УДК 616.91:616-079.6 DOI: http://doi.org/10.30978/TB2025-3-33

В.В. Євтушенко, І.Ю. Серякова, С.О. Крамарьов
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера в дітей із COVID-19

Мета роботи — вивчити прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера ускладненого перебігу коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) у дітей.

Матеріали та методи. Проведено когортне обсерваційне ретроспективне дослідження із залученням 88 пацієнтів віком від 1 міс до 18 років із лабораторно підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції COVID-19. Діти були госпіталізовані в Київську міську дитячу клінічну інфекційну лікарню. За перебігом захворювання пацієнтів розподілили на основну та контрольну групи. В основну групу залучено 42 пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19, в контрольну — 46 пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання. Під час комплексного обстеження хворих протягом першої доби перебування в стаціонарі був відібраний зразок сироватки крові для дослідження на рівень ліпокаліну методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT-LabKit, Китай) із робочим діапазоном вимірювань 5—600 нг/мл та чутливістю 2,01 нг/мл. Були використані статистичні, аналітичні методи та метод емпіричного дослідження. Для розрахунку отриманих результатів застосовували статистичну програму Statistical software EZR v. 1.54.

Результати та обговорення. Виявлено кореляцію рівня ліпокаліну з ускладненим перебігом. Значення рангового коефіцієнта кореляції 0,409 (p = 0,0000999). Оптимальне порогове значення маркера IFABP для прогнозування ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей становить 78,536 нг/мл. Чутливість тесту — 57,4 %, специфічність — 80,6 % (площа під ROC-кривою — 0,746 (95 % довірчий інтервал — 0,64—0,851).

Висновки. Установлено прогностичне значення ліпокаліну щодо ризику виникнення ускладненого перебігу COVID-19 у дітей. Оптимальне порогове значення маркера для прогнозування ризику становить 78,536 нг/мл.

Ключові слова

COVID-19, ліпокалін, діти, біомаркер, ускладнення.

Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), — це білок, який секретується активованими нейтрофілами та тканинами ниркових канальців, легень, печінки, шлунка, кишечника, кардіоміоцитами, адипоцитами й макрофагами. NGAL є раннім і високочутливим біомаркером гострого ураження нирок, який виявляється в сироватці та сечі [5, 7, 9, 10].

NGAL циркулює у сироватці крові, вільно фільтрується в клубочках та реабсорбується епітелієм проксимальних канальців за допомогою рецептора мегаліну. У фізіологічних умовах NGAL виявляє бактеріостатичну дію, захищаючи організм від грамнегативних мікроорганізмів, завдяки зв'язуванню із сидерофорами бактерій. Відбувається блокування проліферації бактеріальних клітин за рахунок зменшення надходження заліза. Окрім цього, NGAL може бути хемоатрактантом для нейтрофілів, інгібітором оксидативного стресу й активатором відновлення ураженого ендотелію [2, 3].

Установлена також користь цього біомаркера при інфекційних захворюваннях. NGAL діє як реагент гострої фази та сприяє протизапальній

© 2025 *Автори. Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 / Authors. Published under the CC BY-ND 4.0 license*

відповіді. Крім інфекцій, концентрації NGAL змінюються при гострих і хронічних метаболічних, злоякісних та серцево-судинних захворюваннях [2, 7, 9]. Також ліпокалін активно вивчають як біомаркер тяжкості різних захворювань. Зокрема H. Huang та співавт. (2014) вказують на кореляцію рівня ліпокаліну з тяжкістю пневмонії в дітей, що підтверджує діагностичне значення NGAL при бактеріальній етіології захворювання [4].

Останніми роками NGAL застосовують при коронавірусній хворобі-2019 (COVID-19) як біомаркер для оцінки тяжкості захворювання, імовірних ускладнень та наслідків. L. Švitek та співавт. провели проспективне обсерваційне когортне дослідження за участю 86 госпіталізованих дорослих пацієнтів із COVID-19 та визначили порогове значення ліпокаліну, асоційованого з желатиназою сечі (> 23,8 нг/мл), що було показником смертності пацієнтів. Дослідники дійшли висновку про наявність зв'язку між наслідком захворювання та концентрацією NGAL у пацієнтів із COVID-19 [9].

N. Pode Shakked та співавт. (2022) також дослідили прогностичне значення ліпокаліну в пацієнтів із COVID-19 щодо ускладненого перебігу, зокрема гострого ураження нирок, а також щодо необхідності госпіталізації у відділення невідкладної допомоги та реанімацію. Виявлено прогностичне значення NGAL для прогнозування ускладненого перебігу (площа під ROC-кривою (AUC) — 0,81) та потреби в замісній нирковій терапії для пацієнтів із гострим ураженням нирок (AUC = 0,87) [6].

Досліджень ліпокаліну при COVID-19 у дітей мало. S. Saygili та співавт. (2023) провели кроссекційне дослідження з участю 71 дитини, госпіталізованої із діагнозом COVID-19, та 75 здорових дітей. Визначили рівень NGAL і з'ясували, що діти з легким або середньотяжким перебігом COVID-19 належать до групи ризику виникнення гострого ураження нирок. NGAL дає змогу виявити пацієнтів із субклінічним ураженням нирок без підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, тому автори рекомендують використовувати біомаркер у діагностичному алгоритмі для запобігання ускладненням [8].

Мета роботи — вивчити прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера ускладненого перебігу (COVID-19) у дітей.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне когортне обсерваційне дослідження із залученням дітей віком до 18 років із лабораторно підтвердженим COVID-19, які проходили стаціонарне лікування в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні.

Діагноз верифіковано в умовах стаціонару за допомогою дослідження назофарингеального мазку з використанням полімеразної ланцюгової реакції відповідно до чинного протоколу. Підтвердженим вважали випадок за наявності позитивного результату полімеразної ланцюгової реакції на вірус SARS-CoV-2.

Розподіл на групи, в яких оцінювали рівень біомаркера IFABP, проводили за перебігом COVID-19. В основну групу залучено 42 пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19, в контрольну — 46 пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання. За віком та співвідношенням статей групи були порівнянними. Середній вік пацієнтів основної групи становив (5,50 ± 1,17) року, контрольної — (5,30 ± 0,97) року.

Дослідження біомаркерів проводили в лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з використанням набору Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT-LabKit, Китай) з робочим діапазоном вимірювань 5—600 нг/мл і чутливістю 2,01 нг/мл. Упродовж першої доби перебування в стаціонарі в усіх пацієнтів проведено забір сироватки крові для визначення рівня ліпокаліну методом імуноферментного аналізу.

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

Критерії вилучення пацієнтів із дослідження: віком понад 18 років, непідтверджений або заперечений діагноз COVID-19, відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні або відмова дитини чи її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні. Також не залучали пацієнтів із супутніми хронічними гематологічними захворюваннями, хронічною патологією нирок, які могли вплинути на результати дослідження ліпокаліну.

Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації, сучасних принципів доказової медицини та біоетики. Виконання роботи було схвалене комітетом з етики Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні. Діагностичні заходи у нашому дослідженні не супроводжувалися ризиками.

Статистична обробка даних виконана із застосуванням ліцензованого статистичного пакета Statistical software EZR v.1.54. Отримані числові дані перевіряли на нормальність розподілу за критерієм W Шапіро—Вілка і залежності від результату представляли у вигляді середнього арифметичного значення та його стандартного

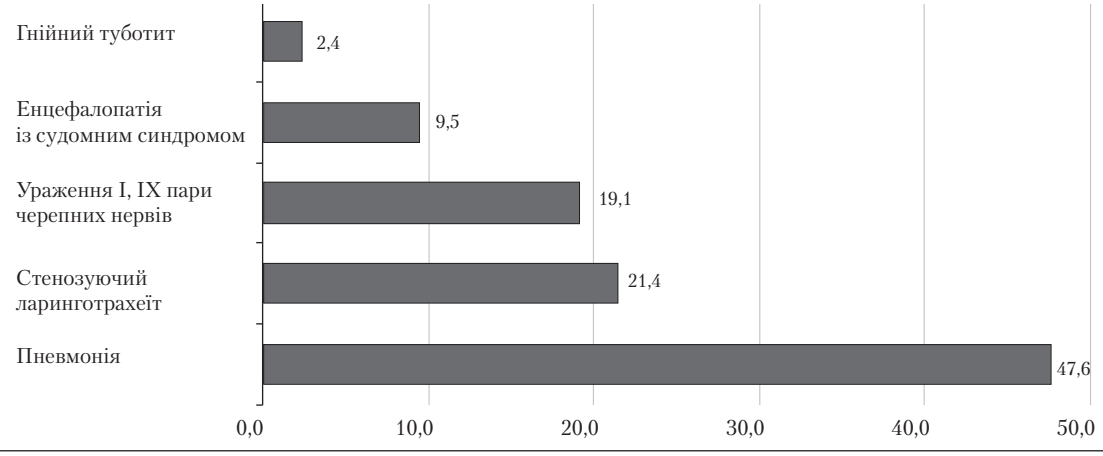

Рис. 1. **Структура ускладнень у пацієнтів основної групи**

Таблиця. **Інтервальна оцінка ліпокаліну в пацієнтів із COVID-19, нг/мл**

Група	Me ± SD	Min	Max	95 % ДІ
Контрольна	70,3 ± 27,7	45,3	580,4	57,9—88,9
Основна	124,6 ± 27,08	42,7	517,7	89,4—256,9

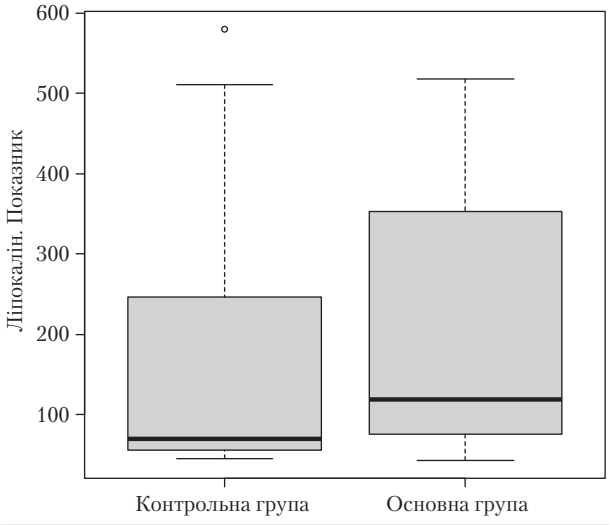

Рис. 2. **Інтервальна оцінка середнього значення рівня ліпокаліну в сироватці крові дітей із COVID-19 (Me, SD, 95% ДІ)**

відхилення (SD) або медіани (Me) із міжквартильним інтервалом (IQR, 25—75 квартиль). Для визначення різниці показників порівнюваних груп застосовували параметричний t-тест Стьюдента, непараметричні тести Манна—Вітні та χ^2. Для оцінки взаємозв'язку використовували тест рангової кореляції Спірмена. Для вибору оптимального граничного значення біомаркера застосовували метод розрахунку Youden Index і метод побудови кривих операційних характеристик (ROC-крива). Значущість похибки I типу обрали на рівні 5 % ($p < 0,05$), довірчий інтервал (ДІ) — на рівні 95 %.

Результати та обговорення

У дітей основної групи (рис. 1) переважали респіраторні ускладнення (у 20 (47,6 %) випадках — бактеріальних пневмоній, у 9 (21,4 %) — стенозувального ларинготрахеїту. В 1 (2,4 %) пацієнта виявлено гнійний туботит. Також діагностовано енцефалопатію із судомним синдромом у 4 (9,5 %) дітей і ураження I та IX пар черепних нервів у 8 (19,1 %) пацієнтів.

Для визначення рівня ліпокаліну провели розрахунок інтервальної оцінки біомаркера в пацієнтів із COVID-19 (таблиця, рис. 2).

Діапазон референтних значень для ліпокаліну становить 5—600 нг/мл. У дітей основної групи рівень ліпокаліну перевищував показник контрольної групи ($p = 0,03$).

Ми припустили існування залежності між рівнем ліпокаліну та ризиком появи ускладненого перебігу. Для перевірки цієї гіпотези дослідили наявність кореляції за допомогою визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, а також побудували криві операційних характеристик (ROC-крива). Для вибору оптимального граничного значення біомаркера використано метод розрахунку Youden Index.

При дослідженні кореляції рівня ліпокаліну з ускладненим перебігом (рис. 3) виявлено кореляцію ($r_s = 0,409$; $p = 0,0000999$).

Оптимальне порогове значення рівня ліпокаліну для прогнозування ризику розвитку ускладнень при COVID-19 у дітей становить 78,536 нг/мл, чутливість тесту — 57,4 %, специфічність — 80,6 %, AUC = 0,746 (95 % ДІ 0,64—0,851). Якість моделі оцінено як добру, оскільки AUC ≥ 0,7 (рис. 4).

Ліпокалін є маркером гострого ураження нирок. За даними літератури, корелює з тяжкіс-

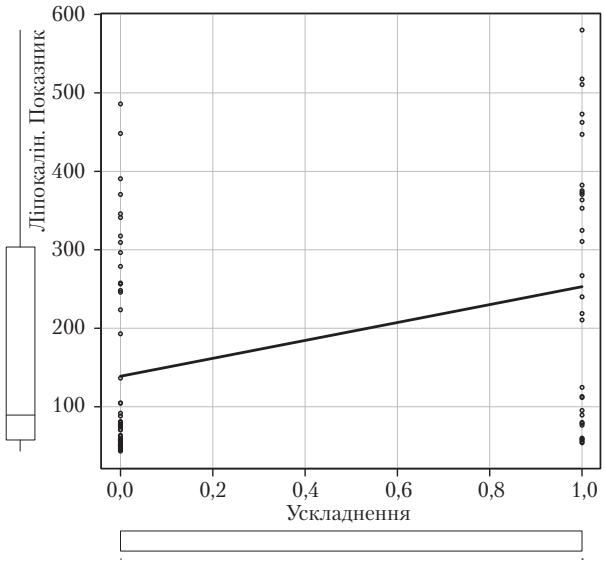

Рис. 3. **Поле кореляції показників ліпокаліну та ускладненого перебігу (r_s = 0,409; p = 0,0000999)**

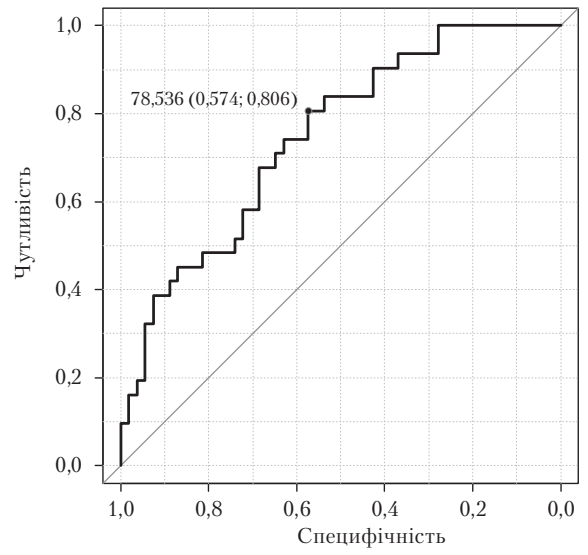

Рис. 4. **ROC-крива рівня ліпокаліну щодо прогнозування ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей**

тю перебігу захворювань, зокрема COVID-19, а також пов'язаний зі смертністю пацієнтів, тривалістю задишки, регуляцією почуття голоду та насичення реконвалесцентів [4, 6, 9, 11].

Досліджено наявність зв'язку між рівнем NGAL і ризиком виникнення ускладненого перебігу в дітей із COVID-19. Порівняли рівень ліпокаліну в пацієнтів із/без ускладненим перебігом. З ускладнень найчастіше траплялися респіраторні-бактеріальні пневмонії, стенозувальний ларинготрахеїт і неврологічні ускладнення. Також був один випадок гнійного туботиту. У нашій когорті дослідження критичних або тяжкохворих пацієнтів не було. У дітей основної групи рівень ліпокаліну був вищим, ніж у пацієнтів контрольної групи ((124,60 ± 27,08) і (70,3 ± 27,7) нг/мл; p = 0,03).

Ми припустили, що рівень ліпокаліну може корелювати з ризиком появи ускладненого перебігу в дітей. Шляхом визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена виявили зв'язок між збільшенням вмісту цього біомаркера та ризиком ускладненого перебігу (r_s = 0,409; p = 0,0000999).

Наступним етапом визначили оптимальне порогове значення, за яким можна спрогнозувати ризик виникнення ускладненого перебігу в дітей. Використовуючи метод побудови ROC-кривої та розрахунок Youden Index, визначили порогове значення ліпокаліну для прогнозування ризику розвитку ускладненого перебігу — 78,536 нг/мл (чутливість — 57,4 %; специфічність — 80,6 %; AUC = 0,746 (95 % ДІ 0,64—0,851); p < 0,05). Отримані результати дають підставу для висновку про користь біомаркера та його прогностичне значення в діагностиці COVID-19 у дітей.

У більшості робіт, наявних у літературі, щодо визначення рівня ліпокаліну при COVID-19 автори вивчали прогностичне значення для виникнення гострого ураження нирок та зв'язок із тяжкістю захворювання [6, 8, 9, 11]. У нашій роботі були відсутні тяжкі або летальні наслідки, а також ускладнення з боку нирок, тому проведено визначення кореляції з іншими ускладненнями, які впливали на тяжкість перебігу COVID-19 в дітей.

У роботі S. Abbas і співавт. (2023) ліпокалін досліджували як маркер тяжкості COVID-19. У дослідженні типу «випадок—контроль» визначали рівень NGAL у 120 дорослих пацієнтів, які були госпіталізовані з діагнозом COVID-19. Пацієнтів розподілили на три групи за тяжкістю перебігу (критичне захворювання, тяжке і легке/помірне) та порівнювали з групою здорових добровольців (контрольна група). Визначено порогове значення (1,215 нг/мл) для ліпокаліну, що прогнозувало тяжкий перебіг COVID-19 із чутливістю 81,7 % і специфічністю 80,2 % (AUC = 0,9; 95 % ДІ 0,852—0,949; p < 0,0001) [1]. Особливістю нашої роботи було те, що вивчали рівень ліпокаліну в пацієнтів дитячого віку та визначали прогностичне значення щодо ризику виникнення ускладненого перебігу, а не тяжкості COVID-19.

На підставі даних авторів, які вивчали ліпокалін при COVID-19 не лише для оцінки тяжкості перебігу, а й для діагностики субклінічних форм ураження нирок, а також результатів, отриманих у нашій роботі, можна стверджувати, що ліпокалін є чутливим і перспективним біомаркером. Однак його досліджень у педіатричній практиці бракує, тому подальше вивчення цього

біомаркера є важливим і актуальним для оптимізації діагностичних алгоритмів COVID-19 у дітей.

Обмеженнями нашої роботи є дослідження на базі одного клінічного центру, ретроспективний характер та одноразове визначення рівня ліпокаліну в перший день госпіталізації.

Висновки

Установлене прогностичне значення ліпокаліну щодо ризику виникнення ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей. Оптимальне порогове значення маркера для прогнозування ризику розвитку ускладненого перебігу при COVID-19 у дітей становить 78,536 нг/мл.

Джерело фінансування: робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проєкту.
Конфлікту інтересів немає.
Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — В.В. Євтушенко, І.Ю. Серякова С.О. Крамарьов; статистичне опрацювання матеріалу — І.Ю. Серякова, В.В. Євтушенко; збір та опрацювання метеріалу, написання тексту — В.В. Євтушенко, І.Ю. Серякова; редагування тексту — С.О. Крамарьов.

Список літератури

1. Abbas S, Ali H, Ali R, et al. Assessment of serum lipocalin-2 level as early predictor marker to severe COVID-19 disease. Egyptian Academic Journal of Biological Sciences C Physiology and Molecular Biology. 2023;15(1):409-27. doi: 10.21608/eajbsc.2023.299538.
2. Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. Clin Sci (Lond). 2018;132(9):909-23. Published 2018 May 8. doi: 10.1042/CS20171592.
3. Dunaeva I. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: function, specificity, role in the diagnosis of renal dysfunction in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes and obesity. Int J Endocrinol. 2023;19(5):325-30. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1294.
4. 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;58(12):1707. doi: 10.1093/CID/CIU202.
5. Lentini P, De Cal M, Clementi A, et al. Sepsis and AKI in ICU patients: the role of plasma biomarkers. Crit Care Res Pract. 2012;2012:856401. doi: 10.1155/2012/856401.
6. Pode Shakked N, de Oliveira MHS, Cheruiyot I, et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum cystatin C levels better than serum creatinine? Clin Biochem. 2022;102:1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.006.
7. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). Int J Mol Sci. 2023;24:10470. doi: 10.3390/ijms241310470.
8. 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;93(3):654-60. doi: 10.1038/s41390-022-02124-6.
9. Švitek L, Zlosa M, Grubišić B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of COVID-19 mortality in hospitalized patients. Acta Microbiologica Hellenica. 2024;69(4):224-35. doi: 10.3390/amh69040021.
10. Yoon SY, Kim JS, Jeong KH, Kim SK. Acute kidney injury: biomarker-guided diagnosis and management. Medicina. 2022;58:340. doi: 10.3390/medicina58030340.
11. Żmudka K, Gałeczka-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.

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

Prognostic Value of the Lipocalin Marker in Children with COVID-19

Objective — to study the prognostic value of the lipocalin marker for complicated COVID-19 in children.

Materials and methods. We conducted a cohort, observational, retrospective study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19 by PCR. The children were hospitalised in the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital, Kyiv, Ukraine. According to the course of the disease, patients were divided into the main and control groups. The main group included 42 patients with a complicated course of COVID-19, and the control group included 46 patients with an uncomplicated course of the disease. During a comprehensive examination of patients during the first day of hospitalisation, blood serum was collected for further examination of lipocalin levels by enzyme-linked immunosorbent assay. We used the «Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin», NGAL kit (BT-LabKit, China) with a working measurement range of 5—600 ng/ml and a sensitivity of 2.01 ng/ml. The study used statistical, analytical methods and an empirical research method. To calculate the results obtained, we used the statistical program «Statistical software EZR v. 1.54».

Results and discussion. A correlation of the biomarker lipocalin with a complicated course was found. The value of the rank correlation coefficient r = 0.409, p = 0.0000999. The optimal threshold value of the

IFABP marker for predicting the risk of developing a complicated course of COVID-19 in children is 78.536 ng/ml. The sensitivity of the test is 57.4 %, specificity is 80.6 %. AUC = 0.746 (95 % CI 0.64—0.851).

Conclusions. The predictive value of lipocalin for the risk of developing a complicated course of COVID-19 in children has been established. The optimal threshold value of the marker for predicting the risk of developing severe COVID-19 in children is 78.536 ng/ml.

Keywords: COVID-19, lipocalin, children, biomarker, complications.

Контактна інформація / *Corresponding author*

Євтушенко Віталій В'ячеславович, к. мед. н., доц. кафедри дитячих інфекційних хвороб
https://orcid.org/0000-0002-6610-8394
E-mail: evv1972@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 10.01.2025.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 21.02.2025.
Стаття опублікована / *Published* 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Євтушенко ВВ, Серякова ІЮ, Крамарьов СО. Прогностичне значення ліпокаліну як біомаркера в дітей із COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:33-38. doi: 10.30978/TB2025-3-33.
- Yevtushenko VV, Seriakova IYu, Kramarov SO. [Prognostic Value of the Lipocalin Marker in Children with COVID-19]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:33-38. http://doi.org/10.30978/TB2025-3-33. Ukrainian.