



І.Ю. Серякова, С.О. Крамар'ов, В.В. Євтушенко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Роль ендотелію в патогенезі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 за результатами дослідження біомаркера Е-селектину

Мета роботи — оцінити роль ендотелію в структурі ураження нервової системи в дітей із коронавірусною хворобою-2019 (COVID-19) шляхом визначення зв'язку Е-селектину з маркерами ураження нервової системи нейронспецифічною енолазою та білком S100.

Матеріали та методи. Проведено пілотне обсерваційне дослідження, в якому взяли участь 88 пацієнтів віком від 1 міс до 18 років із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні. Упродовж першої доби перебування в стаціонарі в дітей проводили забір сироватки крові для визначення методом імуноферментного аналізу рівня біомаркерів — нейронспецифічної енолази (NSE), S100 та Е-селектину. Використовували набори CanAg NSE EIA kit (Fujirebio, Швеція) із робочим діапазоном вимірювань 1–150 мкг/л для NSE, CanAg S100 EIA kit (Fujirebio, Швеція) із робочим діапазоном вимірювань 1–3500 нг/л для S100 та Human E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, Китай) із робочим діапазоном вимірювань 0,1–40,0 нг/мл і чутливістю 0,055 нг/мл. Статистичну обробку результатів проведено за допомогою статистичної ліцензованої програми Statistical software EZR v. 1.54.

Результати та обговорення. Виявлено прямо пропорційний зв'язок середнього ступеня виразності ($p < 0,0001$) між біомаркером Е-селектином та нейромаркерами NSE і S100. Значення коефіцієнта кореляції для NSE становило 0,435 (95% довірчий інтервал 0,25–0,59), для S100 — 0,525 (95% довірчий інтервал 0,36–0,66).

Висновки. Виявлений зв'язок між Е-селектином і NSE та білком S100 дає підставу стверджувати про залучення ендотелію в патогенез ураження нервової системи при COVID-19 у дітей.

Ключові слова

COVID-19, коронавірусна інфекція, SARS-CoV-2, біомаркер, нейромаркер, Е-селектин, діти, пандемія, нервова система, ендотелій.

Пандемія коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, продовжує викликати серйозну стурбованість серед лікарів та науковців у світі. Це зумовлено не лише продовженням поширення вірусу, а і його всебічним впливом на здоров'я дітей. Станом на серпень 2024 р. у світі зареєстровано понад 775 млн лабораторно підтвердже-

них випадків COVID-19, з них 7 млн завершилися летально, в Україні — відповідно понад 5,5 млн випадків захворювання та понад 110 тис. летальних наслідків [36].

Хоча прийнято вважати, що основні клінічні вияви та ускладнення COVID-19 у дітей зазвичай мають респіраторний характер, дані літератури дедалі частіше свідчать про виникнення уражень

у нервовій системі [14, 16, 17, 29]. У зв'язку з цим зростає потреба у вивченні нових діагностичних підходів.

Неврологічні ускладнення COVID-19 можуть мати значний вплив на якість життя дітей і потребують комплексного підходу до діагностики. Для цього важливо застосовувати показники, що дають змогу вчасно виявити можливі порушення функції нервової системи та вжити необхідних заходів для їхнього усунення. Застосування біомаркерів є актуальним напрямом у різних галузях медицини [34, 35].

Як відомо, Е-селектин є маркером пошкодження ендотелію судин, а нейронспецифічна енолаза (NSE) і білком S100 — маркери, що візуалізуються в крові при ураженні нейронів, свідчать про функціональні та деструктивні порушення структур нервової системи. Нейромаркери потрапляють у кров через порушення функції гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [6, 15]. До деструкції ГЕБ призводить ендотеліальна дисфункція, що підвищує проникність судин та спричинює виникнення системного запального процесу [1, 12].

Виділяють такі види ендотеліальної дисфункції, як гемостатична, адгезивна, вазомоторна й ангіогенна. Гемостатична ендотеліальна дисфункція призводить до порушень у згортальній системі та утворення тромбів, адгезивна — до запалення в просвіті судини внаслідок прилипання лейкоцитів до судинної стінки, вазомоторна — до спазму судин і, як наслідок, — до артеріальної гіпертензії, ангіогенна характеризується сповільненням відновлення судин [3].

У дослідженні М.С. Pelle та співавт. детально описано патофізіологічні механізми, що лежать в основі ураження ендотелію при COVID-19. Неврологічні вияви при COVID-19 (атаксія, судоми, невралгія, втрата свідомості, енцефалопатія, енцефаліт тощо) пояснюють кількома механізмами (пряма дія вірусу, опосередкована розподілом рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) у мозку та нервах, а також поширенням вірусу аксонами нюхового нерва) [19]. Окрім того, через вірусну гіперкоагуляцію виникає ішемічний інсульт, що впливає на васкуляризацію головного мозку та ГЕБ і призводить до пошкодження центральної та периферичної нервової системи [4, 26, 27].

За результатами останніх досліджень, ускладнений перебіг COVID-19 та поява в пацієнтів симптомів із боку нервової системи асоціюються з підвищенням рівня біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину. Установлено, що при зростанні рівня NSE > 15 мкг/л та Е-селектину > 25 нг/мл у пацієнтів статистично значущо частіше спостерігали симптоми з боку нервової системи

(головний біль, міалгія, агевзія, аносмія, судоми) та ускладнений перебіг COVID-19 у вигляді енцефалопатії із судомним синдромом ураження I та IX пар черепних нервів ($p < 0,05$). Кореляцію цих виявів із маркером S100 відзначено при збільшенні його вмісту > 150 нг/л для появи клінічних симптомів ураження нервової системи ($p < 0,05$) та тенденції до виникнення ускладнень ($p < 0,1$) [23].

У дослідженні бразильських вчених вивчали зв'язок рівня нейромаркерів S100 і NSE при COVID-19 із ймовірністю ураження нервової системи. Пацієнтів розділили на групи залежно від тяжкості стану та ускладненого перебігу. У всіх пацієнтів визначали рівень нейромаркерів. Спостерігались такі симптоми, як головний біль, аносмія, агевзія та міалгія. Установлено, що вищі показники S100 та NSE у сироватці крові були характерні для пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19 ($p = 0,04$) [24].

Американські вчені досліджували рівень нейромаркерів ураження мозку, маркерів ураження ендотелію та запалення в зразках плазми 57 дорослих пацієнтів із діагнозом COVID-19 (основна група) та 20 здорових осіб (контрольна група). Виявлено, що показники NSE, S100 та інших нейромаркерів, маркерів ураження ендотелію та запалення були значно підвищені в основній групі порівняно з контрольною ($p < 0,05$). Установлено статистично значущий зв'язок між маркерами в основній групі порівняно з контрольною. Асоціація між зазначеними маркерами в основній групі пацієнтів підтверджує пошкодження мозку та ендотелію [22].

Ураження ендотелію при COVID-19 вивчено за допомогою маркера Е-селектину в роботі А.Г. Vassiliou та співавт. Автори досліджували зв'язок ендотеліопатії зі смертністю пацієнтів. У дослідження було залучено 38 тяжкохворих дорослих пацієнтів із COVID-19, із них 10 померли у відділенні інтенсивної терапії. Рівень Е-селектину був значно підвищеним у пацієнтів, які померли, порівняно з тими, хто одужав. За даними аналізу Каплана—Мейєра вміст Е-селектину був пов'язаний із вищою ймовірністю смерті в тяжкохворих пацієнтів, а прогностичне значення за даними ROC-кривих перевищувало 0,85. Дослідники дійшли висновку, що підвищення рівня цього маркера ендотеліальної дисфункції може бути предиктором смертності в пацієнтів із COVID-19 [32].

Залучення ендотеліальної дисфункції в патогенез COVID-19 було також підтверджене в когортному дослідженні D.M. Smadja та співавт. Обстежено 40 дорослих пацієнтів із COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні.

Половину пацієнтів було госпіталізовано у відділення інтенсивної терапії, у них частіше спостерігали лімфопенію, зниження SpO_2 і підвищення рівня D-димеру, C-реактивного білка та креатиніну. У цих пацієнтів зареєстровано значно вищий рівень розчинного E-селектину ($p = 0,009$) [25].

Незважаючи на зазначене вище, наукових досліджень використання сучасних біомаркерів бракує. Недостатньо знань щодо застосування біомаркерів у педіатричній популяції. Також у літературі відсутні дані щодо порівняння або виявлення взаємозв'язку E-селектину та нейромаркерів при COVID-19. Патогенез COVID-19 добре описано й вивчено, але мало досліджень ролі дисфункції ендотелію при ураженні нервової системи в дітей. З огляду на залучення ендотеліальної дисфункції в порушення ГЕБ ми вирішили перевірити наявність кореляції між E-селектином і маркерами NSE та S100 у дітей із COVID-19.

Мета роботи — оцінити роль ендотелію в структурі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 шляхом визначення зв'язку E-селектину з маркерами ураження нервової системи NSE та S100.

Матеріали та методи

Проведено пілотне обсерваційне дослідження, в якому взяли участь 88 пацієнтів віком від 1 міс до 18 років із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні. Упродовж першої доби перебування в стаціонарі в дітей проводили забір сироватки крові для визначення методом імуноферментного аналізу рівня біомаркерів NSE, S100 та E-селектину в лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Використовували набори CanAg NSE EIA kit (Fujirebio, Швеція) із робочим діапазоном вимірювань 1–150 мкг/л для NSE, CanAg S100 EIA kit (Fujirebio, Швеція) із робочим діапазоном вимірювань 1–3500 нг/л для S100 та Human E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, Китай) із робочим діапазоном вимірювань 0,1–40,0 нг/мл і чутливістю 0,055 нг/мл.

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

Критерії виключення: вік пацієнтів понад 18 років, не підтверджений або заперечений діагноз COVID-19, відсутність інформованої згоди на

участь у дослідженні, відмова дитини або її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні. Не залучали осіб із вродженими або супутніми ураженнями нервової та серцево-судинної системи, хронічними ураженнями легень, туберкульозом, онкологічними захворюваннями в анамнезі, неврологічними симптомами, що виникли до госпіталізації пацієнтів, оскільки зазначені стани можуть впливати на рівень досліджуваних маркерів.

Пацієнтів розподілили на дві групи за перебігом захворювання: основна — 42 пацієнти з ускладненим перебігом COVID-19 та контрольна — 46 пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання.

Між пацієнтами груп дослідження суттєвої різниці за гендерною та віковою характеристикою не виявлено. Середній вік пацієнтів основної групи становив ($5,50 \pm 1,17$) року, контрольної — ($5,30 \pm 0,97$) року. Розподіл пацієнтів на підгрупи за віком не проводили, оскільки, за даними, наявними в літературі, досліджувані біомаркери не мають суттєвої залежності від віку в дитячій популяції [9].

Обидві групи були порівнянними за всіма показниками. Усі діти були виписані із поліпшеним станом. Летальних наслідків не було.

Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Виконання роботи було ухвалене локальним етичним комітетом Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні

Статистичну обробку результатів роботи проведено за допомогою статистичної ліцензованої програми Statistical software EZR v.1.54. Використовували аналітичні, статистичні та емпіричні методи дослідження, провели інтервальну оцінку розподілу, розраховували медіану (Me), стандартне відхилення (SD), 95 % довірчий інтервал (ДІ) та показник лінійної кореляції Пірсона. Статистично значущою вважали різницю при значенні похибки $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Дані щодо ускладнень, виявлених у дітей основної групи, наведено на рис. 1. Серед них переважали респіраторні у вигляді бактеріальних пневмоній. У 1 (2,4 %) пацієнта діагностовано гнійний туботит. Також виявлено ураження нервової системи: енцефалопатію із судомним синдромом і ураження I та IX пар черепних нервів.

Симптоми з боку нервової системи спостерігали в 46 із 68 (67,6 %) випадків в основній та контрольній групах. Зазначені симптоми не оцінювали в дітей віком до 3 років (рис. 2). Найчастішим симптомом у дітей із COVID-19

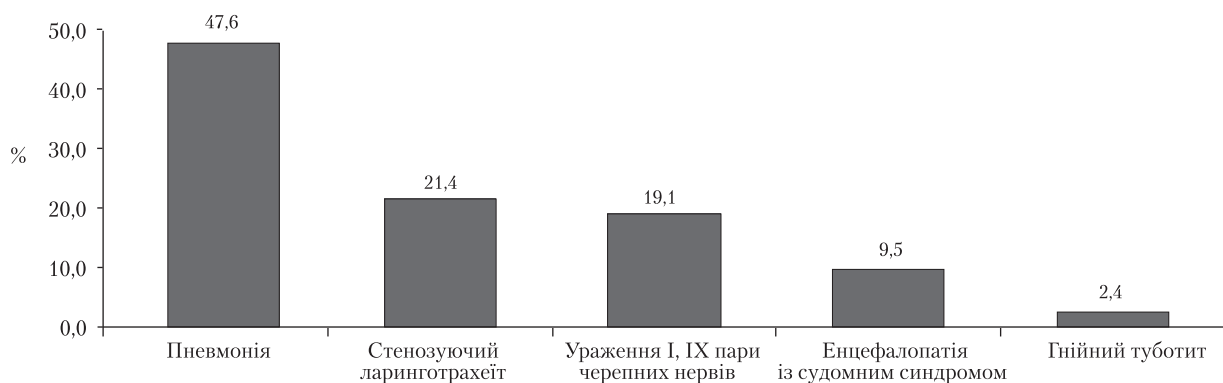


Рис. 1. Структура ускладненого перебігу COVID-19 у пацієнтів основної групи

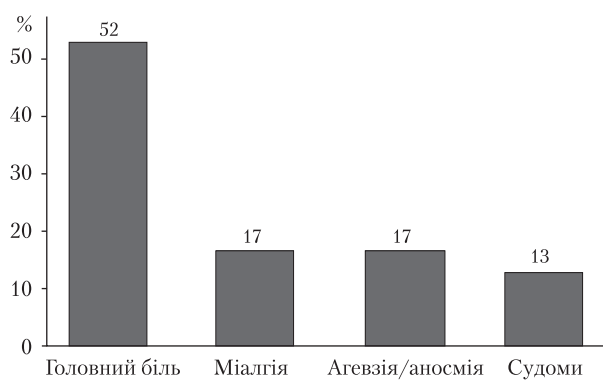


Рис. 2. Неврологічні симптоми в пацієнтів груп дослідження

був головний біль (52 %). Рідше діагностували міалгії та агевзію/аносмію. У 6 (13 %) дітей зареєстровано судоми.

Для визначення рівня NSE, S100 та Е-селектину в групах дослідження провели розрахунок інтервальної оцінки біомаркера в пацієнтів із COVID-19 (таблиця).

У пацієнтів основної групи зареєстровано статистично значущо більші значення NSE порівняно з контрольною групою ($p = 0,04$). Статистично значущої різниці за показником S100 між групами не виявлено ($p = 0,5$). У пацієнтів основної групи зареєстрували статистично зна-

чущо ($p = 0,03$) більші значення Е-селектину порівняно з контрольною групою (див. табл. 1).

Для оцінки ролі ендотелію в структурі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 проведено аналіз зв'язку Е-селектину з маркерами ураження нервової системи (NSE та S100) за допомогою лінійної кореляції Пірсона.

Виявлено прямо пропорційний кореляційний зв'язок середнього ступеня між біомаркером Е-селектином і нейромаркером NSE ($p < 0,0001$) (рис. 3). Значення коефіцієнта кореляції 0,435 (95 % ДІ 0,25–0,59) статистично значущо відрізнялося від 0.

Також встановлено лінійний кореляційний зв'язок середнього ступеня між Е-селектином і нейромаркером S100 ($p < 0,0001$) (рис. 4). Значення коефіцієнта кореляції 0,525 (95% ДІ 0,36–0,66) статистично значущо відрізнялося від 0.

Отримані результати свідчать про те, що підвищення показника Е-селектину в дітей із COVID-19 статистично значущо ($p < 0,0001$) частіше фіксували при вищих значеннях нейромаркерів S100 та NSE.

Проведено одноцентрове пілотне дослідження на базі Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні, яка під час пандемії була основним профільним госпіталем для боротьби з COVID-19 серед дитячого населення м. Києва.

Таблиця. Інтервальна оцінка біомаркерів у пацієнтів із COVID-19

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

Примітка. Діапазон референтних значень для NSE становить < 10 мкг/л, для S100 < 105 нг/л. Робочий діапазон вимірювань Е-селектину — 0,1–40 нг/мл.

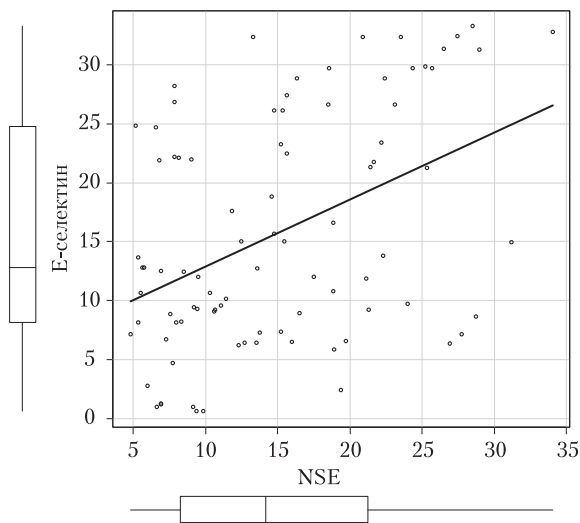


Рис. 3. Поле кореляції показників Е-селектину та NSE ($r = 0,435$, відмінний від нуля, $p < 0,0001$)

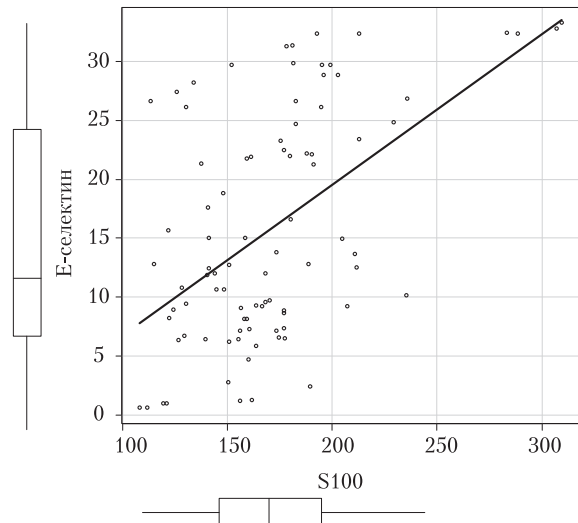


Рис. 4. Поле кореляції показників Е-селектину та S100 ($r = 0,525$, відмінний від нуля, $p < 0,0001$)

З огляду на збільшення частоти ускладнених випадків COVID-19 у дітей та відсутність даних у літературі щодо застосування біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину при COVID-19 у педіатрії ми вирішили провести дослідження цих маркерів, дослідити їхній взаємозв'язок та оцінити значення ендотелію.

За час активної циркуляції вірусу SARS-CoV-2 вчені детально дослідили патофізіологічні механізми поширення вірусу та впливу на нервову систему. Важливе значення в цьому має ураження ендотелію. Ендотеліальна дисфункція лежить в основі цереброваскулярних ускладнень при COVID-19. Дослідники вважають гематогенний шлях одним із імовірних способів проникнення вірусу SARS-CoV-2 у нервову систему. Вірус пошкоджує ендотелій судин, спричинює набряк і потрапляє в кровообіг у мозку [7, 8, 11].

Також провідну роль у патогенезі відіграє АПФ-2. Це біологічний фермент, що експресується ендотеліальними клітинами в серці, судинах, кишечнику, нирках і мозку та перетворює ангіотензин (Ang)-2 на Ang-(1-7) [33]. Вірус SARS-CoV-2 використовує АПФ-2 як клітинний рецептор для проникнення всередину організму. Таким чином, вірус спричинює зниження регуляції АПФ-2, Ang-(1-7) і протизапальних цитокінів, а також збільшення рівня Ang-2, що призводить до появи прозапальних цитокінів. Тому інфекція SARS-CoV-2 призводить до виникнення ендотеліопатії та нейрозапалення при багатьох нейродегенеративних захворюваннях (інсульт, енцефаліт та демієлінізувальні розлади центральної нервової системи) [2, 7, 8, 11, 28].

З наведеного можна зробити висновок, що порушення ендотелію безпосередньо впливає на

ураження нервової системи. Ендотеліальна дисфункція призводить до окисного стресу, підвищення судинного тону, пошкодження ГЕБ і тромбоваскулярних ускладнень у мозку [5].

J. Meinhardt та співавт. оприлюднили дані про випадки мікротромбів і локалізованих інфарктів мозку (18%), усередині яких були імунореактивні ендотеліальні клітини S протеїну вірусу SARS-CoV-2 [13]. В іншому дослідженні, присвяченому COVID-19, спостерігали церебральний крововилив, вогнищевий ішемічний некроз, а також набряк і застій у судинах, що підтверджує ураження ендотелію [21].

Прямий вплив вірусної інфекції на ендотелій головного мозку був підтверджений також виявленням периваскулярних і внутрішньопаренхімальних мікрокровотеч у поєднанні з внутрішньосудинним тромбозом і трансендотеліальною лімфоцитною та моноцитарною інфільтрацією в зразках мозку пацієнтів із COVID-19 [10].

У контексті ураження нервової системи та залучення в цей процес ендотелію має значення також розвиток гіпоксії. У дослідженні A. Varatharaj та співавт. описані гіпоксична ішемічна енцефалопатія та енцефаліт, пов'язані з нейропсихіатричними симптомами, які спостерігали в 31% пацієнтів із неврологічними ускладненнями, пов'язаними з COVID-19. Тривала гіпоксія, яка виникає при інфекції SARS-CoV-2, може спричинити загибель олігодендроцитів і подальшу демієлінізацію, а також мікрокрововиливи білої речовини. У літературі також описано вплив тривалої гіпоксії на ендотелій головного мозку, що призводить до руйнування ГЕБ і пошкодження капілярів та може спричинити мікрокрововиливи [18, 20, 31].

З огляду на адгезивні властивості Е-селектину, а також порушення функції ендотелію в патогенезі ураження нервової системи при COVID-19 ми вирішили перевірити наявність кореляційного зв'язку Е-селектину з нейромаркерами, тобто оцінити роль ендотелію в структурі ураження нервової системи в дітей з COVID-19. У результаті розрахунку показника лінійної кореляції Пірсона виявлено лінійну кореляцію середнього ступеня між Е-селектином і маркерами NSE та S100 ($p < 0,0001$). З огляду на це, можна стверджувати про залучення ендотелію в ураження нервової системи в дітей із COVID-19.

Це дослідження є пілотним, оскільки нам не вдалося знайти аналогічні вітчизняні або зарубіжні дослідження маркерів при COVID-19 у дітей для проведення порівняння. Однак ми виявили дослідження Min-Jung Kim та співавт. Ці автори визначали зв'язок між Е-селектином і S100 та неврологічними виявами в пацієнтів, які перенесли зупинку серця. Було підтверджено зв'язок маркера ендотеліальної дисфункції та

маркера пошкодження нейронів. Установлено, що в осіб після зупинки серця виникає пошкодження ГЕБ, з яким значною мірою пов'язана ендотеліальна дисфункція [16].

Робота мала певні обмеження: одноцентровість, тобто виконане на базі лише однієї клініки, не було залучено пацієнтів, які перебували на амбулаторному лікуванні та в постковідний період, аналізували рівні S100, NSE та Е-селектину лише в гострий період COVID-19. Рівень маркерів визначали одноразово — у перший день госпіталізації пацієнтів і тому не мали можливості провести динамічне спостереження за експресією показників. Недостатність аналогічних досліджень у дітей також є обмежувальним чинником.

Висновки

Виявлено зв'язок між Е-селектином і NSE ($r = 0,435$; $p < 0,0001$) та S100 ($r = 0,525$; $p < 0,0001$), що дає підставу стверджувати про залучення ендотелію в патогенез ураження нервової системи при COVID-19 у дітей.

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 опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання матеріалу, написання тексту — І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко; редагування тексту — С.О. Крамарьов.

Список літератури

- Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jan;7(1):41-53. doi: 10.1038/nrn1824.
- Arac A, Grimaldeston MA, Galli SJ, Bliss TM, Steinberg GK. Meningeal mast cells as key effectors of stroke pathology. *Front Cell Neurosci.* 2019 Apr 3;13:126. doi: 10.3389/fncel.2019.00126.
- De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. The vascular endothelium and coagulation: homeostasis, disease, and treatment, with a focus on the von Willebrand factor and factors VIII and V. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 27;23(15):8283. doi: 10.3390/ijms23158283.
- Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and extra pulmonary manifestations. *Front. Public Health.* 2021;9:711616. doi: 10.3389/fpubh.2021.711616.
- Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res.* 2017;120:449-71. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427.
- 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, Hajighasemi 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.
- Kim MJ, Kim T, Suh GJ, et al. Association between the simultaneous decrease in the levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and S100 protein and good neurological outcomes in cardiac arrest survivors. *Clin Exp Emerg Med.* 2018 Dec;5(4):211-8. doi: 10.15441/ceem.17.267.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Jane Rushing E, et al. Intracerebral endothenitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021;47:454-9. doi: 10.1111/nan.12677.
- 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;22:1-15. doi: 10.1007/s11940-020-00647-z.
- Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta.* 2004 Apr;342(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.cccn.2003.12.008.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24:168-75. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5.
- Misra S, Kolappa K, Prasad M, et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2021;79(23):e2269-e2281. doi: 10.1212/WNL.0000000000012930.
- 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 Sep 6;10(17):4018. doi: 10.3390/jcm10174018.
- O'Loughlin L, Alvarez Toledo N, Budrie L, Waechter R, Rayner J. A Systematic review of severe neurological manifestations in pediatric patients with coexisting SARS-CoV-2 infection. *Neurol Int.* 2021 Aug 17;13(3):410-27. doi: 10.3390/neurolint13030041.
- Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3):fmaa070. doi: 10.1093/tropej/fmaa070.
- Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Neurological dysfunction in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Acad Radiol.* 2020;27:1329-30. doi: 10.1016/j.acra.2020.05.024.

19. Pelle MC, Zaffina I, Lucà S, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Potential mechanisms and possible therapeutic options. *Life (Basel)*. 2022 Oct 14;12(10):1605. doi: 10.3390/life12101605.
20. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140:1-6. doi: 10.1007/s00401-020-02166-2.
21. Rimmelink M, De Mendonça R, D'Haene N, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
22. 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 Neuroinflammation*. 2021;18(1):277. doi: 10.1186/s12974-021-02323-8.
23. Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, et al. The value of NSE, S100, and E-selectin biomarkers for predicting the course and severity of COVID-19 in children. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;3:20-31. doi: 10.30978/TB-2023-3-20.
24. 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. doi: 10.1007/s13365-023-01119-1.
25. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 2020;23(4):611-20. doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.
26. Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol*. 2020;229:e13473. doi: 10.1111/apha.13473.
27. Tan Y-K, Goh C, Leow AST, et al. COVID-19 and ischemic stroke: A systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:587-95. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y.
28. Tanzadehpanah H, Lotfian E, Avan A, et al. Role of SARS-CoV-2 and ACE2 in the pathophysiology of peripheral vascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2023 Oct;166:115321. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115321.
29. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021 May;8(5):416-27. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
30. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: a systematic review. *Front. Neurol*. 2017;8:300. doi: 10.3389/fneur.2017.00300.
31. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, et al.; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
32. Vassiliou AG, Keskinidou C, Jahaj E, et al. ICU admission levels of endothelial biomarkers as predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients. *Cells*. 2021;10(1):186. doi: 10.3390/cells10010186.
33. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:14-20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
34. 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.
35. 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.
36. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2024. <https://covid19.who.int>.

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

The Role of The Endothelium in the Pathogenesis of Damage to the Nervous System in Children with COVID-19 According to the Results of the E-Selectin Biomarker Study

Objective – to assess the role of the endothelium in the structure of the nervous system damage in children with COVID-19 by determining the relationship of E-selectin with the markers of nervous system damage neuron-specific enolase and S100.

Materials and methods. We conducted a pilot observational study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19. All patients were receiving inpatient treatment at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital, Ukraine. During the first day of stay in the hospital, blood serum was collected from the examined children to determine the level of biomarkers NSE, S100 and E-selectin by enzyme immunoassay. CanAg NSE EIA kit (Fujirebio, Sweden) with a working measurement range of 1–150 µg/L for the NSE marker, CanAg S100 EIA kit (Fujirebio, Sweden) with a working measurement range of 1–3500 ng/L for the S100 marker and Human were used. E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, China) with a working measurement range of 0.1–40 ng/ml and a sensitivity of 0.055 ng/ml. Statistical processing of the work results was performed using the statistical package «Statistical software EZR v. 1.54». The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The execution of the work was approved by the Local Ethics Committee of the hospital.

Results and discussion. During the study of the correlation of the biomarker E-selectin with the neuromarkers NSE and S100, we found a linear correlation of moderate severity ($p < 0.0001$). The value of the correlation coefficient for NSE is $r = 0.435$ (95 % CI 0.25–0.59), for S100 it is $r = 0.525$ (95 % CI 0.36–0.66), statistically significantly different from 0.

Conclusions. The endothelium is involved in the pathogenesis of damage to the nervous system in children with COVID-19.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, biomarker, neuromarker, E-selectin, children, pandemic, nervous system, endothelium.

Контактна інформація / Corresponding author

Серякова Ірина Юрївна, 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 30.08.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.10.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Серякова ІО, Крамарьов СО, Євтушенко ВВ. Роль ендотелію в патогенезі ураження нервової системи в дітей із COVID-19 за результатами дослідження біомаркера Е-селектину. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4:25-32. doi: 10.30978/TB2024-4-25.
- Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV. [The Role of The Endothelium in the Pathogenesis of Damage to the Nervous System in Children with COVID-19 According to the Results of the E-Selectin Biomarker Study]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;4:25-32.<http://doi.org/10.30978/TB2024-4-25>. Ukrainian.