УДК 616.98:578.834.1-053.2:612.017.1
DOI 10.24144/1998-6475.2025.70.33-38

ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ РІВНЯ МОЛЕКУЛИ МІЖКЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ-1 У ДІТЕЙ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

Козак К. В. *(ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5328-4647),*
Павлишин Г. А. *(ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4106-2235)*

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль

Резюме. *Вступ.* Молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) є маркером судинного ураження, рівень якої підвищується під час запальних процесів. У дорослих пацієнтів із COVID-19 спостерігається достовірне збільшення ICAM-1, а тяжкий перебіг захворювання асоціюється з його найвищими значеннями. Однак роль ICAM-1 у патогенезі COVID-19 та мультисистемного запального синдрому (MIS-C) у дітей залишається недостатньо вивченою.

Мета дослідження: визначення особливостей рівня ICAM-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C, аналіз віково-статевих відмінностей і встановлення діагностичного порогового значення.

Матеріали та методи. У дослідження включено 200 дітей із коронавірусною хворобою (легкий перебіг – 106, середньої тяжкості – 72, тяжкий – 22) та 40 дітей із MIS-C. Рівень розчинного ICAM-1 визначали методом ELISA із застосуванням тест-системи Elabscience® Human ICAM-1/CD54 (Catalog No: E-EL-H6114).

Результати досліджень. Рівень ICAM-1 у дітей із MIS-C був достовірно вищим порівняно з групою з легким перебігом COVID-19: 3,22 (2,57; 4,33) нг/мл проти 2,45 (1,91; 2,96) нг/мл ($p<0,05$). Вік пацієнта визначав тяжкість COVID-19, тоді як для MIS-C провідним чинником був рівень ICAM-1: підвищення на 1 нг/мл збільшувало ймовірність розвитку MIS-C майже вдвічі (ВШ=1,97). Рівень ICAM-1 >2,99 нг/мл виявився діагностично значущим для MIS-C (AUC=0,735, p=0,006).

*Висновки***.** Отже, у дітей із MIS-C спостерігається значне підвищення ICAM-1, що відображає активацію ендотелію та інтенсивну запальну відповідь. Встановлене порогове значення ICAM-1 може слугувати додатковим параклінічним маркером для діагностики MIS-C.

Ключові слова: ICAM-1, COVID-19, MIS-C, діти.

Diagnostic aspects of intercellular adhesion molecule-1 levels in children with covid-19 and multisystem inflammatory syndrome

Kozak K.V., Pavlyshyn H.A.

Abstract. *Introduction.* Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a marker of vascular injury, with levels increasing during inflammatory processes. In adult patients with COVID-19, ICAM-1 is significantly elevated, with the highest levels observed in severe disease. However, the role of ICAM-1 in the pathogenesis of COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) remains insufficiently studied.

The aim of this study. was to evaluate ICAM-1 levels in children with COVID-19 and MIS-C, analyze age- and sex-related differences, and determine its diagnostic threshold.

Materials and Methods. The study included 200 children with COVID-19 (mild – 106, moderate – 72, severe – 22) and 40 children with MIS-C. Soluble ICAM-1 levels were measured using ELISA (Elabscience® Human ICAM-1/CD54, Catalog No: E-EL-H6114).

Results. ICAM-1 levels were significantly higher in children with MIS-C compared to those with mild COVID-19: 3.22 (2.57; 4.33) ng/mL versus 2.45 (1.91; 2.96) ng/mL ($p<0.05$). Age was the main factor influencing COVID-19 severity, while ICAM-1 level was the leading factor for MIS-C: an increase of 1 ng/mL nearly doubled the risk of MIS-C (OR=1.97). ICAM-1 levels >2.99 ng/mL were diagnostically significant for MIS-C (AUC=0.735, p=0.006).

Conclusions. Children with MIS-C exhibit markedly elevated ICAM-1 levels, reflecting endothelial activation and an intense inflammatory response. The established ICAM-1 threshold may serve as an additional paraclinical marker for MIS-C diagnosis.

Key words: ICAM-1, COVID-19, MIS-C, children.

Вступ

Тяжкий перебіг коронавірусної хвороби у дитячому віці трапляється доволі рідко, як і розвиток мультисистемного запального синдрому, асоційованого з SARS-CoV-2 (MIS-C); переважають легкі форми захворювання [1]. Однак, попри домінування легкого перебігу, дослідження періоду пандемії COVID-19 показали, що близько 26,4 % усіх госпіталізованих педіатричних пацієнтів потребували лікування у відділеннях інтенсивної терапії, 6,2 % – проведення штучної вентиляції легень, а 0,7 % – померли [2,3]. Наявність тяжких випадків і розвиток MIS-C створюють передумови для детального вивчення патогенетичних предикторів їх виникнення, серед яких ендотеліальна дисфункція та пов'язаний із нею ендотеліїт перебувають у фокусі клініцистів [4,2].

Одним із маркерів ураження судин є молекула міжклітинної адгезії (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1). ICAM-1 експресується як лейкоцитами, так і ендотеліальними клітинами [5]. ICAM-1 забезпечує міграцію лейкоцитів через ендотелій та їх адгезію за рахунок зв'язування з лігандами на поверхні лейкоцитів – антигеном, асоційованим із функцією лейкоцитів-1 (LFA-1), антигеном макрофагів-1 (MAC-1) та CD43, а також стабілізує міжклітинні контакти [6,5,7]. Власне, під час запалення індукується підвищене утворення ICAM-1 [5,8,9].

Дослідження дорослої популяції демонструють, що рівень ICAM-1 достовірно підвищується при COVID-19 порівняно зі здоровими, неінфікованими особами [10,11]. Водночас тяжким формам захворювання притаманні значно вищі рівні ICAM-1: при тяжкому перебігу його концентрація перевищує показники середньої тяжкості приблизно на 16 % [12]. Проте дослідження свідчать про наявність парадоксальної динаміки рівня ICAM-1 при COVID-19. На ранніх етапах вірусного інфікування експресія молекул адгезії підвищується для рекрутування імунних клітин, однак після масивної інфільтрації поверхнева експресія ICAM-1 знижується. Таке зниження пов'язане з наростаючою ендотеліальною дисфункцією, інтенсивним протеолітичним відщепленням молекул адгезії матриксними металопротеїназами та інгібувальним впливом ендотеліальних мікрочастинок. У результаті рівень розчинного ICAM-1 у плазмі значно підвищується, тоді як мембранозв'язана форма на легеневому ендотелії зменшується, що відображає глибоке ушкодження та виснаження ендотеліальних клітин при тяжкому перебігу COVID-19 [13,5].

Варто зазначити, що більшість цих патернів описані для дорослої популяції. У дітей COVID-19 має специфічні патофізіологічні особливості, тому вивчення цих механізмів та ідентифікація прогностичних маркерів дозволить сформувати патогенетично обґрунтований підхід до менеджменту та спостереження дітей, інфікованих SARS-CoV-2. У зв'язку з цим метою нашого дослідження стало визначення особливостей рівня молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1) у дітей з коронавірусною хворобою та MIS-C, аналіз віково-статевих відмінностей і встановлення його діагностичного порогового значення.

Мета дослідження

Визначити особливості рівня ICAM-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C, проаналізувати віково-статеві відмінності і встановити діагностичне порогове значення.

Матеріали та методи

У дослідження включено 200 дітей із коронавірусною хворобою та 40 дітей із мультисистемним запальним синдромом (MIS-C) віком від 1 місяця до 17 років. Всі пацієнти з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 або встановленим діагнозом MIS-C проходили стаціонарне лікування. Забір крові проводили протягом перших 24 годин після госпіталізації пацієнта та до початку терапії.

Включення дитини у дослідження було можливе тільки після отримання письмової інформованої згоди від батьків або законних опікунів. Роботу проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації (редакція 2024 року) [14] та погоджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 року).

Ступінь тяжкості COVID-19 визначали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [15]: легкий перебіг відзначено у 106 дітей, середньої тяжкості – у 72, а тяжкий перебіг – у 22. Діагноз мультисистемного запального синдрому у дітей (MIS-C) встановлювали згідно з критеріями ВООЗ [16].

Рівень розчинного ICAM-1 визначали методом ELISA із застосуванням тест-системи

Elabscience® Human ICAM-1/CD54 (Catalog No: E-EL-H6114).

Для статистичної обробки даних та створення графіків використовували GraphPad Prism 8.4.3 та Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Порівняння кількісних показників проводили за допомогою критеріїв Манна-Уітні та Краскела-Уолліса, оскільки дані не відповідали нормальному розподілу. Логістичний аналіз застосовували для виявлення прогностично значущих маркерів серед коваріант, а ROC-аналіз – для визначення порогових значень показників. Рівень статистичної значущості приймали за p<0,05.

Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

За результатами дослідження рівень ICAM-1 у дітей із MIS-C достовірно перевищував значення, отримані в групі дітей із легким перебігом коронавірусної хвороби (p<0,05) (рис. 1).

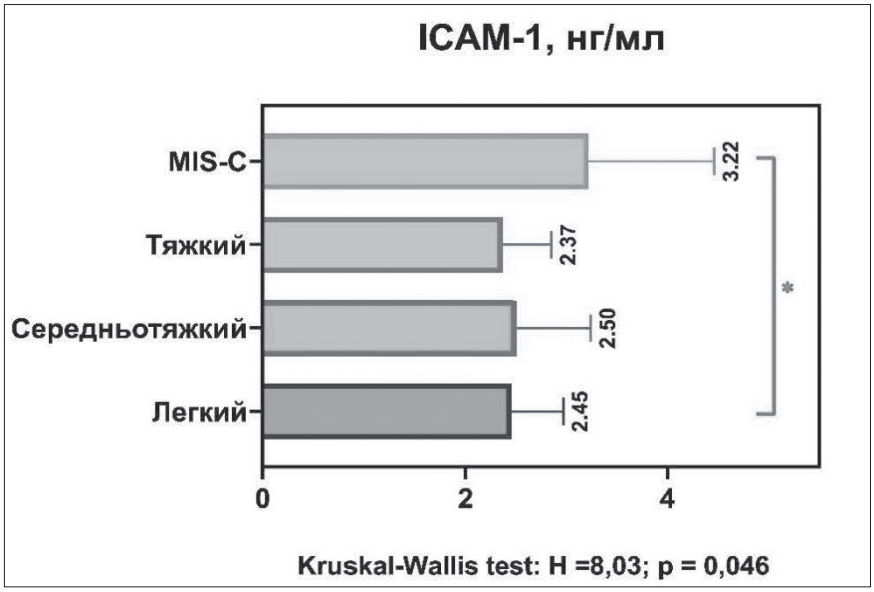

Рис. 1. Рівні ICAM-1 у дітей із коронавірусною хворобою та мультисистемним запальним синдромом.

Зважаючи на гетерогенність вибірки, проведено аналіз рівня ICAM-1 залежно від віково-статевого складу. Рівень ICAM-1 у хлопчиків достовірно не відрізнявся між групами COVID-19 та MIS-C, водночас у дівчат його значення були суттєво вищими у групі MIS-C щодо контролю (p<0,05) (табл. 1). Дані ж літературних джерел засвідчують достовірно вищі рівні ICAM-1 у хлопчиків порівняно з дівчатами, однак за умови відсутності вірусного інфікування [17,18]. Встановлені вищі рівні ICAM-1 у дівчаток із MIS-C можуть бути обумовлені дією естрадіолу, особливо в умовах пубертату. Власне естрадіол сприяє збільшенню адгезії мононуклеарнх клітин до ендотелію, особливо в умовах стимуляції фактором некрозу пухлин α, що має місце при MIS-C [19].

Вікових відмінностей у рівнях ICAM-1 у жодній із вивчених груп встановлено не було (p>0,05) (табл. 1). Водночас дані літературних джерел із вивчення розчинного ICAM-1 засвідчують вікові патерни його рівня – зниження у віці 4–17 років у здорових дітей [17,18].

Таблиця 1

Віково-статеві особливості рівня ICAM-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C

Група		**COVID-19**	**MIS-C**
Стать			
	Хлопці	2,45 (2,04; 3,06)	2,63 (2,39; 4,21)
	Дівчата	2,47 (1,76; 2,88)	3,92 (3,41; 4,32)*
p		0,319	0,257

Продовження табл. 1

Вік			
	<1 року	2,71 (2,26; 3,06)	–
	1–2 роки	2,43 (2,04; 3,42)	3,92 (2,30; 4,21)
	3–5 років	2,71 (2,01; 3,25)	2,63 (2,39; 5,39)
	6–11 років	2,44 (1,90; 2,94)	4,33 (3,00; 4,86)
	12–17 років	2,03 (1,73; 2,70)	3,02 (2,57; 3,41)
H, p		H=10,58; p=0,052	H=0,71; p=0,871

*Примітка: 1) H, p – критерій Краскела-Уолліса та рівень його статистичної достовірності; 2) * – статистично значуща різниця між групами COVID-19 та MIS-C (p<0,05).*

Зважаючи на встановлені зміни рівня ICAM-1 у дітей, інфікованих SARS-CoV-2, проведено логістичний аналіз для визначення ключових детермінант тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C. Виявлено, що при оцінці таких коваріат, як вік, стать та рівень ICAM-1, провідне значення для розвитку тяжкого перебігу COVID-19 має саме вік пацієнта (p<0,05) (табл. 2). Водночас для MIS-C домінуючу роль відігравав рівень ICAM-1: збільшення його рівня на 1 нг/мл асоціювалося майже з двократним підвищенням ймовірності розвитку MIS-C (ВШ=1,97) (p<0,05) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати логістичного аналізу сумарного впливу віку, статі та рівня ICAM-1 на ризик тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C у дітей

Залежна змінна	Предиктор	Коефіцієнт	Стандартна помилка	t	p	ВШ (95% ДІ)
Тяжкий COVID-19 (χ^2=10,91, p=0,012*)	Константа	-7,36	2,59	-2,85	0,006*	0,001 (0,001–0,108)
	Вік	1,16	0,46	2,50	0,014*	3,18 (1,27–7,98)
	Стать	-0,32	0,72	-0,45	0,654	0,72 (0,17–3,02)
	ICAM-1	0,46	0,27	1,68	0,096	1,58 (0,92–2,70)
MIS-C (χ^2=7,85, p=0,049*)	Константа	-4.40	1,63	-2,69	0,009*	0,01 (0,001–0,320)
	Вік	0,25	0,16	0,94	0,350	1,28 (0,76–2,15)
	Стать	-0,10	0,64	-0,15	0,88	0,91 (0,25–3,24)
	ICAM-1	0,68	0,27	2,47	0,016*	1,97 (1,14–3,40)

*Примітка: 1) χ^2, p – χ^2 та рівень його статичної достовірності p; 2) * – статистично достовірні результати.*

Зважаючи на прогностичне значення ICAM-1 для перебігу MIS-C, проведено визначення його порогового рівня з метою діагностики цього захворювання. Встановлено, що рівень ICAM-1, що перевищує 2,99 нг/мл, є діагностично значущим для виявлення MIS-C (AUC=0,735, p=0,006) (табл. 3, рис. 2).

Таблиця 3

ROC-аналіз показників ICAM-1 для визначення ризику мультисистемного запального синдрому у дітей (MIS-C)

Параметр	ICAM-1, нг/мл
Площа під кривою (AUC)	0,735
Стандартна помилка	0,066
95 % довірчий інтервал AUC	0,606–0,864
p	0,006*
Порогове значення	2,99
Чутливість (95% ДІ)	57,14 (32,59–78,62)
Специфічність (95% ДІ)	75,68 (64,79–84,02)
Відношення правдоподібності	2.35

*Примітка: * – статистично достовірні результати.*

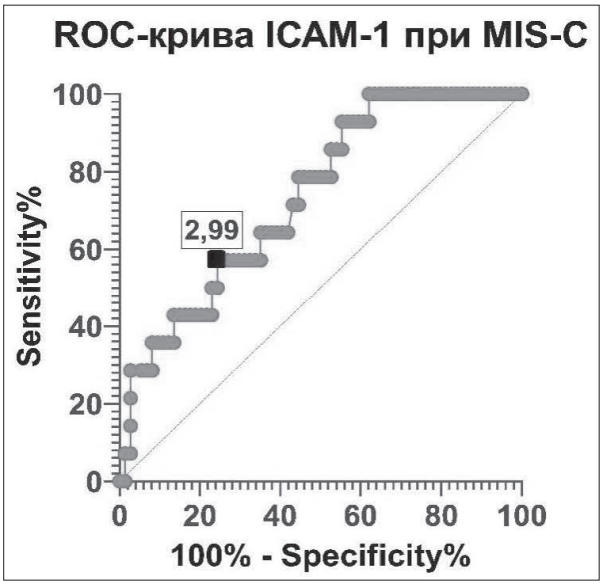

Рис. 2. ROC-крива для ICAM-1 при MIS-C.

Висновки

Дослідженням встановлено зростання рівня ICAM-1 у дітей із мультисистемним запальним синдромом, що відображає активацію ендотелію та інтенсивну запальну відповідь. Визначено діагностично значущі порогові значення ICAM-1, які можуть слугувати додатковим параклінічним маркером для діагностики MIS-C та бути використані як інструмент клінічної оцінки тяжкості стану пацієнта. Виявлені статеві відмінності – вищий рівень ICAM-1 у дівчат при MIS-C – підкреслюють різницю у профілях імунної відповіді між хлопцями та дівчатами.

Загалом отримані результати дозволяють глибше зрозуміти патофізіологічні механізми розвитку MIS-C, а також науково обґрунтовано сформувати стратегію менеджменту цієї когорти пацієнтів. Водночас слід зазначити необхідність подальших досліджень із більшою вибіркою, щоб детальніше вивчити роль ICAM-1 у патогенезі не лише MIS-C, але й тяжкого COVID-19, з урахуванням статевих відмінностей та впливу цитокінового профілю.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Shang Z, Huang L, Qin S. The underlying mechanism behind the different outcomes of COVID-19 in children and adults. Front Immunol. 2025;16.
2. Sun Y-K, Wang C, Lin P-Q, Hu L, Ye J, Gao Z-G, et al. Severe pediatric COVID-19: a review from the clinical and immunopathophysiological perspectives. World J Pediatr. 2024;20(4):307–24.

3. Delahoy MJ, Ujamaa D, Taylor CA, Cummings C, Anglin O, Holstein R, et al. Comparison of Influenza and Coronavirus Disease 2019–Associated Hospitalizations Among Children Younger Than 18 Years Old in the United States: FluSurv-NET (October–April 2017–2021) and COVID-NET (October 2020–September 2021). Clin Infect Dis. 2023;76(3):e450–9.
4. Pak AI, Shevchuk OO, Paliy SM, Sel's'kyy BP, Korda MM. Endotelial'na dysfunktsiya pry COVID-19 (ohlyad literatury).[Endothelial dysfunction in COVID-19 (literature review).] Ukr Med J. 2021;143. (Ukrainian)
5. Oley MH, Oley MC, Langi FLFG, Kepel BJ, Pajan J, Kepel REM, et al. Factors related to serum levels of intercellular adhesion molecule-1 in probable COVID-19 patients in surgical treatment: an observational study. Pan Afr Med J. 2023;46.
6. Singh V, Kaur R, Kumari P, Pasricha C, Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. Clin Chim Acta. 2023;548:117487.
7. Gaddi E, Laucella S, Balbaryski J, Cantisano C, Barboni G, Candi M, et al. Prognostic value of soluble intercellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) in HIV-infected children. Scand J Immunol. 2000;52(6):628–33.
8. Haydinger CD, Ashander LM, Tan ACR, Smith JR. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. Biology (Basel). 2023;12(5):743.
9. Xue M, Lin Z, Wen Y, Fan S, Li Y, Qu H-Q, et al. VCL/ICAM-1 pathway is associated with lung inflammatory damage in SARS-CoV-2 Omicron infection. Nat Commun. 2025;16(1):3801.
10. Albarzanji ZNM, Wahid NM, Shaker NB, Al-Bayati ZM. Relation of ICAM-1 and VCAM-1 markers in COVID-19 patients in Kirkuk province. Hum Antibodies. 2024;32(4):213–20.
11. Abd M, Abd A, Ali HA. Plasma ICAM-1 level is highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. Sapporo Med J. 2022;56(08):1–21.
12. Fabiś M, Gorzelak-Pabiś P, Satała J, Pawlos A, Fabiś J, Broncel M. The relationship between COVID-19 severity, markers of endothelial impairment and Simple Covid Risk Index. Polish Arch Intern Med. 2022;132(10):16348.
13. Won T, Wood MK, Hughes DM, Talor M V, Ma Z, Schneider J, et al. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs. eBioMedicine. 2022;75:103812.
14. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 2024;1–7. Available from: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html
15. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2023;186. Available from: http://apps.who.int/bookorders.
16. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2025 Jul 20]. Available from: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19
17. Fotis L, Giannakopoulos D, Stamogiannou L, Xatzipsalti M. Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children. Do they play a role in the progression of atherosclerosis? Hormones. 2012;11(2):140–6.
18. Chen Y, Osika W, Dangardt F, Gan L, Strandvik B, Friberg P. High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, insulin resistance and saturated fatty acids are associated with endothelial dysfunction in healthy adolescents. Atherosclerosis. 2010;211(2):638–42.
19. Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, Schnaper HW, Fauci AS, Hoffman GS. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1. J Clin Invest. 1994;93(1):17–25.
20. Ponthieux A, Herbeth B, Droesch S, Haddy N, Lambert D, Visvikis S. Biological determinants of serum ICAM-1, E-selectin, P-selectin and L-selectin levels in healthy subjects: the Stanislas study. Atherosclerosis. 2004;172(2):299–308.

Отримано 21.10.2025 р.