

**МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПРОГНОЗ
РАННЕГО КЛИНИЧЕСКОГО УХУДШЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ**

Бердиева Нигина Нематуллаевна, ассистент

Кафедра педиатрии № 2

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация. Гетерогенность клинического течения тяжелой пневмонии у детей и ограниченность ранней стратификации риска требуют поиска новых биологических прогностических показателей. Цель исследования — научно обосновать потенциальную роль маркеров эндотелиальной дисфункции (Ang-1, Ang-2, sFlt-1, sVCAM-1, sICAM-1, ET-1) в прогнозировании клинической тяжести и клинического ухудшения в течение 24–48 часов у детей с тяжелой пневмонией в условиях Самарканда. В качестве основного источника доказательств использована проспективная когорта Уганды (McDonald и соавт., PLoS Medicine, 2022), включавшая 805 детей в возрасте 2–59 месяцев. В группе тяжелой пневмонии AUROC для 48-часовой летальности составила: IL-8 — 0,780; sFlt-1 — 0,775; Ang-2 — 0,763; IL-6 — 0,734; sICAM-1 — 0,593; sVCAM-1 — 0,590. Результаты показывают, что прогностическая сила эндотелиальных биомаркеров неодинакова, а Ang-2 и sFlt-1 заслуживают особого внимания. В планируемом исследовании в пульмонологическом отделении детской многопрофильной клиники Самарканда интегративный подход, объединяющий клиническую оценку, воспалительные и эндотелиальные биомаркеры, представляется перспективным для ранней стратификации риска.

Ключевые слова: дети, тяжелая пневмония, эндотелиальная дисфункция, Ang-2, sFlt-1, раннее клиническое ухудшение, прогноз.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS AND EARLY CLINICAL DETERIORATION PROGNOSIS IN SEVERE PNEUMONIA IN CHILDREN

Berdiyeva Nigina Nematullayevna, Assistant

Department of Pediatrics No. 2

Samarkand State Medical University

Abstract. The heterogeneity of the clinical course of severe pneumonia in children and the limited early risk stratification require the search for new biological prognostic markers. The aim of the study was to substantiate the potential role of endothelial dysfunction markers (Ang-1, Ang-2, sFlt-1, sVCAM-1, sICAM-1, ET-1) in predicting clinical severity and 24–48 hour clinical deterioration in children with severe pneumonia in Samarkand settings. The main evidence source was the Uganda prospective cohort (McDonald et al., PLoS Medicine, 2022) comprising 805 children aged 2–59 months. In the severe pneumonia group, the 48-hour mortality AUROC was 0.780 for IL-8; 0.775 for sFlt-1; 0.763 for Ang-2; 0.734 for IL-6; 0.593 for sICAM-1; and 0.590 for sVCAM-1. The results indicate that endothelial biomarkers do not have equal prognostic power and that Ang-2 and sFlt-1 deserve special attention in the biomarker panel. An integrated approach combining clinical assessment, inflammatory biomarkers and endothelial biomarkers is promising for early risk stratification in the planned study at the pediatric multidisciplinary clinic in Samarkand.

Keywords: children, severe pneumonia, endothelial dysfunction, Ang-2, sFlt-1, early clinical deterioration, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Пневмония в детском возрасте, особенно в первые пять лет жизни, остается важной клинической и социальной проблемой. При развитии тяжелой пневмонии клиническое состояние ребенка в короткий срок может ухудшаться с такими осложнениями, как гипоксемия, респираторный дистресс, возрастающая потребность в респираторной поддержке и острый

респираторный дистресс-синдром (PARDS). Поэтому в клинической практике важно не только определить текущую тяжесть, но и как можно раньше выявить детей с высоким риском клинического ухудшения в последующие 24–48 часов.

Традиционная стратификация риска опирается на частоту дыхания, SpO_2 , клинический респираторный дистресс и другие физиологические показатели. Однако эти признаки часто проявляются после усиления физиологического выражения заболевания. Поэтому выявление субклинического воспаления и эндотелиальных изменений может быть перспективным компонентом подхода раннего предупреждения.

Эндотелий регулирует сосудистый тонус, сосудистую проницаемость, взаимодействие лейкоцитов с эндотелием, гемостаз и микроциркуляцию. При тяжелой инфекции и выраженном воспалении развивается эндотелиальная активация, которая может приводить к нарушению барьера, сосудистой утечке и ухудшению перфузии тканей. Повреждение эндотелия в этом смысле является одним из механизмов, связывающих локальное легочное воспаление при пневмонии с системным сосудистым ответом.

Представленная основная проспективная когорта клинически проверила именно эту концепцию: из 805 детей в возрасте 2–59 месяцев 616 соответствовали критериям тяжелой пневмонии, а биомаркеры измерялись при поступлении в стационар. Авторы взяли 48-часовую летальность в качестве основной конечной точки. В концепции же данной статьи летальность не рассматривается как конечная точка; основная практическая цель — предсказать клиническое ухудшение состояния ребенка. Таким образом, имеющиеся доказательства дают биологическое и методологическое обоснование для нового исследовательского вопроса, планируемого в Самарканде.

Цель исследования — научно обосновать связь маркеров эндотелиальной дисфункции с клинической тяжестью при тяжелой пневмонии у детей, их

взаимодействие с воспалительными биомаркерами и потенциальную ценность для прогнозирования раннего клинического ухудшения, а также сформировать методологическую основу для будущего клинического исследования в пульмонологическом отделении детской многопрофильной клиники Самарканда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статья подготовлена в форме аналитического обзора и научной основы будущего клинического исследования, планируемого в Самарканде. В качестве основного клинического доказательства использован вторичный анализ проспективной когорты McDonald и соавторов, опубликованный в журнале *PLoS Medicine* в 2022 году. Исследование проводилось в Jinja Regional Hospital (Уганда) в 2012–2013 годах и охватывало детей в возрасте 2–59 месяцев.

Показатели, взятые из этого источника, выделены как результаты оригинального источника. Поскольку индивидуальные данные пациентов для будущего исследования в пульмонологическом отделении детской многопрофильной клиники Самарканда еще не представлены, в данной статье вместо них не использовались искусственные цифры.

В исходном исследовании в качестве маркеров эндотелиальной активации были выбраны sVCAM-1, sICAM-1, Ang-1, Ang-2 и sFlt-1. В иммуно/воспалительной панели оценивались IL-6, IL-8, CXCL-10/IP-10, CHI3L1, sTNFR1, sTREM-1, PCT и CRP. Биомаркеры определяли в EDTA-плазме, в образце, взятом при поступлении в стационар, и хранили при –80 °C.

В рамках нашей темы дополнительно рассматривается эндотелин-1 как маркер, отражающий вазомоторный компонент эндотелиальной дисфункции. Таким образом, панель охватывает взаимодополняющие пути, такие как эндотелиальная дестабилизация, ангиогенная дисрегуляция, адгезия лейкоцитов и вазомоторная дисфункция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основном исходном исследовании среди 616 детей с тяжелой пневмонией все биомаркеры сравнивались в едином клиническом контексте для прогнозирования 48-часовой летальности. Наибольшая индивидуальная AUROC была у sTREM-1 — 0,870; IL-8 — 0,780; sFlt-1 — 0,775; Ang-2 — 0,763 и IL-6 — 0,734. Значения AUROC sICAM-1 и sVCAM-1 в группе тяжелой пневмонии составили соответственно 0,593 и 0,590.

Эти результаты позволяют сделать несколько важных выводов. Во-первых, прогностическая сила маркеров, биологически классифицируемых как «эндотелиальные», неодинакова. Во-вторых, Ang-2 и sFlt-1 дали значимый сигнал среди эндотелиальных путей при тяжелой пневмонии. В-третьих, хотя индивидуальные показатели AUROC sICAM-1 и sVCAM-1 низкие, эти маркеры остаются биологически значимыми как адгезионный компонент эндотелиальной активации.

В исходном исследовании sTREM-1 показал значительно более сильную дискриминацию по сравнению с клиническими маркерами и CRP/PCT: в группе тяжелой пневмонии AUROC sTREM-1 составила около 0,870, SpO₂ — 0,673, частота дыхания — 0,594, PCT — 0,632 и CRP — 0,552.

Примечание. Низкое значение AUROC Ang-1 (0,338) может объясняться его защитной функцией: уровень Ang-1, обеспечивающего эндотелиальную стабилизацию, при тяжелом заболевании относительно снижается, поэтому его индивидуальная дискриминация выглядит низкой. Поэтому интерпретировать Ang-1 не отдельно, а в виде соотношения Ang-2/Ang-1 биологически более обоснованно.

Однако научный вопрос в нашей теме — не только прогнозирование летальности. Поэтому результаты исходного исследования нельзя напрямую переносить на 24–48-часовое клиническое ухудшение. Именно это различие создает особую научную ценность для небольшой клинической когорты, планируемой в Самарканде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция при тяжелой пневмонии — многоэтапный процесс, который нельзя объяснить только «повышением эндотелиальных маркеров». Ang-2 может в разной степени отражать дестабилизацию эндотелиального барьера, sFlt-1 — изменение ангиогенного сигнала, sICAM-1/sVCAM-1 — адгезию лейкоцитов к эндотелию, а ET-1 — вазомоторный ответ. Поэтому интерпретировать маркеры как простую лабораторную панель без учета их биологической функции ограничено.

В данных McDonald и соавторов sFlt-1 и Ang-2 показали относительно высокую прогностическую дискриминацию в группе тяжелой пневмонии. Однако значения AUROC sICAM-1 и sVCAM-1 были ниже. Этот результат показывает, что эндотелиальная дисфункция может характеризоваться не одним биомаркером, а комбинацией различных биологических путей.

Еще один важный аспект — различие между клинической оценкой и биомаркерами. В исходном исследовании sTREM-1 показал лучшую дискриминацию летальности, чем SpO₂, частота дыхания, лактат, PCT и CRP. Это не означает, что биомаркеры должны заменять клинические показатели; напротив, они могут давать дополнительную биологическую информацию к клинической оценке.

Основное преимущество мультимаркерной модели для тяжелой пневмонии у детей — объединение различных слоев тяжести заболевания. Клинический блок отражает текущее физиологическое состояние ребенка, воспалительный блок — иммунный ответ, а эндотелиальный блок — сосудистое повреждение и микроциркуляторный компонент.

В то же время в небольшой когорте, планируемой в Самарканде, статистическая модель не должна быть чрезмерно сложной. Включение всех 11–12 биомаркеров одновременно в регрессионную модель у 56 пациентов может привести к высокой дисперсии и переобучению. Поэтому сначала целесообразно выбрать биологически обоснованные маркеры-кандидаты,

например Ang-2 и sFlt-1, а также один или два воспалительных маркера, и проверить их интеграцию с клиническими переменными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция при тяжелой пневмонии у детей представляет собой комплексный процесс, тесно связанный с воспалительным ответом, повреждением сосудистого барьера, привлечением лейкоцитов, ангиогенной дисрегуляцией и вазомоторными изменениями. Имеющиеся проспективные педиатрические данные показывают, что такие эндотелиальные биомаркеры, как Ang-2 и sFlt-1, могут давать клинически значимый прогностический сигнал. В то же время индивидуальная прогностическая дискриминация таких маркеров, как sICAM-1 и sVCAM-1, в некоторых когортах была низкой.

Поэтому перспективная модель раннего прогнозирования при тяжелой пневмонии должна объединять клиническую оценку, воспалительные биомаркеры и эндотелиальные биомаркеры. На следующем этапе определение независимой и комбинированной ценности биомаркеров при поступлении для прогнозирования 24–48-часового клинического ухудшения в реальной клинической когорте $n \leq 56$ в пульмонологическом отделении детской многопрофильной клиники Самарканда является логическим продолжением этого научного направления.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. McDonald CR, Leligdowicz A, Conroy AL, Weckman AM, Richard-Greenblatt M, Ngai M, et al. Immune and endothelial activation markers and risk stratification of childhood pneumonia in Uganda: a secondary analysis of a prospective cohort study. PLoS Med. 2022;19(7):e1004057. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004057.
2. Fernandes CD, et al. Host inflammatory biomarkers of disease severity in pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-

- analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz520. DOI: 10.1093/ofid/ofz520.
3. Florin TA, Ambroggio L, Brokamp C, Zhang Y, Rattan M, Crotty EJ, et al. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20193728. DOI: 10.1542/peds.2019-3728.
 4. Zhang R, Rai U, Bte Mohamed Ibrahim N, et al. Dysregulation of angiopoietin-Tie-2 axis in Ugandan children hospitalized with pneumonia. *Cytokine.* 2020;133:155175. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155175.
 5. Turner C, et al. Performance of host-response biomarkers to risk-stratify children with pneumonia in Bhutan. *J Infect.* 2022;85(6):634-643. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.10.010.
 6. Balanza N, Erice C, Ngai M, et al. Prognostic accuracy of biomarkers of immune and endothelial activation in Mozambican children hospitalized with pneumonia. *PLOS Glob Public Health.* 2023;3(2):e0001553. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001553.
 7. Yehya N, Smith LS, Thomas NJ, et al. Definition, incidence, and epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome: PALICC-2. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(12 Suppl 2):S87-S98. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003161.