DOI 10.11603/24116-4944.2024.2.15091
УДК 616.931+616.98:579.84]-097-053.2:616.98:578.834.1-036.22

©О. І. Панченко, Г. А. Павлишин
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ІНФЕКЦІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Мета дослідження – оцінити рівень протидифтерійних та протиправцевих антитіл класу G у дітей шкільного віку з інфекційними захворюваннями під час пандемії COVID-19 як можливого маркера тяжкості захворювань.

Матеріали та методи. Обстежено 124 дитини віком від 6 до 18 років: 62 пацієнтів із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, 32 педіатричних хворих з ознаками інфекційних захворювань та негативними лабораторними тестами на COVID-19, 30 дітей без ознак будь-якої інфекційної патології (контрольна група). Визначення рівня антитоксичних імуноглобулінів G проти дифтерії та правця проводили у всіх дітей методом імуноферментного аналізу. Оцінювали деякі лабораторні показники (С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), прокальцитонін, кількість нейтрофільних гранулоцитів, феритин, D-димер), сатурацію (SpO_2), наявність дихальної недостатності, вираження та тривалість гіпертермічного синдрому.

Результати дослідження та їх обговорення. У контрольній групі спостереження 96,67 % пацієнтів мали позитивний результат на наявність специфічних імуноглобулінів G до правцевого токсину, в групі дітей із проявами COVID-19 їх кількість становила 37,10 %, у групі з проявами нековідної інфекційної патології – 84,38 % (P<0,001, χ^2=33,94). Кількість пацієнтів із позитивним результатом на наявність протиправцевих антитіл зменшувалась разом із зростанням тяжкості перебігу коронавірусної хвороби (P<0,001, χ^2=36,11). Середній рівень імуноглобулінів (Ig) G проти токсину дифтерії у пацієнтів контрольної групи становив 0,51 [0,22; 0,81] МО/мл, у дітей із SARS-CoV-2-інфекцією – 0,19 [0,08; 0,84] МО/мл, із проявами нековідної інфекційної патології – 0,51 [0,16; 0,63] МО/мл (P=0,037, H=6,61). Середній показник протидифтерійних імуноглобулінів зменшувався разом із зростанням тяжкості перебігу коронавірусної інфекції (P<0,001, H=24,84). Кількість дітей, які потребували ревакцинації проти дифтерії, була у 7,5 раза більшою у пацієнтів із SARS-CoV-2-інфекцією, в 2,8 раза більшою в групі дітей із проявами іншої інфекційної патології порівняно з контрольною групою дітей (χ^2=20,83, p<0,001). Із наростанням тяжкості перебігу SARS-CoV-2-інфекції збільшувався відсоток дітей, які потребували проведення ревакцинації проти збудника дифтерії (χ^2=32,67, p<0,001). Коронавірусна інфекція, при відсутності специфічних протиправцевих імуноглобулінів та недостатньому рівні протидифтерійних антитіл, супроводжувалась більшою частотою фебрильної температури тіла та більшою тривалістю гіпертермії, вищими показниками прозапальних факторів, D-димеру, більшою частотою пневмонії та зниженням SpO_2. Не було статистично достовірної відмінності між наявністю протиправцевих антитіл, кількістю протидифтерійних імуноглобулінів та тривалістю гіпертермії, кількістю дітей із фебрильною температурою тіла, показниками прозапальних маркерів, D-димеру, частотою пневмонії та зниженням SpO_2 серед пацієнтів із нековідною інфекційною патологією. У групі дітей із нековідною інфекційною патологією недостатній рівень імуноглобулінів G до дифтерійного токсину супроводжувався зростанням показника феритину.

Висновки. Коронавірусна інфекція у пацієнтів спостереження, особливо її тяжкий перебіг, супроводжувалась найнижчим рівнем гуморального імунітету проти дифтерії та правця. Зростання прозапальних маркерів, D-димеру, частоти пневмонії та дихальної недостатності при відсутності протиправцевих антитіл та низькому рівні протидифтерійних імуноглобулінів на фоні COVID-19 також свідчить про тяжкість перебігу даного захворювання. Зростання феритину в групі дітей із нековідною інфекційною патологією на фоні недостатніх показників імуноглобулінів G до дифтерійного токсину також вказує на тяжчий перебіг інфекційного процесу.

Ключові слова: діти; тяжкість перебігу; COVID-19; інфекція; імунітет; дифтерія; правець.

O. I. Panchenko, H. A. Pavlyshyn
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

THE STATE OF HUMORAL IMMUNITY AGAINST DIPHTHERIA AND TETANUS IN SCHOOL-AGED CHILDREN WITH INFECTIOUS DISEASES DURING THE COVID-19 PANDEMIC

The aim of the study – to assess levels of immunoglobulins G against diphtheria and tetanus in school-age children with infectious diseases during the COVID-19 pandemic as a possible marker of disease severity.

Materials and Methods. 124 children aged 6 to 18 years were examined: 60 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, 32 patients with the signs of infectious diseases and negative laboratory tests for COVID-19, and 32 children without signs of the disease (control group). Determination of the level of antibodies G against tetanus and diphtheria was carried out in all children by the method of enzyme immunoassay. Some laboratory indicators (C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), procalcitonin, neutrophil count, ferritin, D-dimer), saturation (SpO2), presence of respiratory failure, severity and duration of hyperthermic syndrome were evaluated.

Results and Discussion. Positive result for the presence of specific immunoglobulins G to tetanus toxin was detected in 96.67 % of patients of the control group of observation, in 37.10 % of children in the group with manifestations of COVID-19, and in 84.38 % cases in the group with manifestations of non-covid infectious pathology (P<0.001, χ^2=33.94). The number of patients

with a positive result for the presence of tetanus antibodies decreased along with the increase in the severity of the course of coronavirus disease (P<0.001, χ^2=36.11). The average level of immunoglobulins (Ig) G against diphtheria toxin in patients in the control group was 0.51 [0.22; 0.81] IU/ml, in children with SARS-CoV-2 infection – 0.19 [0.08; 0.84] IU/ml, with manifestations of non-covid infectious pathology – 0.51 [0.16; 0.63] IU/ml (P=0.037, H=6.61). The average index of anti-diphtheria immunoglobulins decreased with the increase in the severity of the course of coronavirus infection (P<0.001, H=24.84). The number of children who required revaccination against diphtheria was 7.5 times higher in patients with SARS-CoV-2 infection, 2.8 times higher in the group of children with manifestations of other infectious pathology compared to the control group of children (χ^2=20.83, p<0.001). The percentage of children who needed revaccination against the causative agent of diphtheria increased with the increase in the severity of SARS-CoV-2 infection (χ^2=32.67, p<0.001). Coronavirus infection, in the absence of specific tetanus immunoglobulins and insufficient levels of anti-diphtheria antibodies, was accompanied by a higher frequency of febrile body temperature and a longer duration of hyperthermia, higher rates of pro-inflammatory factors, D-dimer, a higher incidence of pneumonia and a decrease in SpO2. There was no statistically significant difference between the presence of tetanus antibodies, the number of anti-diphtheria immunoglobulins and the duration of hyperthermia, the number of children with febrile body temperature, pro-inflammatory markers, D-dimer, the incidence of pneumonia, and a decrease in SpO_2 among patients with non-COVID infectious pathology. In the group of children with non-COVID infectious pathology, an insufficient level of immunoglobulins G to diphtheria toxin was accompanied by an increase in ferritin.

Conclusions. Coronavirus infection in observation patients, especially its severe course, was accompanied by the lowest level of humoral immunity against diphtheria and tetanus. An increase in pro-inflammatory markers, D-dimer, the incidence of pneumonia and respiratory failure in the absence of tetanus antibodies and a low level of anti-diphtheria immunoglobulins also indicated the severity of the course of COVID-19. An increase in ferritin in a group of children with non-COVID infectious pathology accompanied by insufficient indicators of immunoglobulins G to diphtheria toxin also indicated a more severe course of the infectious process.

Key words: children; COVID-19; severity; infection; immunity; diphtheria; tetanus.

ВСТУП. COVID-19 продовжує залишатися дуже поширеним захворюванням, особливо в осінньо-зимовий період, у тому числі серед дітей. Інші інфекційні захворювання, які перебігають з ураженням респіраторного тракту, шлунково-кишковою дисфункцією, потребують проведення диференційної діагностики із SARS-CoV-2-інфекцією [19]. Пошук біомаркерів, які могли б прогнозувати тяжкість інфекційних захворювань, в тому числі й COVID-19, триває. Згідно зі статистично-науковими даними кількість тяжких та летальних форм у дітей, які страждають від COVID-19, є значно меншою, ніж у дорослих [1–3, 16]. Дитяче населення отримує щеплення проти дифтерії та правця [4], тому доцільним є вивчення стану гуморального імунітету проти вищевказаних інфекцій у дітей із різним перебігом COVID-19 та іншими інфекційними захворюваннями нековідної етіології.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити рівень протидифтерійних та протиправцевих антитіл класу G у дітей шкільного віку з інфекційними захворюваннями під час пандемії COVID-19 як можливого маркера тяжкості захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 124 дитини віком від 6 до 18 років, з них 62 особи з клінічними проявами лабораторно підтвердженої інфекції SARS-CoV-2 (перша група), 32 дитини з ознаками інфекційних захворювань (гіпертермія, катаральний синдром та шлунково-кишкові розлади, якими може маніфестувати COVID-19 у дітей [3]) і негативним ПЛР-тестом на COVID-19 (друга група) та 30 дітей без будь-яких ознак інфекційного захворювання (контрольна група). У другій групі були діти з інфекцією Епштейна – Барр, ротавірусною інфекцією та з проявами гострих респіраторних інфекцій. Усім дітям проведено виявлення та напівкількісне визначення специфічних IgG до токсину правця у сироватці венозної крові методом імуноферментного аналізу (Tetanus Elisa IgG, Vircell, Іспанія). Ця методика базується на визначенні індексу антитіл класу G до токсину правця шляхом співвідношення оптичної щільності певного зразка сироватки до відсіченого середнього значення оптичної щільності [5]. Якщо індекс антитіл менше 9 – результат оцінюють як негативний (IgG до токсину правця немає), 9–11 – результат сумнівний, більше 11 – результат позитивний (IgG до токсину правця наявні). Також усім дітям проводили кількісне визначення специфічних IgG проти токсину дифтерії в сироватці венозної крові методом імуноферментного аналізу (Diphtheria IgG Elisa, Гамбург, Німеччина). Результати оцінювали таким чином: менше 0,01 МО/мл – рекомендовано базову вакцинацію, 0,01–0,1 МО/мл – рекомендовано бустерну вакцинацію (ревакцинацію), більше 0,1 МО/мл – достатній імунітет. Такі клініко-лабораторні показники, як дихальна недостатність, зниження SpO_2, наявність нейтрофільозу, збільшення ШОЕ, підвищення рівнів прокальцитоніну, С-реактивного білка (СРБ), феритину, D-димеру, вираження та тривалість гіпертермії, а також наявність пневмонії, вказують на тяжкість перебігу інфекційних захворювань [11–15], у тому числі SARS-CoV-2-інфекції, тому проводили співвідношення між рівнем цих показників та станом гуморального імунітету проти дифтерії та правця.

Під час проведення роботи дотримували правил безпеки пацієнтів та етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000 та 2008 рр.). Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету надала дозвіл на проведення цього дослідження (протокол № 61 від 13.11.2020 р.). Отримано інформовану згоду батьків (законних представників пацієнтів) на проведення даного дослідження.

Статистичний аналіз проводили програмним забезпеченням «Stat Plus» («StatPlus, AnalystSoft Inc. Version 8.www.analystsoft.com/ua/»). Оцінку нормальності розподілу ознак у варіаційних рядах проводили за тестом Шапіро – Уїлка. За умови розподілу нормальних значень (p>0,05 для тесту Шапіро – Уїлка) кількісні показники представляли як середнє ± значення SD (стандартне відхилення) та довірчого інтервалу, при ненормальному розподілі (p<0,05 для тесту Шапіро – Уїлка) кількісні показники представляли у вигляді медіани нижнього та верхнього квартиля. Частотний аналіз проводили за критеріями χ^2 та Фішера. Кількісні показники порівнювали

за допомогою тестів Крускала – Уолліса і Манна – Уїтні. Коефіцієнт кореляції Спірмена використано для непараметричної оцінки статистичної залежності між двома кількісними показниками. Результати вважали статистично достовірними при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік дітей даного дослідження становив (11,13±3,77) року [95 CI 10,46 to 11,80]. Середній вік пацієнтів контрольної групи − (11,57±2,66) року [95 CI 10,22 to 12,92], дітей із COVID-19 − (11,56±4,08) року [95 CI 10,63 to 12,50], вік дітей групи з іншими інфекційними захворюваннями − (9,88±3,41) року [95 CI 8,57 to 11,18]. Не було статистично достовірної відмінності у віковому складі груп спостереження (p=0,092). Достовірної різниці між статевим складом у досліджуваних групах також не виявлено (χ^2=2,23; p=0,328).

У дітей із COVID-19 імуноглобуліни G до правцевого токсину були виявлені в 2,6 раза рідше порівняно з контрольною групою пацієнтів та у 2,4 раза рідше порівняно з групою дітей із проявами іншої інфекційної патології (табл. 1).

Разом зі збільшенням тяжкості перебігу COVID-19 зростала і кількість дітей із негативним результатом на наявність антитіл до токсину правця (табл. 2).

Середній рівень протидифтерійних імуноглобулінів G був найнижчим у дітей із проявами SARS-CoV-2-інфекції (у 5,1 раза порівняно з контрольною групою дітей) (табл. 3).

Із зростанням тяжкості перебігу COVID-19 середній показник IgG проти токсину дифтерії зменшувався (табл. 4).

Кількість дітей, які потребували ревакцинації проти дифтерії, була у 7,5 раза більшою у пацієнтів із SARS-CoV-2-інфекцією, у 2,8 раза більшою в групі дітей із проявами іншої інфекційної патології порівняно з контрольною групою дітей (табл. 5).

Із наростанням тяжкості перебігу SARS-CoV-2-інфекції збільшувався відсоток дітей, які потребували проведення ревакцинації проти збудника дифтерії (табл. 6).

Особливості гіпертермічного синдрому в пацієнтів із COVID-19 та нековідною інфекційною патологією залежно від стану гуморального імунітету проти правця показано в таблиці 7.

Таблиця 1. **Наявність специфічних IgG до правцевого токсину в групах спостереження**

IgG до токсину правця	Контрольна група (N=30), %	COVID-19 (N=62), %	Прояви іншої інфекційної патології (N=32), %	P, χ^2
Негативний результат Позитивний результат	3,33 96,67	62,90 37,10	15,63 84,38	P<0,001* χ^2=33,94

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; χ^2 – Chi-square критерій.

Таблиця 2. **Наявність специфічних IgG до правцевого токсину в дітей із різним перебігом COVID-19**

IgG до токсину правця	COVID-19, легкий перебіг (N=20), %	COVID-19, перебіг середньої тяжкості (N=33), %	COVID-19, тяжкий перебіг (N=9), %	P, χ^2
Негативний результат Позитивний результат	10,00 90,00	84,85 15,15	100,00 0,00	P<0,001* χ^2=36,11

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; χ^2 – Chi-square критерій.

Таблиця 3. **Показники імуноглобулінів класу G проти токсину дифтерії у групах спостереження**

Середній рівень IgG проти токсину дифтерії, МО/мл	Контрольна група, N=30	COVID-19, N=62	Прояви іншої інфекційної патології, N=32	P, H
	0,51 [0,22; 0,81]	0,19 [0,08; 0,84]	0,51 [0,16; 0,63]	P=0,037* H=6,61

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; 0 – контрольна група, 1 – група дітей із COVID-19, 2 – група дітей з іншою інфекційною патологією; P_{0-1}=0,005*, P_{0-2}=0,219, P_{1-2}=0,083 – Манна – Уїтні тест; H – критерій Крускала – Уолліса.

Таблиця 4. **Середній рівень IgG проти токсину дифтерії у пацієнтів із різним перебігом SARS-CoV-2-інфекції**

Середній рівень IgG проти токсину дифтерії, МО/мл	COVID-19, легкий перебіг, N=20	COVID-19, перебіг середньої тяжкості, N=33	COVID-19, тяжкий перебіг, N=9	P, H
	0,85 [0,45; 0,96]	0,10 [0,07; 0,20]	0,09 [0,08; 0,09]	P<0,001* H=24,84

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; 1 – легкий перебіг COVID-19, 2 – перебіг середньої тяжкості COVID-19, 3 – тяжкий перебіг COVID-19; P_{1-2}<0,001*, P_{1-3}<0,001*, P_{2-3}=0,086 – Манна-Уїтні тест; H – критерій Крускала – Уолліса.

Таблиця 5. **Стан гуморального імунітету проти токсину дифтерії у групах спостереження**

Рівень IgG проти токсину дифтерії, МО/мл	Контрольна група, N=30 (%)	COVID-19, N=62 (%)	Прояви іншої інфекційної патології, N=32 (%)	χ^2; p
<0,01 МО/мл Рекомендована базова вакцинація	0	0	0	χ^2=20,83 p<0,001*
0,01–0,1 МО/мл Рекомендована бустерна вакцинація (ревакцинація)	2 (6,67)	31 (50,00)	6 (18,75)	
>0,1 МО/мл Добрий імунітет	28 (93,33)	31 (50,00)	26 (81,25)	

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; χ^2 – Chi-square критерій.

Таблиця 6. **Стан гуморального імунітету проти токсину дифтерії у дітей із різним перебігом COVID-19**

Рівень IgG проти токсину дифтерії, МО/мл	COVID-19, легкий перебіг, N=20 (%)	COVID-19, перебіг середньої тяжкості, N=33 (%)	COVID-19, тяжкий перебіг, N=9 (%)	χ^2; p
<0,01 МО/мл Рекомендована базова вакцинація	0	0	0	χ^2=32,67 p<0,001*
0,01–0,1 МО/мл Рекомендована бустерна вакцинація (ревакцинація)	0	22 (66,67)	9 (100,00)	
>0,1 МО/мл Добрий імунітет	20 (100,00)	11 (33,33)	0	

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; χ^2 – Chi-square критерій.

Таблиця 7. **Особливості гіпертермічного синдрому в пацієнтів із COVID-19 та нековідною інфекційною патологією залежно від стану гуморального імунітету проти правця**

	COVID-19, N=62		Прояви іншої інфекційної патології, N=32		P
Ig tetanus	Негативний результат	Позитивний результат	Негативний результат	Позитивний результат	
Кількість дітей	39 (62,90 %)	23 (37,10 %)	5 (15,62 %)	27 (84,38 %)	
Гіпертермічний синдром: – без гіпертермії; – субфебрильна температура; – фебрильна температура	 2 (5,13 %) 5 (12,82 %) 32 (82,05 %)	 3 (13,04 %) 17 (73,91 %) 3 (13,04 %)	 1 (20,00 %) 2 (40,00 %) 2 (40,00 %)	 1 (3,70 %) 10 (37,04 %) 16 (59,26 %)	P<0,001 * χ^2=30,27
Тривалість гіпертермії, дні	6,00 [3,25; 8,75]	2,50 [1,00; 6,25]	2,00 [1,00; 2,00]	3,00 [2,00; 5,00]	P=0,008 * H=11,89

Примітка.* – статистично достовірна відмінність; χ^2 – Chi-square критерій; H – критерій Крускала – Уолліса.

Встановлено, що негативний імунний статус щодо правця асоціюється з вищими показниками гіпертермії (P<0,001) та її тривалості (P=0,020) при COVID-19 у дітей. Водночас не встановлено особливостей гіпертермічного синдрому залежно від імунного статусу до правця для когорти дітей з іншою інфекційною патологією (табл. 7).

Особливості гіпертермічного синдрому в пацієнтів із COVID-19 та нековідною інфекційною патологією залежно від стану гуморального імунітету проти дифтерії показано в таблиці 8.

У дітей із проявами SARS-CoV-2-інфекції, які потребували ревакцинації (порівняно з пацієнтами з добрим імунітетом), частота фебрильної температури була в 3,8 раза більшою (P_f<0,001), тривалість гіпертермічного синдрому – в 2,3 раза довшою (P=0,016). У пацієнтів із нековідною інфекційною патологією, які потребували ревакцинації (порівняно з пацієнтами з добрим імунітетом) не було статистично достовірної відмінності у перебігу гіпертермічного синдрому (χ^2=1,37, P=0,505).

У пацієнтів із SARS-CoV-2-інфекцією та негативним імунним статусом щодо правця пневмонія була у 18 дітей (46,15 %), лише у даній групі спостерігали показники SpO_2 менше 95 % (P=0,020), а в групі дітей із позитивним імунним статусом – лише у 3 пацієнтів (13,04 %), тобто зустрічалась рідше у 3,5 раза (P=0,012). У групі дітей із проявами іншої інфекційної патології не було статистично достовірної відмінності між кількістю пацієнтів із

Таблиця 8. **Особливості гіпертермічного синдрому в пацієнтів із COVID-19 та нековідною інфекційною патологією залежно від стану гуморального імунітету проти дифтерії**

Групи пацієнтів	COVID-19		Інша інфекційна патологія		P
Стан імунітету	Необхідність бустерної вакцинації	Добрий імунітет	Необхідність бустерної вакцинації	Добрий імунітет	
Кількість дітей	31 (50,00 %)	31 (50,00 %)	6 (18,75 %)	26 (81,25 %)	P<0,001 * χ^2=20,84
Гіпертермічний синдром: – без гіпертермії; – субфебрильна температура; – фебрильна температура	 2 (6,45 %) 2 (6,45 %) 27 (87,10 %)	 3 (9,68 %) 20 (64,52 %) 8 (25,80 %)	 1 (16,67 %) 2 (33,33 %) 3 (50,00 %)	 7 (3,85 %) 10 (38,46 %) 15 (57,69 %)	P<0,001 * χ^2=26,27
Тривалість гіпертермії, дні	7,00 [4,00; 9,00]	3,00 [1,00; 6,50]	3,00 [1,50; 3,00]	2,50 [2,00; 4,00]	P=0,015 * H=10,43

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; χ^2 – Chi-square критерій; H – критерій Крускала – Уолліса.

наявністю пневмонії (P=0,564), зниженням SpO_2 менше 95 % (P=1,000) та результатами тестування на наявність специфічних протиправцевих імуноглобулінів.

У пацієнтів із проявами COVID-19 та негативним імунним статусом щодо правця нейтрофільоз зустрічався у 15 випадках (38,46 %), при позитивному імунному статусі – у 2 пацієнтів (8,70 %), тобто в 4,4 раза рідше (P_f=0,017). У дітей із проявами нековідної інфекційної патології не було статистично достовірної відмінності між частотою нейтрофільозу та станом гуморального імунітету проти праця (P_f=0,017).

Лабораторні особливості пацієнтів із COVID-19 та нековідною інфекційною патологією залежно від стану гуморального імунітету проти правця показано у таблиці 9.

У пацієнтів із коронавірусною інфекцією на фоні відсутності протиправцевих антитіл показник ШОЕ був в 1,9 раза більший (P=0,005), рівень СРБ збільшений у 1,7 раза (P=0,006) порівняно із серопозитивними дітьми. Середній рівень прокальцитоніну, вищий за 0,5 нг/мл, у 4,7 раза частіше спостерігався у серонегативних дітей із проявами COVID-19 (P_f=0,009). Середні рівні феритину, вищі за 140 мкг/л (у 6,8 раза, P_f<0,001), D-димеру, вищі за 500 нг/мл (в 5,6 раза, P=0,002) та СРБ понад 10 мг/л (в 3,6 раза, P_f=0,012) частіше також відмічали у пацієнтів із проявами SARS-CoV-2 та негативними імуноглобулінами G проти токсину правця.

Не було статистично достовірної відмінності у групі дітей із проявами іншої інфекційної патології між показ-

Таблиця 9. **Лабораторні особливості пацієнтів із COVID-19 та нековідною інфекційною патологією залежно від стану гуморального імунітету проти правця**

	COVID-19, N=62		Прояви іншої інфекційної патології, N=32		P
Ig tetanus	Негативний результат	Позитивний результат	Негативний результат COVID-19	Позитивний результат	
Кількість дітей	39 (62,90 %)	23 (37,10 %)	5 (15,62 %)	27 (84,38 %)	
Кількість пацієнтів із показником СРБ понад 10 мг/л	18 (46,15 %)	3 (13,04 %)	0	6 (22,22 %)	P=0,001 * χ^2=11,12
Кількість пацієнтів із показником феритину, вищим за 140 нг/мл	23 (58,97 %)	2 (8,70 %)	2 (40,00 %)	7 (25,93 %)	P<0,001 * χ^2=17,56
Кількість пацієнтів із показником прокальцитоніну, вищим за 0,5 нг/мл	16 (41,03 %)	2 (8,70 %)	0	0	P<0,001 * χ^2=21,26
Кількість пацієнтів із показником D-димеру понад 500 нг/мл	19 (48,72 %)	2 (8,70 %)	1 (20,00 %)	2 (7,41 %)	P<0,001 * χ^2=11,06
Середній показник ШОЕ, мм/год	15,00, [5,50; 23,50]	8,00 [4,00; 10,00]	12,00 [5,00; 13,00]	12,00 [8,50; 21,00]	P=0,032 * H=8,78

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; χ^2 – Chi-square критерій; H-критерій Крускала – Уолліса.

никами ШОЕ (Р=0,195), СРБ (Р=0,329), частотою збільшення феритину (Р=0,320), прокальцитоніну (Р=0,448), D-димеру (Р=0,368) та результатами тестування на наявність специфічних протиправцевих імуноглобулінів.

У пацієнтів із коронавірусною інфекцією та необхідністю бустерної вакцинації проти дифтерії пневмонія зустрічалась у 16 дітей (51,61 %), при доброму імунітеті – лише у 5 випадках (16,13 %), тобто в 3,2 раза рідше (P_f=0,007), у групі педіатричних хворих із нековідною інфекційною патологією не було статистично достовірної відмінності між частотою пневмонії та напруженістю імунітету проти дифтерії (P_f=0,555).

Захворювання, спричинене SARS-CoV-2, на фоні потреби в бустерній вакцинації проти дифтерії супроводжувалось зниженням SpO_2 менше 95 % у 9 (29,03 %) дітей, при доброму імунітеті таких випадків не було (P_f=0,002).

Коронавірусна хвороба на фоні необхідності бустерної вакцинації проти дифтерії супроводжувалась нейтрофільозом у 14 випадках (45,16 %) (в 4,7 раза частіше), при доброму імунітеті – у 3 дітей (9,68 %) (P_f=0,004); у пацієнтів із нековідною інфекційною патологією не було статистично достовірної різниці між частотою нейтрофільозу та імунним статусом щодо дифтерії (P_f=0,165).

Лабораторні особливості пацієнтів із COVID-19 та нековідною інфекційною патологією залежно від стану гуморального імунітету проти дифтерії показано у таблиці 10.

У дітей із проявами SARS-CoV-2-інфекції потреба в ревакцинації проти дифтерії асоціювалась із вищими середніми показниками СРБ та ШОЕ, відповідно, в 2,4 та 2,6 раза (Р<0,001). Із достовірною різницею спостерігали такі показники: СРБ понад 10 мг/л – у 4,3 раза (P_f=0,001), прокальцитонін понад 0,5 нг/мл – у 4,7 раза (P_f=0,009), феритин понад 140 нг/мл – у 3,2 раза (P_f=0,002), D-димер понад 500 нг/мл – у 4,3 раза (P_f=0,001), нейтрофільоз – у 4,7 раза (P_f=0,004).

У пацієнтів із нековідною інфекційною патологією не було статистично достовірної відмінності у середніх показниках СРБ (Р=0,249), ШОЕ (Р=0,269) та у частоті СРБ понад 10 мг/л (P_f=1,000), D-димеру понад 500 нг/мл (P_f=0,476) та імунного статусу щодо дифтерії, проте підвищений рівень феритину спостережено в 3,5 раза (P_f=0,038) частіше на фоні недостатнього рівня протидифтерійного імунітету.

У світовій науковій спільноті є спостереження, що деякі вакцини, які отримують діти, можуть мати перехресний захисний ефект і проти збудника коронавірусної хвороби [6]. У світі існує термін «гетерологічні неспецифічні ефекти вакцин» («off-target effects») – це їхній вплив на імунну відповідь організму, який відрізняється від їхнього прямого призначення. У 2015 р. у Annecy (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 [7]. Така інформація відома щодо вакцин БЦЖ, кору, епідпаротиту, краснухи, дифтерії та правця [8]. Діти більш захищені від COVID-19 у тих країнах, де є більший відсоток охоплення вакцинацією проти так званих дитячих інфекцій [7, 8, 17, 18]. Дані дослідження базуються на основі спорідненості білків коронавірусу та деяких хвороботворних мікроорганізмів, зокрема на тому, що правцевий та дифтерійний токсини схожі на білок SARS-CoV-2, тому введення дифтерійно-правцевого анатоксину, в тому числі й у складі вакцини АКДП, може мати захисний ефект проти SARS-CoV-2 [9].

Таблиця 10. **Лабораторні особливості пацієнтів із COVID-19 та нековідною інфекційною патологією залежно від стану гуморального імунітету проти дифтерії**

Групи пацієнтів	COVID-19		Інша інфекційна патологія		P
Стан імунітету	Необхідність бустерної вакцинації	Добрий імунітет	Необхідність бустерної вакцинації	Добрий імунітет	
Кількість дітей	31 (50,00%)	31 (50,00%)	6 (18,75%)	26 (81,25%)	P<0,001* χ^2=20,84
Середній рівень СРБ, мг/л	11,50 [4,45; 30,50]	4,80 [3,25; 5,45]	9,44 [7,92; 10,00]	8,20 [6,79; 9,89]	P<0,001* H=20,89
Кількість пацієнтів із показником СРБ понад 10 мг/л	17 (54,84 %)	4 (12,90 %)	1 (16,67 %)	5 (19,23 %)	P=0,001* χ^2=15,69
Середній показник ШОЕ, мм/год	15,50 [11,75; 22,75]	6,00 [3,50; 10,00]	15,00 [10,00; 25,00]	11,00 [7,50; 15,75]	P<0,001* H=17,92
Кількість пацієнтів із показником прокальцитоніну, вищим за 0,5 нг/мл	16 (41,03 %)	2 (8,70 %)	0	0	P<0,001* χ^2=21,26
Кількість пацієнтів із показником феритину, вищим за 140 нг/мл	19 (61,29 %)	6 (19,35 %)	4 (66,67 %)	5 (19,23 %)	P<0,001* χ^2=17,92
Кількість пацієнтів із показником D-димеру понад 500 нг/мл	17 (54,84 %)	4 (12,90 %)	1 (16,67 %)	2 (7,69 %)	P<0,001* χ^2=21,20

Примітка. * – статистично достовірна відмінність; χ^2 – Chi-square критерій; Н-критерій Крускала – Уолліса.

Оскільки правець викликають бактерії, а COVID-19 – віруси, існує багато прикладів гетерологічного імунітету між бактеріями та вірусами. У тих країнах, де відбувається планова ревакцинація проти правця у дорослому віці, наприклад у США, частота тяжких форм коронавірусної хвороби значно нижча, ніж там, де ця ревакцинація не є обов'язковою або взагалі не проводиться, наприклад, у Великій Британії [10].

ВИСНОВКИ. 1. Таким чином, коронавірусна інфекція у пацієнтів із груп спостереження супроводжувалась найменшою кількістю дітей із позитивним тестом на наявність протиправцевих антитіл класу G, кількість їх зменшувалась разом зі зростанням тяжкості захворювання.

2. У дітей із COVID-19 спостерігали найнижчий рівень протидифтерійних імуноглобулінів G, зокрема зростання тяжкості SARS-CoV-2-інфекції супроводжувалось зменшенням їх значень.

3. У групі дітей із COVID-19 відсутність специфічних антитіл до токсину правця та низький рівень протидифтерійних антитіл супроводжувались зростанням прозапальних маркерів, D-димеру, більшим вираженням та тривалістю гіпертермічного синдрому, наявністю більшої кількості дітей із пневмонією, зниженням SpO_2, що свідчить про тяжкість перебігу даного захворювання.

4. У групі дітей із нековідною інфекційною патологією недостатній рівень імуноглобулінів G до дифтерійного токсину супроводжувався зростанням показника феритину, що вказує на тяжчий перебіг інфекційного процесу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Враховуючи те, що на фоні негативного імунного статусу щодо правця та недостатнього імунного статусу щодо дифтерії коронавірусна інфекція мала найтяжчий перебіг, доцільно враховувати показники охоплення населення щепленнями проти даної інфекції як можливий біомаркер для прогнозування тяжкості її перебігу, обчислення необхідного ліжкового фонду в періоди її спалахів. Потребує також подальшого вивчення перебіг коронавірусної хвороби та інших інфекційних захворювань залежно від імунного статусу проти різних вакцин-керованих інфекцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Поточна інформація щодо COVID-19 та вакцинації проти нього (для пацієнтів та лікарів) // Міністерство охорони здоров'я України. – 2020. – Режим доступу : https:// moz.gov.ua/koronavirus-2019-ncov [in Ukrainian].

2. World Health Organization // Available online: https:// covid19.who.int/

3. Zimmermann P. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections / P. Zimmermann, N. Curtis // Arch Dis Child. – 2020. – Vol. 106. – P. 429–439. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320338. Epub ahead of print.

4. Reche P. A. Potential Cross-Reactive Immunity to SARS-CoV-2 From Common Human Pathogens and Vaccines / P. A. Reche // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. DOI: 10 3389/ fimmu.2020.586984.

5. Health counseling, genetic background, and safety against tetanus in women referring to premarital center // Health Biotechnology and Biopharma (HBB). – 2021. – Vol. 4 (4). – P. 32–42. DOI: 10.22034/HBB.2021.04.

6. Agraval B. Heterologous immunity: role in natural and vaccine-induced resistance to infections / B. Agraval // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2631. DOI: 10.1111/j.0105-2896. 2010. 00897.x.

7. Aaby P. Beneficial non-specific effects of live vaccines against COVID-19 and other unrelated infections / P. Aaby, M. G. Netea, C. S. Benn // Lancet Infect Dis. – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 34–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00498-4.

8. Rickett C. Does tetanus vaccination contribute to reduced severity of the COVID-19 infection? / C. Rickett, K. Maschhoff // Medical Hypotheses. – 2020. – Vol. 146 (96). DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110395.

9. Ietto G. SARS-CoV-2: Reasons of epidemiology of severe ill disease cases and therapeutic approach using trivalent vaccine (tetanus, diphtheria and Bordetella pertussis) / G. Ietto // Med. Hypotheses. – 2020. – Vol. 141. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109779.

10. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China / P. Wu, F. Duan, C. Luo, K. Wu // JAMA Ophthalmol. – 2020. – Vol. 138 (5). – P. 575–578. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.

11. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel, D. Jonigk // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383 (2). – P. 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.

12. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents / L. R. Feldstein, E. B. Rose, S. M. Horwitz, A. G. Randolph // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383 (334). – P. 346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.

13. Lippi G. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection / G. Lippi, M. Plebani // Clin Chem Lab Med. – 2020. – Vol. 58 (7). – P. 1131–1134. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.

14. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun //J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.

15. Are children less susceptible to COVID-19? / P. I. Lee, Y. L. Hu, P. Y. Chen [et al.] // J Microbiol Immunol Infect. – 2020. – Vol. 53 (3). – P. 371–372. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.

16. In silico comparative study of SARS-CoV-2 proteins and antigenic proteins in BCG, OPV, MMR and other vaccines: evidence of a possible putative protective effect / S. Haddad-Boubaker, H. Othman, R. Touati [et al.] // BMC. Bioinformatics. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 163. DOI: 10.1186/s12859-021-04045-3.

17. Does early childhood vaccination protect against COVID-19? / K. R. Sidiq, D. K. Sabir, S. M. Ali [et al.] // Front Mol Biosci. – 2020. – Vol. 7. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00120.

18. Differential diagnosis of the complicated course of COVID-19 pneumonias and infectious lung destruction / O. Yakovenko, M. Lynnyk, I. Liskina [et al.] // Infusion & Chemotherapy. – 2022. – Vol. (3). – P. 26–34. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-26-34.

REFERENCES

1. Kindrativ, E.O., Vasylyk, V.M., & Voronych, V.O. (2021). Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziolohichnyi Zhurnal (Physiology Journal)*, **67**(4), 76–85. https://doi.org/10.15407/fz67.04.076

2. Matskevych, V., Kamyshnyi, O., & Lushchak, O. (2023). Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience. *Pathology – Research and Practice*, **245**, 154471. https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154471

3. Mytsyk, Y. (2020). 2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*, **59**(1). https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.13

4. Gychka, S.G., Horoshchak, A.Y., Nikolaienko, S.I., Dibrova, V.A., Dibrova, Y.V., Kuzyk, P.V., & Tovkai, O.A. (2020). Influenza A (H1N1) and COVID-19: Features of adrenal lesions. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, **2**, 79–85. https://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-79

5. Batiha, G.E.-S., Al-Kuraishy, H.M., & Welson, N.N. (2022). Pathophysiology of post-COVID syndromes: A new perspective. *Virology Journal*, **19**(1). https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2

6. Wander, P.L., Baraff, A., Fox, A., Cho, K., Maripuri, M., Honerlaw, J.P., et al. (2023). Rates of ICD-10 code U09.9 documentation and clinical characteristics of VA patients with post-COVID-19 condition. *JAMA Network Open*, **6**(12), e2346783. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46783

7. Novi klinichni protokoly [New Clinical Protocols]. (2016). *Nakaz Ministerstva Okhorony Zdorovia Ukrainy No. 1422* [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1422]. Retrieved from: https://guidelines.moz.gov.ua/ [in Ukrainian].

8. Pro zatverdzhennia Poriadku zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii v Ukraini [On the approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine]. (2013). *Nakaz Ministerstva Okhorony Zdorovia Ukrainy No. 787* [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 787]. Retrieved from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text [in Ukrainian].

9. Protokol nadannia reabilitatsiinoi dopomohy patsiientam z COVID-19 ta rekonvalestsentam [Protocol for providing rehabilitation care to patients with COVID-19 and convalescents]. (2021). *Nakaz Ministerstva Okhorony Zdorovia Ukrainy No. 771* [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 771]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf [in Ukrainian].

10. Carugno, J., Grimbizis, G., Franchini, M., Alonso, L., Bradley, L., Campo, R., et al. (2022). International Consensus Statement for Recommended Terminology Describing Hysteroscopic Procedures. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **29**(3), 385–391. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.10.004

11. Vitale, S.G., Buzzaccarini, G., Riemma, G., Pacheco, L.A., Di Spiezio Sardo, A., Carugno, J., et al. (2023). Endometrial biopsy: Indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, **52**(6), 102588. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.102588

12. Kliman, H.J. (2020). Noyes, Hertig, and Rock revisited. *F&S Reports*, **1**(1), 2–4. https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.04.004

13. Golovchak, I.S., Boychuk, O.H., Matskevych, V.M., & Kupchak, I.M. (2024). Study of the endometrial glandular component in women with infertility and post-COVID syndrome in anamnesis. *Art of Medicine*, **3**(31), 51–57. https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.51

14. Mishyna, K.M., Gychka, S.G., & Kuzyk, P.V. (2020). Morphological manifestation of glycogen synthesis in the uterus as one of the target markers of reproductive success. *Ukrainian Medical Journal*, **136**(2). https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.136.176080

15. Vereshchahina, T., Boychuk, A., & Onyskiv, B. (2020). The effectiveness of antiviral therapy in patients with hyperplastic processes of the endometrium of childbearing age. *Letters in Applied NanoBioScience*, **9**(4), 1494–1501. https://doi.org/10.33263/LIANBS94.14941501

16. Shen, Q., Li, J., Zhang, Z., Guo, S., Wang, Q., An, X., & Chang, H. (2022). COVID-19: Systemic pathology and its implications for therapy. *International Journal of Biological Sciences*, **18**(1), 386–408. https://doi.org/10.7150/ijbs.65911

17. Hanson, B., Johnstone, E., & Hotaling, J. (2017). Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: A review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **34**(2), 167–177. https://doi.org/10.1007/s10815-016-0836-8

18. Ilnytska, Kh.M., Tsaruk, O.Ya., & Hlushko, L.V. (2023). Sonographic signs of changes in the lungs and kidneys with the new coronavirus disease-2019 in pregnant women with placental insufficiency. *Prykarpatskyi Visnyk Naukovoho Tovarystva imeni Shevchenka. Puls*, **19**(67), 97–107. https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19(67)-97-107

19. Ilnytska, Kh.M., Tsaruk, O.Ya., & Lenchuk, T.L. (2023). Features of the new coronavirus disease-2019 course in pregnant women with hydronephrosis: A case series study. *Prykarpatskyi Visnyk Naukovoho Tovarystva imeni Shevchenka. Puls*, **20**(70), 16–27. https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-20(70)-16-27

20. Jing, Y., Run-Qian, L., & Fei, C. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*, **26**(6), 367–373. https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030

21. Lee, W., Mok, A., & Chung, J.P. (2021). Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: A review. *Hong Kong Medical Journal*. https://doi.org/10.12809/hkmj209078

Отримано 06.08.2024
Прийнято до друку 29.08.2024
Електронна адреса для листування: panchenko_oi@tdmu.edu.ua