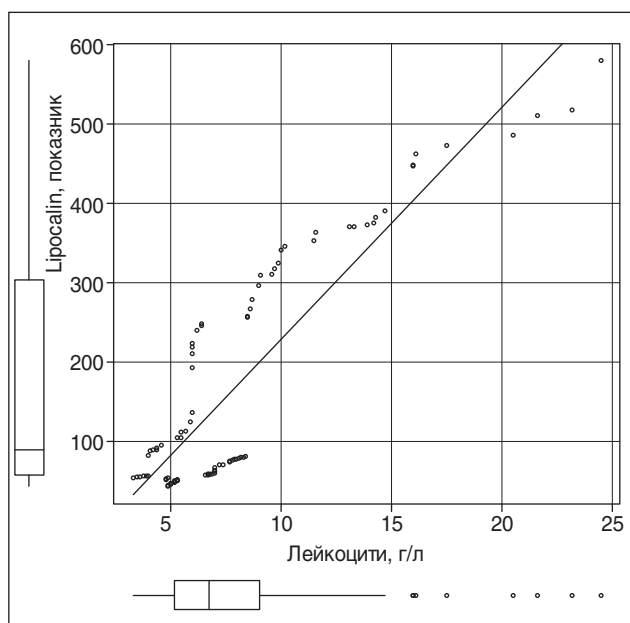


Рисунок 3. Поле кореляції показників ліпокаліну та лейкоцитів ($r = 0,889$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

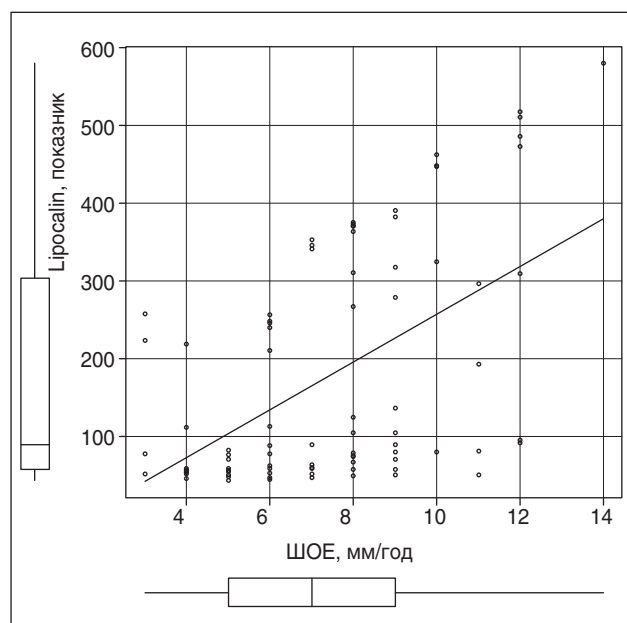


Рисунок 4. Поле кореляції показників ліпокаліну та ШОЕ ($r = 0,53$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

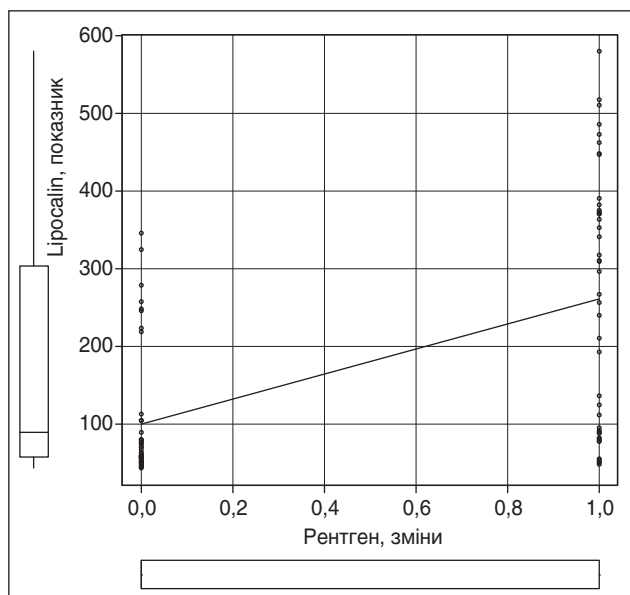


Рисунок 5. Поле кореляції показників ліпокаліну та рентгенологічних змін (коефіцієнт Спірмена $r = 0,56$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

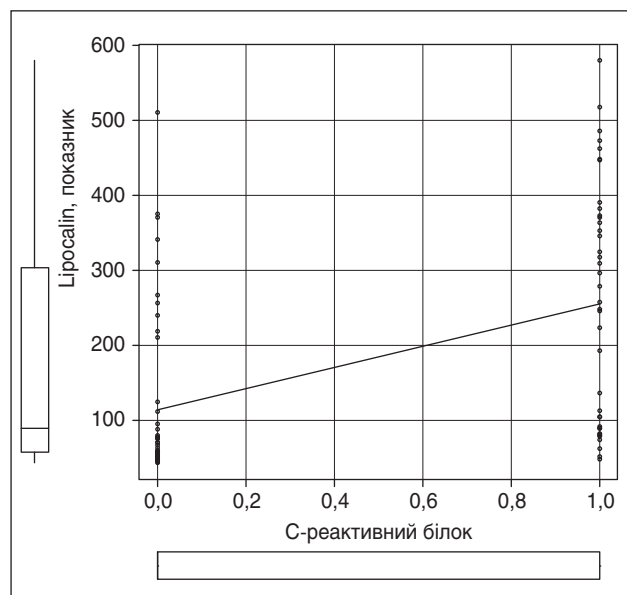


Рисунок 6. Поле кореляції показників ліпокаліну та С-реактивного білка (коефіцієнт Спірмена $r = 0,54$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

шення концентрації ліпокаліну-2 корелює зі зростанням інших маркерів запалення, зокрема, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-10 (IL-10), молекула судинної клітинної адгезії 1 (VCAM-1), молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), феритин, С-реактивний білок (СРБ) і рівень лейкоцитів [12–15]. Переважно ці спостереження стосувались тяжкого перебігу септичних захворювань, серцевої недостатності. Водночас К. Žmudka та співавтори (2024), досліджуючи пацієнтів після перенесеного гострого періоду COVID-19, зауважують, що ліпокалін-2 мав кореляцію з концентрацією IL-12, IFN- γ , GM-CSF, IL-4 та IL-6. У результаті обстеження 146 реконвалесцентів COVID-19 через три місяці після гострої фази захворювання автори дійшли висновку про наявність взаємозв'язку між рівнем ліпокаліну з тривалістю задишки [9].

В іншому дослідженні пацієнтів з позагоспітальною пневмонією автори теж зазначають, що була виявлена кореляція ліпокаліну-2 з С-реактивним білком та рівнем лейкоцитів ($r = 0,31$, $p < 0,01$) [16]. Це корелює з нашими результатами. Ми теж спостерігали взаємозв'язок рівня ліпокаліну-2 з рівнем лейкоцитів ($r = 0,889$, $p = 0,001$) та С-реактивним білком ($r = 0,54$, $p = 0,001$). Також ми виявили кореляцію з D-димером ($r = 0,393$, $p = 0,001$) та ШОЕ ($r = 0,53$, $p = 0,001$).

Одним з основних механізмів дії ліпокаліну-2 є регуляція обміну заліза. Збільшення рівня ліпокаліну-2 в плазмі крові має потенційно посилювати його депонування у клітинах та призводити до зменшення його вмісту в крові [3, 17]. Серед лабораторних показників, що застосовувались у нашому дослідженні, стан гомеостазу заліза певною мірою відображає кольоровий показник. Ми простежили залежність кольорового показника від рівня ліпокаліну-2 і виявили негативний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = -0,279$, $p = 0,009$).

Оскільки ліпокалін-2 є важливим фрагментом вродженого імунітету, його дефіцит може збільшувати ризик інфекцій, зокрема бактеріальних [4]. В одному з досліджень S. Agasan та співавтори (2023) вивчали прогностичне значення рівня ліпокаліну у пацієнтів з COVID-19 щодо потреби в інтенсивному лікуванні. За їх даними, у пацієнтів з показниками ліпокаліну-2 менше ніж 30,29 нг/мл потреба в госпіталізації до відділення інтенсивної терапії збільшувалась у 10,9 раза [18]. У проспективному обсерваційному когортному дослідженні L. Švitek та співавторів (2024) ліпокалін був досліджений як прогностичний маркер смертності госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Аналіз ROC-кривої визначив концентрацію ліпокаліну $> 23,8$ нг/мл як порогове значення показника смертності [10].

Серед пацієнтів, що були залучені до нашого спостереження, тяжких форм захворювання не було. Але виявлена кореляція рівня ліпокаліну з наявними рентгенологічними змінами в легенях ($r = 0,56$, $p = 0,001$) свідчить, що при вищих значеннях маркера вірогідно частіше траплялися більш тяжкі форми COVID-19 у дітей у вигляді ларинготрахеїту, бронхіту чи пневмонії, що супроводжувались інтерстиційними змінами, симптомом «матового скла» та ділянками консолідації на рентгенографії.

На користь гіпотези про взаємозв'язок низьких показників ліпокаліну зі зниженою імунологічною реактивністю свідчить також виявлена під час статистичного аналізу асоціація з рівнем лейкоцитів у крові пацієнтів. Лейкоцити є невід'ємною частиною імунної системи та беруть участь у вроджених і гуморальних імунних реакціях. Лейкоцити викликають запальні та клітинні реакції у відповідь на пошкодження або патогени [25]. Зокрема, у дітей з рівнем ліпокаліну нижче ніж 50 нг/мл майже в 12 разів був вищий шанс мати лейкопенію (OR = 11,667 (2,41–56,489)). Це дає підстави стверджу-

вати про можливість прогнозування зниженої імунологічної реактивності організму на ранніх етапах.

Одним з найбільш перспективних напрямів використання показника ліпокаліну-2 на сьогодні вважається діагностика ураження нирок, зокрема дистальних каналців. На відміну від стандартних показників креатиніну та швидкості гломерулярної фільтрації, підвищення рівня ліпокаліну-2 свідчить про пошкодження тканин нирки, тоді як стандартні методи відображають наявність функціональних порушень [19].

Серед пацієнтів, що перебували під нашим спостереженням, підвищення креатиніну, що могло б свідчити про гостре ураження нирок, не спостерігалось. Водночас у 34 хворих (38,6 %) показник ліпокаліну перевищував рівень 150 нг/мл, який багатьма дослідниками вважається оптимальним пороговим значенням для діагностики ураження нирок [20]. Серед цих 34 дітей у одного пацієнта були зміни креатиніну, які дозволяли б встановити гостре ураження нирок відповідно до існуючих критеріїв KDIGO. Рівень ліпокаліну в цього пацієнта становив 296,8 нг/мл. В інших 33 пацієнтів (37,5 %) нирковий біомаркер підвищився без жодних функціональних порушень, що за класифікацією KDIGO може інтерпретуватись як субклінічне ураження нирок [21, 22].

Висока частота ураження нирок притаманна інфекції COVID-19. І хоча це не було метою нашого дослідження, різноплановий механізм ураження створює ризик пошкодження нирок навіть при нетяжких формах захворювання, коли відсутні ознаки поліорганної недостатності [23]. S. Saygili та співавтори (2022) у своєму дослідженні серед дітей-пацієнтів, які проходили лікування з легкими та середньої тяжкості формами COVID-19, діагностували гостре ураження нирок відповідно до критеріїв KDIGO у 16,9 % пацієнтів, та у 31 % хворих за допомогою ренальних біомаркерів було виявлено їх субклінічне ураження [24].

Висновки

За результатами нашої роботи, рівень ліпокаліну-2 у дітей з COVID-19 корелює з маркерами запалення, такими як рівень лейкоцитів, ШОЕ, та маркерами тяжкості, такими як D-димер, С-реактивний білок, а також рентгенологічними змінами в легенях. Зростання рівня ліпокаліну-2 асоціюється з активацією імунної відповіді. З іншого боку, низький рівень ліпокаліну-2 може свідчити про зниження імунної реактивності та слугувати маркером несприятливого перебігу та підвищеного ризику бактеріальних ускладнень. Ліпокалін-2 є чутливим маркером ураження нирок. У пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання ураження нирок має переважно субклінічний характер. Застосування ліпокаліну-2 дає змогу діагностувати субклінічні форми ураження нирок у пацієнтів з COVID-19, що розширює можливості своєчасного визначення груп ризику щодо прогресування ренальних порушень та застосування заходів їх профілактики.

Обмеження дослідження. Дане дослідження має обмеження, оскільки проводилось на базі одного клінічного центру та було ретроспективним.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проекту.

References

1. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 21;24(13):10470. doi: 10.3390/ijms241310470.
2. Jaber SA, Cohen A, D'Souza C, et al. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomed Pharmacother.* 2021 Oct;142:112002. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112002.
3. Xiao X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: An Emerging Player in Iron Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev Nutr.* 2017 Aug 21;37:103-130. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064559.
4. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2):407-413. doi: 10.1681/ASN.2006080882.
5. Abella V, Scotece M, Conde J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers.* 2015;20(8):565-571. doi: 10.3109/1354750X.2015.1123354.
6. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review. *Clin Chim Acta.* 2022 Nov 1;536:135-141. doi: 10.1016/j.cca.2022.08.029.
7. Antonopoulos CN, Kalkanis A, Georgakopoulos G, Sergentanis TN, Rigopoulos DN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dehydrated patients: a preliminary report. *BMC Res Notes.* 2011 Oct 22;4:435. doi: 10.1186/1756-0500-4-435.
8. Huang H, Ideh RC, Gitau E, et al. Discovery and validation of biomarkers to guide clinical management of pneumonia in African children. *Clin Infect Dis.* 2014 Jun;58(12):1707-1715. doi: 10.1093/cid/ciu202.
9. Żmudka K, Gateczka-Turkiewicz A, Wroniecka A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker in Post-Acute COVID-19 Syndrome. *J Clin Med.* 2024 Mar 23;13(7):1851. doi: 10.3390/jcm13071851.
10. Švitek L, Zlosa M, Grubišić B, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients. *Acta Microbiol Hell.* 2024;69(4):224-235. doi: 10.3390/amh69040021.
11. Pradeepchandran G, Joseph S, Uthup S, Saradakutty G. Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Prognostic Biomarker in the First Episode of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *J Pediatr Res.* 2022 Dec;9(4):376-382. doi: 10.4274/jpr.galenos.2022.00008.
12. Lindberg S, Jensen JS, Hoffmann S, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Reflects Both Inflammation and Kidney Function in Patients with Myocardial Infarction. *Cardiorenal Med.* 2016 May;6(3):180-190. doi: 10.1159/000443846.
13. Macdonald SPJ, Bosio E, Neil C, et al. Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis. *Inflamm Res.* 2017 Jul;66(7):611-619. doi: 10.1007/s00011-017-1043-5.
14. Yigit IP, Celiker H, Dogukan A, et al. Can serum NGAL levels be used as an inflammation marker on hemodialysis patients with permanent catheter? *Ren Fail.* 2015 Feb;37(1):77-82. doi: 10.3109/0886022X.2014.975133.
15. Naudé PJ, Mommersteeg PM, Gouweleeuw L, et al. NGAL and other markers of inflammation as competitive or complementary markers

for depressive symptom dimensions in heart failure. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Oct;16(7):536-541. doi: 10.3109/15622975.2015.1062550.

16. Boix-Palop L, Vergara A, Padilla E, et al. Evaluation of Plasma Lipocalin-2 as a Predictor of Etiology and Severity in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Microorganisms*. 2023;11(5):1160. doi: 10.3390/MICROORGANISMS11051160/S1.

17. Park S, Kim D, Kim J, Kwon HJ, Lee Y. SARS-CoV-2 infection induces expression and secretion of lipocalin-2 and regulates iron in a human lung cancer xenograft model. *BMB Rep*. 2023 Dec;56(12):669-674. doi: 10.5483/BMBRep.2023-0177.

18. Arasan SN, Karaahmetoğlu S, İnan O, Eren F. Can Serum NGAL Levels be Used as an Early Prognostic Marker to Predict the Need for Intensive Care in COVID-19? *Lokman Hekim Health Sciences*. 2004;3(2):103-112. doi: 10.14744/lhhs.2023.10003.

19. Ning M, Mao X, Niu Y, Tang B, Shen H. Usefulness and limitations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the assessment of kidney diseases. *J Lab Precis Med*. 2018;3:1. doi: 10.21037/JLPM.2017.12.09.

20. Liu S, Zou C, Ding L, Hu B, Zheng Y. Detection strip of anti-NGAL antibody coupled with fluorescent microspheres-A novel tool for reliable and accurate prediction of renal injury. *Clin Chim Acta*. 2024 Aug 15;562:119874. doi: 10.1016/j.cca.2024.119874.

21. Boutin L, Latosinska A, Mischak H, et al. Subclinical and clinical acute kidney injury share similar urinary peptide signatures and prognosis. *Intensive Care Med*. 2023 Oct;49(10):1191-1202. doi: 10.1007/s00134-023-07198-2.

22. Zou C, Wang C, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front Physiol*. 2022 Aug 24;13:960059. doi: 10.3389/fphys.2022.960059.

23. Aklilu AM, Kumar S, Nugent J, et al. COVID-19-Associated Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2024 Apr 1;184(4):414-423. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8225.

24. Saygili S, Canpolat N, Cicek RY, et al. Clinical and subclinical acute kidney injury in children with mild-to-moderate COVID-19. *Pediatr Res*. 2023 Feb;93(3):654-660. doi: 10.1038/s41390-022-02124-6.

25. Tigner A, Ibrahim SA, Murray IV. *Histology, White Blood Cell*. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.

Отримано/Received 18.11.2024

Рецензовано/Revised 05.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 12.01.2025

Information about authors

Vitalii Yevtushenko, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evv1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

Iryna Seriakova, Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ikovaliukh@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>

Sergiy Kramarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>

Kyrytsia Nataliia Sergiivna, PhD in Medicine, assistant Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.tashakyrytsia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-5079-0292>

Valerii Shadrin, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: valera190f116@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1228-9484>

Oleksandr Voronov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dok_voronov@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0003-3637-9956>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Information about funding. The work was carried out at the expense of the project authors' resources.

V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, N.S. Kyrytsia, V.O. Shadrin, O.O. Voronov
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The value of lipocalin-2 as an inflammatory marker in children with COVID-19

Abstract. Background. The purpose was to study the relationship between lipocalin-2 indicators and markers of inflammation and severity in children with COVID-19. **Materials and methods.** We conducted a cohort, observational, retrospective study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with COVID-19 that was laboratory-confirmed by polymerase chain reaction. The children were hospitalized to the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital (Kyiv, Ukraine). All participants were divided into two groups depending on respiratory manifestations: 46 children with lesions of the upper respiratory tract, who had manifestations of rhinitis, or sinusitis, pharyngitis, tonsillitis (control group) and 42 patients with lesions of the lower respiratory tract with clinical picture of laryngotracheitis, bronchitis or pneumonia (main group). During the comprehensive examination of the patients on the first day of their stay in the hospital, the blood serum was collected for further study of lipocalin-2 level by enzyme immunoassay. Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin,

NGAL kit (BT LAB, China) with a working measurement range of 5–600 ng/ml and a sensitivity of 2.01 ng/ml was used. Statistical, analytical methods and method of empirical research were applied in the work. To calculate the obtained results, we used the statistical software EZR v. 1.54. **Results.** In patients of the control group, lipocalin level was 70.3 ± 27.7 ng/ml, while in the children of the main group, the indicator was higher, 124.60 ± 27.08 ng/ml ($p = 0.03$). According to the results of the study, a correlation was found between the level of lipocalin and the increased level of leukocytes ($r = 0.889$, $p = 0.001$), erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.53$, $p = 0.001$), D-dimer ($r = 0.393$, $p = 0.001$), C-reactive protein ($r = 0.54$, $p = 0.001$) and X-ray changes in the lungs ($r = 0.56$, $p = 0.001$). **Conclusions.** There was a relationship between lipocalin-2 levels and markers of inflammation and severity of COVID-19 in children.

Keywords: COVID-19; lipocalin; children; biomarker; inflammatory markers