

УДК: 616.98:578.834.1-036:616.921.8-085.373.3]-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.7

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРОТИ КАШЛЮКУ

Г. А. Павлишин, О. І. Панченко, К. В. Козак

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
(м. Тернопіль, Україна)

Резюме

Коронавірусна хвороба залишається однією з найважчих у світі. Відсоток важких і летальних випадків серед дітей нижчий, ніж у дорослих. Триває пошук біомаркерів, які вказують на тяжкість перебігу захворювання. Є дані про наявність гетерологічного імунітету між збудником коронавірусної інфекції та деякими іншими інфекційними агентами. І *Bordetella pertussis*, і *SARS-CoV-2* призводять до ураження дихальної системи. Слід зазначити, що інкубаційний період і механізм передачі подібні для цих двох мікроорганізмів. У дитячому віці проводять щеплення проти кашлюку.

Мета дослідження: з'ясувати особливості перебігу COVID-19 у дітей залежно від стану поствакцинального імунітету проти кашлюкового токсину, оцінюючи у них рівень гуморального імунітету проти кашлюка.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 92 дитини віком від 6 до 17 років, з них 30 дітей без ознак захворювання становили контрольну групу, 62 дитини були з проявами лабораторно підтвердженого COVID-19. Оцінювався клінічний перебіг захворювання та деякі лабораторні показники (С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість лейкоцитів, Д-димер), а також рівень вільного кортизолу слини та вітаміну Д. За важкістю перебігу захворювання сформовано 3 групи: перша – 20 дітей з легким перебігом COVID-19, друга група – 33 пацієнтів з середньо-тяжким перебігом захворювання, третя – 9 із важким перебігом.

Усім дітям проведено визначення рівня імуноглобуліну G (Ig G) проти кашлюкового токсину методом імуноферментного аналізу (VIROTECH B. pertussis PT Ig G ELISA, Russelsheim, Germany). Результат оцінювався як *negative* (відсутнє підвищення титру специфічних антитіл класу G до кашлюкового токсину), *borderline* (наявне підвищення титру імуноглобулінів G до кашлюкового токсину), *positive* (дуже високий титр антитіл G до кашлюкового токсину).

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програми «Stat Plus» (критерій Шаніро-Вілка, $Mean \pm SD$ при правильному розподілі ознак; медіана, верхній та нижній квартилі при неправильному розподілі, критерій χ^2 , критерій Мана-Уїтні, точний критерій Фішера).

Під час проведення роботи дотримані правила безпеки пацієнтів та етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000 р.). Комісія з біоетики надала дозвіл на проведення цього дослідження (протокол No 61 від 13.11.2020). Батьки (законні представники) пацієнтів надали письмову згоду на проведення даного дослідження.

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Комплексний підхід до контролю симптомів, віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (державна реєстрація № 0118U000361).

Результати дослідження. Середній вік пацієнтів становив $11,57 \pm 3,82$ роки. Середній вік пацієнтів контрольної групи був $11,57 \pm 3,27$ [95 % CI 10,18; 12,95], першої групи (діти з легким перебігом захворювання) – $12,00 \pm 3,92$ [95 % CI 10,31; 13,69], другої групи (середньоважкий перебіг захворювання) – $11,55 \pm 4,05$ [95 % CI 10,19; 12,91], третьої групи (пацієнти з важким перебігом) – $9,67 \pm 4,39$ [95 % CI 7,14; 12,19] років ($p=0,490$). Не було достовірної відмінності між статевим ($\chi^2=4,97$, $p=0,174$) складом у групах даного дослідження.

Рівень гуморального імунітету проти токсину кашлюка достовірно відрізнявся у групах порівняння. У контрольній групі (діти без ознак захворювання) у 75,86 % випадків був *borderline and positive* результат на наявність специфічних імуноглобулінів G до правцевого токсину, тоді як у дітей з проявами COVID-19 лише у 41,51 % ($p=0,005$). При порівнянні трьох груп пацієнтів з COVID-19 у першій групі (діти з легким перебігом інфекції) *positive and borderline* результат на наявність специфічних імуноглобулінів G до правцевого токсину був у 66,67 %, у другій групі (діти із середньоважким перебігом захворювання) – у 33,33 % пацієнтів, у третій групі (важкий перебіг хвороби) – 12,5 % ($\chi^2=16,91$, $p<0,001$). У дітей з негативним результатом на наявність імуноглобулінів G проти токсину кашлюка достовірно відмічаються вищі показники кількості лейкоцитів (в 1,3 рази), ШОЕ (в 2,4 рази), Д-димеру (в 3,4 рази) та СРБ (в 1,5 рази) порівняно із пацієнтами *positive and borderline* рівнем цих антитіл. У дітей з відсутністю специфічних антитіл G до кашлюкового токсину достовірно в 6,25 разів відмічається збільшення показника вільного кортизолу слини ($p<0,001$) та у 2 рази зменшення рівня вітаміну Д ($p<0,001$).

Висновки. У групі дітей з проявами COVID-19 спостерігався достовірно більший відсоток негативного результату тесту на наявність IgG проти токсину кашлюка порівняно з контрольною групою, що вказує на нижчий рівень гуморального імунітету проти кашлюка у даної групи пацієнтів. У дітей з легким перебігом захворювання відмічався достовірно більший відсоток позитивного результату тесту на наявність IgG проти токсину кашлюка, що свідчить про вищий рівень гуморального імунітету проти даного збудника, порівняно з групами дітей із середньоважким та важким перебігом захворювання. На фоні відсутності специфічних імуноглобулінів G до кашлюкового токсину відмічається зростання рівня прозапальних маркерів (кількості лейкоцитів, ШОЕ, СРБ) та Д-димеру, що свідчить про більш важкий перебіг захворювання, викликаного COVID-19. У пацієнтів дитячого віку з негативним результатом на наявність антитіл спостерігається підвищений рівень кортизолу, як маркера стресу, та зменшення рівня вітаміну Д. Обидві біологічно активні речовини беруть участь в імунній відповіді на інфекційні агенти та можуть виступати додатковими неспецифічними маркерами важкості COVID-19. Тобто на фоні нижчого рівня гуморального імунітету проти кашлюка спостерігається зростання важкості захворювання, спричиненого COVID-19.

Ключові слова: діти; COVID-19; кашлюк; гуморальний імунітет.

Вступ

Коронавірусна хвороба-2019 залишається однією з найважчих хвороб людства з високим відсотком ускладнень і смертності. Педіатрична популяція має нижчий відсоток ускладнень та смертності порівняно з дорослими [1, 2]. Деякі мікроорганізми мають перехресний імунітет до коронавірусів. Такі дані з'являються і для *Bordetella pertussis* – збудника кашлюку, який був грізним захворюванням в дитячому віці до появи специфічної вакцинопрофілактики. Збудник кашлюку, як і коронавірус, переважно вражає дихальні шляхи. Загальними епідеміологічними ознаками є тривалість інкубаційного періоду, шлях передачі збудників, можливість безсимптомного носійства. У світовій літературі є відомості про легший перебіг грипу, респіраторно-синцитіальної інфекції, пов'язаної зі сформованим поствакцинальним імунітетом проти кашлюку [3, 4]. Щеплення від кашлюку робляться переважно в дитячому віці, а тому вивчення перебігу COVID-19 в залежності від стану гуморального імунітету проти кашлюку може мати велике значення для прогнозу перебігу захворювання, викликаного COVID-19, і ризику його повторних спалахів.

Метою нашого дослідження було з'ясувати особливості перебігу COVID-19 у дітей залежно від стану поствакцинального імунітету проти кашлюкового токсину, оцінюючи у них рівень гуморального імунітету проти кашлюка.

Матеріал та методи дослідження. Під час проведення роботи дотримані правила безпеки пацієнтів та етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000 р.). Комісія з біоетики надала дозвіл на проведення цього дослідження (протокол № 61 від 13.11.2020). Батьки (законні представники) пацієнтів надали письмову згоду на проведення даного дослідження.

Обстежено 92 дитини віком від 6 до 17 років, з них 30 дітей без ознак захворювання становили контрольну групу, 62 дитини були з проявами лабораторно підтвердженого COVID-19. Оцінювався клінічний перебіг захворювання та деякі лабораторні показники (СРБ, ШОЕ, рівень лейкоцитів), рівень вільного кортизолу слини та вітаміну Д.

Критеріями легкого перебігу були субфебрильна температура, діарейний синдром без ознак ексикозу,

катаральний синдром без ураження нижніх дихальних шляхів, зміни смаку або нюху. Помірними критеріями перебігу були гіпертермія вище субфебрильної, прояви ексикозу та ознаки пневмонії без порушення сатурації. Пацієнти з важким перебігом хвороби лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, мали ознаки тяжкої дихальної недостатності, потребували додаткової подачі кисню, жоден пацієнт не помер.

Проведено якісне визначення рівня імуноглобулінів G проти кашлюкового токсину методом імуноферментного аналізу (VIROTECH B. pertussis PT Ig G ELISA, м. Рассельсхайм, Німеччина). Згідно даної методики, результат оцінюється як negative (відсутнє підвищення титру специфічних антитіл класу G до кашлюкового токсину), сумнівний borderline (наявне підвищення титру імуноглобулінів G до кашлюкового токсину), positive (дуже високий титр антитіл G до кашлюкового токсину). Дана методика базується на визначенні індексу антитіл [5, 6].

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми «Stat Plus» [7,8](тести Шапіро-Уїлка, середне±стандартне відхилення у разі правильного розподілу ознаки, медіана, верхній та нижній квартилі у разі неправильного розподілу, тест χ^2 , тест Манна-Уїтні, критерій Фішера).

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Комплексний підхід до контролю симптомів, віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (державна реєстрація № 0118U000361).

Результати дослідження та їх обговорення.

Середній вік пацієнтів становив $11,57 \pm 3,82$ роки. Середній вік пацієнтів контрольної групи був $11,57 \pm 3,27$ [95 % CI 10,18;12,95], першої групи (діти з легким перебігом захворювання) – $12 \pm 3,92$ [95 % CI 10,31;13,69], другої групи (середньоважкий перебіг захворювання) – $11,55 \pm 4,05$ [95 % CI 10,19;12,91], третьої групи (пацієнти з важким перебігом) – $9,67 \pm 4,39$ [95 % CI 7,14;12,19] років ($p=0,490$). Не було достовірної відмінності між статевим ($\chi^2=4,97$, $p=0,174$) складом у групах даного дослідження.

Стан гуморального імунітету проти токсину кашлюка у пацієнтів контрольної групи та у дітей з проявами SARS-CoV-2-інфекції відображено у таблиці 1.

Таблиця 1

Наявність імуноглобулінів класу G проти токсину кашлюка у дітей контрольної групи та у пацієнтів з проявами SARS-CoV-2-інфекції

Наявність імуноглобулінів G до токсину кашлюка	Контрольна група, n=30	Діти з проявами SARS-CoV-2-інфекції, n=62	P=0,005*
Negative result	24,14 %	58,49 %	*-статистично достовірною відмінністю
Borderline and positive result	75,86 %	41,51 %	

У контрольній групі positive and borderline результати на антитіла до кашлюкового токсину в 1,8 рази більші порівняно з групою дітей з проявами COVID-19.

Стан гуморального імунітету проти токсину кашлюка у пацієнтів з різним перебігом COVID-19 відображено у таблиці 2.

Таблиця 2

Наявність імуноглобулінів класу G проти токсину кашлюка у дітей з проявами COVID-19

Наявність імуноглобулінів G до токсину правця	Перша група (легкий перебіг COVID-19), n=20	Друга група (середньоважкий перебіг COVID-19), n=33	Третя група (важкий перебіг COVID-19), n=9	$\chi^2=16,91$ $p \leq 0,001^*$
Negative result	33,33 %	66,67 %	87,50 %	
Borderline and positive result	66,67 %	33,33 %	12,50 %	* – статистично достовірна відмінність

На фоні зростання важкості захворювання відбувається зменшення кількості дітей з наявністю специфічних протикашлюкових імуноглобулінів G.

Співвідношення кількості лейкоцитів, ШОЕ Д-димеру, СРБ на фоні наявності (відсутності) специфічних імуноглобулінів G проти токсину кашлюка показано у таблиці 3.

Таблиця 3

Співвідношення кількості лейкоцитів, ШОЕ та Д-димеру, СРБ на фоні наявності (відсутності) специфічних імуноглобулінів G проти токсину кашлюка

Наявність імуноглобулінів G до кашлюкового токсину	Кількість лейкоцитів, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	Д-димер, нг/мл	СРБ, мг/л
Negative result	7,80 [4,65; 12,67]	12,00 [4,00; 17,00]	259,00 [103,70; 444,55]	5,20 [3,00; 13,97]
Borderline and positive result	5,80 [4,60; 7,40]	5,00 [3,00; 7,50]	76,00 [45,30; 98,00]	3,40 [2,60; 4,30]
	$p=0,008^*$	$p<0,001^*$	$p<0,001^*$	$p=0,004^*$

Note: * – статистично достовірна відмінність

У дітей з негативним результатом на наявність специфічних імуноглобулінів G проти токсину кашлюка достовірно відмічаються вищі показники кількості лейкоцитів (в 1,3 рази), ШОЕ (в 2,4 рази) та Д-димеру (в 3,4 рази) та СРБ (в 1,5 рази) порівняно із пацієнтами з borderline and positive результатом, що свідчить про важчий перебіг даного захворювання.

У дітей з важчим перебігом захворювання визначаються підвищений рівень кортизолу [9-16] та нижчий рівень вітаміну Д [17-18].

Середні рівні вільного кортизолу слини та вітаміну Д у дітей з різним результатом на наявність специфічних антитіл класу G до кашлюкового токсину показано у таблиці 4.

Таблиця 4

Середні рівні вільного кортизолу слини та вітаміну Д у дітей з різним результатом на наявність специфічних антитіл класу G до кашлюкового токсину

	Negative result	Borderline and positive result	
Free salivary cortisol, mcg/dl	1,00 [0,70; 1,05]	0,16 [0,11; 0,35]	$p<0,001^*$
25-OH vitamin D, ng/ml	13,59 [11,00; 17,42]	27,49 [22,05; 31,59]	$p<0,001^*$

Note: * – статистично достовірна відмінність

У дітей з відсутністю специфічних антитіл G до кашлюкового токсину достовірно в 6,25 разів відмічається збільшення показника вільного кортизолу слини та у 2 рази зменшення рівня вітаміну Д.

Згідно даних статистики та наукових даних, кількість важких та летальних форм у дітей, які страждали від COVID-19, є значно меншою, ніж у дорослих [19]. Є також дані про те, що деякі вакцини, які отримують діти, можуть мати перехресний захисний ефект і проти збудника коронавірусної хвороби [8, 20]. У світі існує термін «гетерологічні неспецифічні ефекти вакцин» (іншими словами «off-target effects») – це їхній вплив на імунну відповідь організму, який відрізняється від їхнього прямого призначення. В 2015 році у Аннесу (Франція) відбулась конференція «Off-target effects of vaccination». Росте кількість доказів, що вакцини можуть впливати

на перебіг інших захворювань, окрім тих, проти яких вони були розроблені [21]. Такі дані є щодо вакцин БЦЖ, кору, епідпаротиту, краснухи, дифтерії та правця [22]. Діти більш захищені від COVID-19 в тих країнах, де є більшим відсотком охоплення вакцинацією проти так званих дитячих інфекцій [23]. Повністю пояснити цей феномен наукова світова спільнота ще не може. Деякі пептиди ацелюлярної вакцини кашлюка є схожі з пептидами SARS-CoV-2, тобто є можливість одночасного вироблення перехресної імунної відповіді проти цих двох інфекцій [24, 25]. Ще одне дослідження [26] продемонструвало легший перебіг SARS-CoV-2 -інфекції у мишей, вакцинованих вакциною проти кашлюка. Також є дані про активність даної вакцини проти аденовірусу та герпес-вірусів у мишей [22-24]. Ці попередні висновки подають багато надій для майбутніх досліджень в плані

ліквідації масштабних спалахів COVID-19 та прогнозування перебігу даного захворювання.

Вивчення можливої захисної ролі антитоксичного імунітету проти кашлюка може відбуватися в декілька етапів: перший етап – вивчення епідеміологічних даних (збір інформації про попередні вакцинації проти кашлюка, порівняння захворюваності на COVID-19 в країнах з різним рівнем неспецифічної вакцинації); другим етапом є визначення рівня специфічних імуноглобулінів G проти кашлюка у пацієнтів з різним перебігом коронавірусної хвороби, що і відбувалося у нашому дослідженні; на наступних етапах проводяться молекулярні та клітинні дослідження [27, 28], перевірка перехресної реактивності між антитілами та Т-клітинами, які індуюються SARS-CoV-2 та кашлюком, експерименти *in vivo* на тваринах, яким спочатку формують імунітет проти кашлюка шляхом специфічної вакцинації з наступним зараженням SARS-CoV-2-інфекцією та дослідженням її перебігу, клінічні дослідження (на даний час проводяться незалежні клінічні дослідження, які оцінюють перебіг COVID-19 у вакцинованих та невакцинованих проти кашлюка медичних працівників [29]).

Низький рівень вітаміну D та підвищений рівень кортизолу також відмічаються при важчому перебігу COVID-19 [30, 31] і можуть служити додатковими неспецифічними прогностичними біомаркерами важкості перебігу даного захворювання.

Література:

1. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-95. doi: 10.1111/apa.15270
2. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1082-3. doi: 10.1111/apa.15271
3. Cauchi S, Loch C. Non-specific Effects of Live Attenuated Pertussis Vaccine Against Heterologous Infectious and Inflammatory Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 30];9:2872. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02872/full> doi: 10.3389/fimmu.2018.02872
4. Seo SU, Seong BL. Prospects on Repurposing a Live Attenuated Vaccine for the Control of Unrelated Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 30];13:877845. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.877845/full> doi: 10.3389/fimmu.2022.877845
5. Chen Z, Liu X, Zhang Y, Peng X, Zhang N, Chen N, et al. Evaluation of serum anti-pertussis toxin IgA antibodies for the diagnosis of *Bordetella pertussis* infection in young children. *J Infect Public Health.* 2023;16(8):1167-73. doi: 10.1016/j.jiph.2023.05.028
6. VIROTECH. EC115.00 *Bordetella pertussis* IgG/IgA ELISA. Instruction for use [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 30]. Available from: http://www.virotechdiagnostics.com/uploads/tx_multishop/images/cmsfiles/59d5db13096c7.pdf
7. Pavlyshyn HA, Panchenko OI. The laboratory changes in the children with COVID-19. *Journal of hepato-gastroenterology research. Special Issue.* 2022;2:94-6. doi: 10.5281/zenodo.7311094
8. Панченко ОІ, Павлишин ГА. Особливості перебігу COVID-19 у дітей залежно від гуморального імунітету проти правця. *Інфекційні хвороби.* 2023;1:12-7. doi: 10.11603/1681-2727.2023.1.13920
9. Fayyad D, Kelts JL, Nielson TH, Epelle IL, Monear NC, Strawn MTG, et al. COVID-19: A Systematic Review of the Transmissibility, Pathogenesis, Entry Factors, and Signature Immune Response. *BioChem.* 2022;2(2):115-44. doi: 10.3390/biochem2020009
10. Yavropoulou MP, Filippa MG, Mantzou A, Ntziora F, Mylona M, Tektonidou MG, et al. Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine-immune adaptations. *Endocrine.* 2022;75(2):317-27. doi: 10.1007/s12020-021-02968-8
11. Erturk SB, Tukenmez TE, Ilgin C, Korten V, Odabasi Z. Prognostic values of baseline cortisol levels and neutrophil to lymphocyte ratio in COVID-19. *J Med Biochem.* 2023;42(3):437-43. doi: 10.5937/jomb0-38533
12. Ahmadi I, Estabraghnia Babaki H, Maleki M, Jarineshin H, Kaffashian MR, Hassaniazad M, et al. Changes in Physiological Levels of Cortisol and Adrenocorticotrophic Hormone upon Hospitalization Can Predict SARS-CoV-2 Mortality: A Cohort Study. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 30];2022:4280691. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/ije/2022/4280691.pdf> doi: 10.1155/2022/4280691
13. Athanasiou N, Diamantopoulos A, Keskinidou C, Katsaounou P, Angelousi A, Jahaj E, et al. Adrenal function in relation to cytokines and outcome in non-critically ill patients with COVID-19. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2023[cited 2023 Oct 30]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-023-02189-y> doi: 10.1007/s40618-023-02189-y
14. Rezai M, Fullwood C, Hird B, Chawla M, Tetlow L, Banerjee I, et al. Cortisol Levels During Acute Illnesses in Children and Adolescents. A Systematic Review. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 30];5(6): e2217812. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2793433> doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.17812

Висновки.

1. Кількість дітей з наявністю специфічних антитіл до токсину кашлюка була вдвічі вищою у контрольній групі порівняно з групою дітей, інфікованих COVID-19.

2. У дітей з різним перебігом коронавірусної хвороби на фоні зростання її важкості відмічається збільшення відсотку серонегативних щодо токсину кашлюка дітей. Тобто діти з відсутністю специфічних протикашлюкових імуноглобулінів G мають важчий перебіг COVID-19.

3. На фоні відсутності специфічних імуноглобулінів G до кашлюкового токсину відмічається зростання рівня прозапальних маркерів (кількості лейкоцитів, ШОЕ, СРБ) та D-димеру, що також свідчить про більш важкий перебіг [7] захворювання, викликаного COVID-19.

4. При відсутності антитіл щодо кашлюкового токсину у пацієнтів дитячого віку спостерігається підвищений рівень кортизолу як маркера стресу та зменшення рівня вітаміну D. Обидві біологічно активні речовини беруть участь в імунній відповіді на інфекційні агенти та можуть виступати додатковими неспецифічними маркерами важкості COVID-19.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

15. Khalil MM, Maher MM, Abd Al-Kader MA. The association between the serum total cortisol as an adrenal response biomarker and severe community-acquired pneumonia. *Egypt J Bronchol* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 30];13:100. Available from: https://ejb.springeropen.com/counter/pdf/10.4103/ejb.ejb_84_17.pdf doi: 10.4103/ejb.ejb_84_17
16. Meduri GU, Chrousos GP. General Adaptation in Critical Illness: Glucocorticoid Receptor-alpha Master Regulator of Homeostatic Corrections. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 30];11:161. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00161/full> doi: 10.3389/fendo.2020.00161
17. Cutolo M, Paolino S, Smith V. Evidences for a protective role of vitamin D in COVID-19. *RMD Open* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 30];6(3): e001454. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/rmdopen/6/3/e001454.full.pdf> doi: 10.1136/rmdopen-2020-001454
18. Karonova TL, Andreeva AT, Golovatuk KA, Bykova ES, Simanenkova AV, Vashukova MA, et al. Low 25(OH)D Level Is Associated with Severe Course and Poor Prognosis in COVID-19. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 30];13(9):3021. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/9/3021> doi: 10.3390/nu13093021
19. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
20. Agrawal B. Heterologous Immunity: Role in Natural and Vaccine-Induced Resistance to Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 30];10:2631. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02631/full> doi: 10.3389/fimmu.2019.02631
21. Aaby P, Netea MG, Benn CS. Beneficial non-specific effects of live vaccines against COVID-19 and other unrelated infections. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1): e34-42. doi:10.1016/S1473-3099(22)00498-4
22. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* 2020;583(7818):830-3. doi: 10.1038/s41586-020-2312-y
23. Sidiq KR, Sabir DK, Ali SM, Kodzius R. Does Early Childhood Vaccination Protect Against COVID-19? *Front Mol Biosci* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 30];7:120. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.00120/full> doi: 10.3389/fmolb.2020.00120
24. Reche PA. Potential Cross-Reactive Immunity to SARS-CoV-2 From Common Human Pathogens and Vaccines. *Front Immunol* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 30];11:586984. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.586984/full> doi: 10.3389/fimmu.2020.586984
25. Alkholy UM, Salama ME, Mahmoud H, Taher A, Elsayes KM. Could Bordetella pertussis vaccine protect against coronavirus COVID-19? *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:803-5. doi: 10.1016/j.jgar.2020.07.005
26. Ismail MB, Omari SA, Rafei R, Dabboussi F, Hamze M. COVID-19 in children: Could pertussis vaccine play the protective role? *Med Hypotheses* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 30];145:110305. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720314468?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.mehy.2020.110305
27. Vojdani A, Vojdani E, Melgar AL, Redd J. Reaction of SARS-CoV-2 antibodies with other pathogens, vaccines, and food antigens. *Front Immunol* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 30];13:1003094. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1003094/full> doi: 10.3389/fimmu.2022.1003094
28. O'Connor E, Teh J, Kamat AM, Lawrentschuk N. Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Oncol.* 2020;16(19):1323-5. doi: 10.2217/fon-2020-0381
29. Pittet LF, Messina NL, Gardiner K, Orsini F, Abruzzo V, Bannister S, et al. BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19 in healthcare workers: Protocol for a randomised controlled trial (BRACE trial). *BMJ Open* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 30];11(10): e052101. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/10/e052101.full.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2021-052101
30. Tan T, Khoo B, Mills EG, Phylactou M, Patel B, Eng PC, et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):659-60. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30216-3
31. Güven M, Gültekin H. Could serum total cortisol level at admission predict mortality due to coronavirus disease 2019 in the intensive care unit? A prospective study. *Sao Paulo Med J.* 2021;139(4):398-404. doi: 10.1590/1516-3180.2020.0722.R1.2302021

PECULIARITIES OF THE COURSE OF COVID-19 IN SCHOOL-AGE CHILDREN AS A FUNCTION OF HUMORAL IMMUNITY AGAINST PERTUSSIS

H. Pavlyshyn, O. Panchenko, K. Kozak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

Summary.

Coronavirus disease remains one of the most serious diseases in the world. The percentage of severe and fatal cases in children is lower than in adults. The search for biomarkers of disease severity continues. There is evidence of heterologous immunity between the causative agent of coronavirus infection and some other infectious agents. Both *Bordetella pertussis* and SARS-CoV-2 cause damage to the respiratory system. It should be noted that the incubation period and transmission mechanism are similar for these two microorganisms. Pertussis vaccinations are given in childhood.

The purpose of the study is to find the characteristics of the course of COVID-19 in school-aged children depending on the state of humoral immunity against pertussis toxin, assessing their level of immunoglobulin G against pertussis.

Material and methods. 92 pediatric patients aged 6 to 17 years were studied, including 30 children without signs of the disease in the control group and 62 children with manifestations of laboratory-confirmed COVID-19. The clinical features of the disease and laboratory indicators (C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), white blood cells, D-dimer) were evaluated, as well as the levels of free salivary cortisol and vitamin D. According to the severity of the disease, 3 groups were formed: the first – 20 children with a mild course of COVID-19, the second – 33 patients with a moderate course of the disease, the third – 9 with a severe course of the disease.

All children were tested for immunoglobulin G (Ig G) to pertussis toxin by enzyme-linked immunosorbent assay (VIROTECH B. pertussis PT Ig G ELISA, Rüsselsheim, Germany). The result was considered negative (no increase in the titer of specific class G antibodies to pertussis toxin), borderline, and positive (there is an increase in the titer of immunoglobulin G to pertussis toxin).

Statistical analysis was performed using the program «Stat Plus» (Shapiro-Wilk test, mean \pm SD (standard deviation) with correct distribution of characteristics; median, upper and lower quartiles with incorrect distribution, Chi-square test, Man-Whitney test, Fisher's test).

The study was conducted in accordance with the rules of patient safety and ethical principles of scientific medical research involving human subjects (2000). The permission to conduct this study was given by the Bioethics Commission (Protocol No. 61 of 13.11.2020). The parents (legal representatives) of the patients gave their written consent to the conduct of this study.

This study is a fragment of research work «An Integrated Approach to Symptom Control, Long-Term Prognosis in the Context of Comorbid Pathology in the Clinic of Internal Diseases and Family Doctor Practice» (state registration No. 0118U000361).

Results. The mean age of the patients was 11.57 ± 3.82 years. The study groups did not differ in sex ($\chi^2=4.97$, $p=0.174$) and age ($p=0.490$) composition.

The level of humoral immunity against pertussis toxin differed significantly between the study groups. A positive and borderline result for the presence of specific immunoglobulin G to tetanus toxin was found in 75.86 % of children without signs of disease. At the same time, only 41.51 % of children with COVID-19 manifestations had a positive and borderline result ($p=0.005$). A positive and borderline result for the presence of specific immunoglobulin G to tetanus toxin was seen in 66.67 % of children with mild infection, 33.33 % of patients with moderate disease, and only 12.50 % of patients with severe disease ($X^2=16.91$, $P=<0.001$).

Children with a negative result for immunoglobulin G to pertussis toxin have significantly higher WBC count (1.3-fold), ESR (2.4-fold), D-dimer (3.4-fold), and CRP (1.5-fold) compared to patients with positive and borderline levels of these antibodies. In children with a negative result, there was a 6.25-fold increase in salivary free cortisol ($p<0.001$) and a 2.0-fold decrease in vitamin D levels ($p<0.001$).

Conclusions. In children with COVID-19 manifestations, there was a significantly higher percentage of negative test results for the presence of IgG to pertussis toxin compared to the control group, indicating a lower level of humoral immunity to tetanus in this group of patients. In children with mild disease, there was a significantly higher percentage of positive and borderline test results for the presence of IgG to pertussis toxin (indicating a higher level of humoral immunity against this pathogen) compared to the groups of children with moderate and severe disease. The absence of specific immunoglobulins G to pertussis toxin is associated with an increase in the level of pro-inflammatory markers (leukocyte count, ESR, CRP) and D-dimer, which also indicates a more severe course of COVID-19. Patients who are negative for pertussis toxin antibodies have elevated cortisol levels as a marker of stress and decreased vitamin D levels. Both biologically active substances are involved in the immune response to infectious agents and may serve as additional non-specific markers of COVID-19 severity. Therefore, low humoral immunity to pertussis contributes to the increase in COVID-19 severity in childhood.

Key words: Children; COVID-19; Pertussis; Humoral Immunity.

Контактна інформація:

Павлишин Галина Андріївна – доктор медичних наук, завідувач кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна).

E-mail: halynapavlishin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

Панченко Ольга Іванівна – аспірант кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна).

E-mail: panchenko_oi@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6160-3823>

Козак Катерина Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна).

E-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JMB-4823-2023>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211213734>

Contact Information:

Halyna Pavlyshyn – Doctor of Medical Science, MD, PhD, Professor, Chief of Pediatric Department No2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: halynapavlishin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

Olha Panchenko – PhD fellow, Pediatric Department No2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: panchenko_oi@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6160-3823>

Kateryna Kozak – Candidate of Medical Science, PhD, Docent, Associate Professor, Pediatric Department No2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JMB-4823-2023>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211213734>

Надійшло до редакції 23.07.2023 р.

Підписано до друку 11.10.2023 р.

