

Г. А. Павлишин, О. І. Панченко

ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Мета дослідження – з'ясувати особливості перебігу інфекційних захворювань у дітей залежно від стану гуморального імунітету проти дифтерії, оцінюючи у них рівень специфічних імуноглобулінів G проти дифтерійного токсину у сироватці крові.

Пацієнти і методи. Обстежено 124 дитини віком від 6 до 18 років: 62 пацієнти з лабораторно підтвердженою COVID-19, 32 – з іншими інфекційними захворюваннями (за винятком дифтерії) та негативними лабораторними тестами на SARS-CoV-2, 30 дітей без ознак захворювання (контрольна група). Всім дітям визначали C-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), прокальцитонін, кортизол, D-димер, 25(OH) вітамін D, тривалість гіпертермічного синдрому та тривалість лікування, а також визначали рівень імуноглобуліну G (IgG) проти дифтерійного токсину методом імуноферментного аналізу (Diphtheria Elisa IgG, IBL, Німеччина). Результати оцінювали наступним чином: менше 0,01 МО/мл – рекомендована базова імунізація, 0,01–0,1 МО/мл – рекомендована бустерна вакцинація (ревакцинація), більше 0,1 МО/мл – добрий імунітет.

Результати досліджень та їх обговорення. Рівень гуморального імунітету проти токсину дифтерії достовірно відрізнявся у групах порівняння. Показник антитоксичних імуноглобулінів G був вищим в 1,9 разу у дітей контрольної групи порівняно з пацієнтами з проявами інфекційних захворювань. Зменшення рівня імуноглобулінів G поєднувалося із зростанням рівня прозапальних маркерів, кортизолу, тривалості гіпертермічного синдрому та тривалості лікування. Бустерної вакцинації потребувало у контрольній групі 4,17 % дітей, у групі із SARS-CoV-2-інфекцією – 37,14 %, у групі дітей з іншими інфекційними захворюваннями бустерної дози протидифтерійного анатоксину потребувало 19,05 % дітей. У дітей з інфекційною патологією на фоні зниженої кількості антитіл до дифтерійного токсину достовірно зростають кількість лейкоцитів, показники ШОЕ, D-димеру, СРБ, кортизолу, тривалість гіпертермії та лікування. Спостерігається негативна середньої сили кореляція між рівнем

імуноглобулінів G проти токсину дифтерії та показниками ШОЕ ($r=-0,40$, $p<0,001$), СРБ ($r=-0,34$, $p=0,007$), D-димером ($r=-0,33$, $p=0,018$), кортизолом ($r=-0,38$, $p<0,001$), тривалістю гіпертермії ($r=-0,52$, $p<0,001$), тривалістю лікування ($r=-0,32$, $p=0,017$) та позитивна середньої сили кореляція ($r=0,43$, $p<0,001$) між рівнем специфічних імуноглобулінів G та 25(OH) вітаміну D.

Висновки. Діти з SARS-CoV-2-інфекцією мали значно нижчий рівень IgG проти дифтерійного токсину порівняно з іншими групами дітей. Зниження рівня гуморального імунітету проти дифтерії супроводжувалося підвищенням прозапальних маркерів та кортизолу, а також зниженням рівня 25(OH)D, що може свідчити про тяжчий перебіг інфекційного процесу.

Ключові слова: діти, інфекція, тяжкість захворювання, імуноглобуліни G, дифтерія, COVID-19.

За офіційними джерелами, діти в Україні становлять близько 10 % серед усіх хворих на COVID-19 [1]. З початку пандемії до жовтня 2023 р. в Україні захворіло більше 183 тис. дітей, з них понад 80 дітей померли [2]. На фоні пандемії COVID-19 інфекційні захворювання, які маніфестують респіраторними або шлунково-кишковими проявами, потребують диференційної діагностики із SARS-CoV-2-інфекцією [3,4].

Жоден діагностичний тест для підтвердження етіології коронавірусної хвороби не є на 100 % достовірним, та й не всі вони чутливі з першого дня захворювання. Так, полімеразна ланцюгова реакція, яка вважається «золотим стандартом» діагностики коронавірусу, має достовірність всього лише 89-92 % [5]. Цей метод чутливий лише з 2-3-го дня інфікування [5, 6]. Специфічні імуноглобуліни M проти коронавірусу циркулюють в крові лише з 7-го дня захворювання [7]. Чутливість імуноферментного аналізу становить 84-88 % [6]. Точність експрес-тестів коливається в середньому від 88 до 97 % [8-10]. Тому важливий пошук біомаркерів, які могли б прогнозувати тяжкість будь-яких інфекційних захворювань, в тому числі й COVID-19. Натепер з'являється все більше інформації щодо так званого гетерологічного імунітету, коли інфікування одним конкретним патогеном

(мікроорганізмом) впливає на вроджену або адаптивну імунну відповідь на непов'язаний з ним мікроорганізм [11]. Є дані, що високі титри антитіл до дифтерії та правця частіше асоціювалися із безсимптомним або менш тяжким перебігом COVID-19 [12, 13]. У всьому світі діти отримують декілька щеплень проти дифтерії та правця, у тому числі, три-чотири дози протягом першого року життя (залежно від країни проживання) та одну дозу у віці від 4 до 6 років. Крім того, низька антигенна доза у вигляді АДП-м-анатоксину також вводиться у віці від 9 до 14 років. Тому цікавим і доцільним є вивчення особливостей перебігу інфекційних захворювань, в тому числі й COVID-19, залежно від рівня гуморального імунітету проти дифтерії [14, 15].

Мета дослідження – з'ясувати особливості перебігу інфекційних захворювань у дітей залежно від стану гуморального імунітету проти дифтерії, оцінюючи у них рівень специфічних імуноглобулінів G проти токсину дифтерії у сироватці крові.

Пацієнти і методи

При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнтів та етичні принципи наукових медичних досліджень за участю людини (2000 р.). Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського надано дозвіл на проведення цього дослідження (протокол № 61 від 13.11.2020 р.).

Обстежено 124 дитини віком від 6 до 18 років, серед яких 62 особи були з клінічними проявами лабораторно підтвердженої SARS-CoV-2-інфекції (перша група спостереження), 32 дитини з ознаками інфекційних захворювань (гіпертермія, катаральний синдром та шлунково-кишкові розлади, якими може маніфестувати COVID-19 у дітей [16]) та негативними ПЛР-тестами на SARS-CoV-2 (2-а група спостереження), 30 дітей без ознак захворювання (контрольна група спостереження). Діти з інфекційною патологією перебували на стаціонарному лікуванні. Оцінювали лабораторні показники (С-реактивний білок, ШОЕ, D-димер,) вільний кортизол слини, рівень вітаміну D, тривалість гіпертермії, тривалість лікування. Всім дітям проведено кількісне визначення рівня імуноглобуліну G (IgG) проти

дифтерійного токсину методом імуноферментного аналізу (Diphtheria Elisa IgG, IBL, Німеччина). Рівень специфічних імуноглобулінів G оцінювали кількісно в МО/мл, а також згідно з необхідністю вакцинації чи ревакцинації (менше 0,01 МО/мл – рекомендована базова імунізація, 0,01–0,1 МО/мл – рекомендована бустерна вакцинація, більше 0,1 МО/мл – добрий імунітет). Статистичний аналіз здійснювали за допомогою статистичної програми "Stat Plus" ("StatPlus, AnalystSoft Inc. Version 8.www.analystsoft.com/ua/»), оцінку нормальності розподілу ознак у варіаційному ряді проводили за критерієм Шапіро-Уїлка. За умови правильного розподілу величини ($p > 0,05$, критерій Шапіро-Уїлка) кількісні дані представляли у вигляді $\text{mean} \pm \text{SD}$, при неправильному розподілі ($p < 0,05$ для критерію Шапіро-Уїлка) – кількісні дані представлено у вигляді mediana та ICR (нижній та верхній квартилі). Порівняння частотних показників у групах спостереження здійснювали з використанням критерію χ^2 . Кількісні показники оцінювали критерієм Крускала-Уоліса та Манна-Уїтні. Коефіцієнт кореляції Спірмена використано для непараметричної оцінки статистичної залежності між двома кількісними показниками. Результати вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Середній вік спостережуваних дітей становив $(11,13 \pm 3,77)$ років, контрольної групи – $(11,57 \pm 2,66)$ років, дітей першої групи (з COVID-19) – $(11,56 \pm 4,08)$ років, пацієнтів другої групи (з проявами інфекційних захворювань) – $(9,88 \pm 3,41)$ років ($p = 0,490$). Не було достовірної відмінності між віковим ($p = 0,092$) і статевим складом у групах цього дослідження ($\chi^2 = 2,23$; $p = 0,328$).

Середній рівень імуноглобулінів G проти токсину дифтерії у дітей контрольної групи становив $0,514 [0,377; 0,870]$ МО/л, у дітей основної групи (перша та друга групи спостереження) – $0,264 [0,087; 0,613]$ МО/л ($p = 0,008$, Манна-Уїтні тест). Рівень специфічних імуноглобулінів G достовірно вищий в 1,9 рази у контрольній групі порівняно з дітьми основної групи спостереження.

Значення імуноглобулінів класу G проти токсину дифтерії та їх розподіл у групах спостереження представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники імуноглобулінів класу G проти токсину дифтерії у групах спостереження

Показник	Контрольна група, n=30	Діти з COVID-19, n=62 (група 1)	Діти з іншими інфекційними захворюваннями, n=32 (група 2)	H, p
Імуноглобуліни G проти токсину дифтерії, МО/мл	0,514 [0,377; 0,870]	0,192 [0,075; 0,482]	0,501 [0,167; 0,614]	P=0,031 H=6,96 P ₀₋₁ =0,006* P ₀₋₂ =0,064 P ₁₋₂ =0,125

Примітка (тут і далі). * – статистично достовірна відмінність.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Показник антитоксичних імуноглобулінів G був достовірно вищим в 2,7 разу у дітей контрольної групи порівняно з пацієнтами з проявами SARS-CoV-2-інфекції.

Таблиця 2

Рівень IgG проти токсину дифтерії в сироватці крові у групах спостереження

Рівень IgG проти токсину дифтерії, МО/мл	Контрольна група, n=30	Перша група (COVID-19), n=32	Друга група (інші інфекційні захворювання), n=32	χ^2 ; p
<0,01 МО/мл Рекомендована базова вакцинація	0 %	0 %	0 %	$\chi^2=9,07$ $p=0,011^*$
0,01–0,1 МО/мл Рекомендована бустерна вакцинація (ревакцинація)	4,17 %	37,14 %	19,05 %	
>0,1 МО/мл Добрий імунітет	95,83 %	62,86 %	80,95 %	

Кількість дітей, які потребували ревакцинації проти дифтерії, була у 8,9 разу більшою у першій групі (діти із SARS-CoV-2-інфекцією), в 4,6 разу більшою в другій групі (діти з іншими інфекційними захворюваннями) порівняно з контрольною групою дітей.

Співвідношення кількості лейкоцитів, ШОЕ, D-димеру, СРБ, рівнів вільного кортизолу слини та 25(OH) вітаміну D, наявності та тривалості гіпертермічного синдрому, тривалості лікування залежно від рівня специфічних імуноглобулінів G проти токсину дифтерії показано у таблиці 3.

Таблиця 3

Співвідношення кількості лейкоцитів, ШОЕ, D-димеру, СРБ, наявності та тривалості гіпертермічного синдрому та тривалості лікування залежно від рівня специфічних імуноглобулінів G проти токсину дифтерії

Показник	0,01-0,1 МО/мл	>0,1 МО/мл	p
Кількість лейкоцитів, 10^9 /л	12,40 [5,40; 15,10]	6,75 [4,76; 7,83]	=0,003*
ШОЕ, мм/год	18,00 [12,00; 21,00]	5,00 [3,00; 8,00]	<0,001*
D-димер, мг/л	180,65 [118,73; 252,80]	76,00 [50,00; 120,00]	=0,010*
Кортизол, мкг/дл	0,890 [0,601; 1,045]	0,324 [0,154; 0,594]	=0,004*
СРБ, мг/л	11,00 [4,60; 19,45]	3,40 [2,10; 4,30]	<0,001*
25(OH) вітамін D, нг/мл	15,98 [12,12; 18,39]	22,29 [16,42; 29,48]	<0,001*
Тривалість гіпертермії, дні	6,50 [4,00; 9,00]	2,00 [1,00; 5,25]	=0,002*
Тривалість лікування, дні	11,00 [8,00; 14,00]	6,00 [3,00; 9,00]	=0,002*

У дітей з інфекційною патологією на фоні зниженої кількості антитіл до дифтерійного токсину статистично достовірно збільшується кількість лейкоцитів (в 1,8 разу), показник ШОЕ (в 3,6 разу), D-димеру (в 2,4 разу) СРБ (в 3,2 разу), тривалість гіпертермії (в

3,25 разу) та тривалість лікування (в 1,8 разу). Також у дітей, які потребували ревакцинації, достовірно зменшувався рівень 25(OH) вітаміну D (в 1,4 разу) та зростав вміст вільного кортизолу слини (в 2,7 разу).

Взаємозв'язок між кількістю лейкоцитів, ШОЕ, СРБ, рівнем кортизолу, 25(OH) вітаміном D, тривалістю та рівнем гіпертермії і тривалістю лікування залежно від рівня IgG проти токсину дифтерії показаний у таблиці 4.

Таблиця 4

Взаємозв'язок між кількістю лейкоцитів, ШОЕ, СРБ, рівнем кортизолу, 25(OH) вітаміну D, тривалістю та рівнем гіпертермії і тривалістю лікування залежно від рівня IgG проти токсину дифтерії

Показник	Рівень IgG проти дифтерії, МО/мл	H, p
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$: 4-9 <4 $\geq 9,1$	0,445 [0,167; 0,857] 0,358 [0,223; 0,480] 0,090 [0,052; 0,459]	H=7,09 p=0,029* $p_{4-9 \times 10^9/\text{л} - < 4 \times 10^9/\text{л}} = 0,240$ $p_{4-9 \times 10^9/\text{л} - \geq 9,1 \times 10^9/\text{л}} < 0,004^*$ $p_{< 4 \times 10^9/\text{л} - \geq 9,1 \times 10^9/\text{л}} = 0,124$
ШОЕ, мм/год: 1-10 11-20 21-30 >30	0,468 [0,221; 0,848] 0,080 [0,043; 1,496] 0,080 [0,063; 0,173] 0,051 [0,028; 0,205]	H=13,35 p<0,004* $p_{1-10-11-20} < 0,016^*$ $p_{1-10-21-30} = 0,004^*$ $p_{1-10->30} = 0,013^*$ $p_{11-20-21-30} = 0,446$ $p_{11-20->30} = 0,236$ $p_{21-30->30} = 0,225$
СРБ, мг/л: <5 5-10 11-20 >20	0,457 [0,198; 0,788] 0,194 [0,076; 0,058] 0,084 [0,073; 0,147] 0,034 [0,028; 0,043]	H=14,02 P<0,003* $p_{<5-5-10} = 0,191$ $p_{<5-11-20} = 0,007^*$ $p_{<5->20} < 0,002^*$ $p_{<5-10-11-20} = 0,219$ $p_{5-10->20} = 0,009^*$ $p_{11-20->20} = 0,027^*$
Тривалість гіпертермії, дні: ≤ 5 >5	0,494 [0,222; 0,617] 0,083 [0,049; 0,182]	P<0,001*
Наявність (відсутність) гіпертермічного синдрому: гіпертермії немає; <38 °C; гіпертермія ≥ 38 °C	0,514 [0,425; 0,874] 0,445 [0,167; 0,615] 0,099 [0,068; 0,369]	H=15,16 p<0,001* $p_{\text{немає} < 38 \text{ } ^\circ\text{C}} = 0,041^*$ $p_{\text{немає} \geq 38 \text{ } ^\circ\text{C}} < 0,001^*$ $p_{< 38 \text{ } ^\circ\text{C} - \geq 38 \text{ } ^\circ\text{C}} = 0,006^*$
25(OH) вітамін D, нг/мл: 30-100; 20-30; <20	0,841 [0,521; 0,870] 0,497 [0,185; 0,769] 0,205 [0,077; 0,452]	H=16,05 P<0,001* $P_{30-100-20-30} = 0,034^*$ $P_{30-100-<20} < 0,001^*$ $P_{20-30-<20} = 0,004^*$

Примітка. H – Kruskal-Wallis тест.

Лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, рівня СРБ, тривалості гіпертермії супроводжувались достовірним зменшенням рівня антитіл до дифтерійного токсину. На фоні вищого рівня гіпертермічного синдрому спостерігались менші показники гуморального імунітету проти дифтерії. У пацієнтів з недостатністю та дефіцитом вітаміну D також були меншими показники рівня специфічних антитіл.

Спостерігається негативна середньої сили кореляція між рівнем IgG проти токсину дифтерії та показниками ШОЕ ($r=-0,40$, $p<0,001$), СРБ ($r=-0,34$, $p=0,007$), D-димеру ($r=-0,33$, $p=0,018$), кортизолу ($r=-0,38$, $p<0,001$), тривалістю гіпертермії ($r=-0,52$, $p<0,001$), тривалістю лікування ($r=-0,32$, $p=0,017$) та позитивна середньої сили кореляція

($r=0,43$, $p<0,001$) між рівнем специфічних IgG та 25(OH) вітаміну D.

Давно відомо, що вакцина БЦЖ поліпшує імунітет проти деяких вірусів. У США її використовують для лікування раку сечового міхура, ефективно стимулюючи імунну систему для боротьби з раковими клітинами [17]. А в експериментах *in vivo* підтверджено, що БЦЖ спричиняє епігенетичне перепрограмування моноцитів людини, внаслідок якого індукуються цитокини, зокрема IL-1b, що є важливим для розвитку противірусних імунних реакцій [18, 19]. Також описані позитивні результати від живої поліомієлітної вакцини щодо тимчасового захисту вакцинованих проти вірусних інфекцій, в тому числі і COVID-19, ймовірно, завдяки стимулюванню

імунної системи [20, 21]. Також є дані про спорідненість білків коронавірусу та деяких патогенних мікроорганізмів, зокрема, структура дифтерійного токсину схожа на білок SARS-CoV-2, тому введення дифтерійно-правцевого анатоксину може мати захисний ефект і проти SARS-CoV-2 [22], а також і проти деяких інших захворювань. У нашому дослідженні не вивчалися певні інфекційні захворювання, крім COVID-19 (порівняно з групою інфекційних захворювань із схожими до COVID-19 клінічними симптомами). При порівнянні між групами нашого дослідження встановлено той факт, що найнижчі показники гуморального імунітету проти дифтерії були саме в пацієнтів з коронавірусною інфекцією. Саме в цій групі дітей спостерігалися також вищі показники про-

запальних маркерів, D-димеру, кортизолу, гіпертермічного синдрому, тривалості лікування, а також нижчі показники вітаміну D, який бере участь у функціонуванні імунної системи [23-25]. Тобто COVID-19 потребує подальшого вивчення, і пошук прогностичних біомаркерів для неї та інших інфекційних захворювань триває.

ВИСНОВОК

Діти із SARS-CoV-2-інфекцією мали значно нижчий рівень IgG проти дифтерійного токсину, порівняно з іншими групами дітей. Зниження рівня гуморального імунітету проти дифтерії супроводжувалося підвищенням рівня прозапальних маркерів і кортизолу та зниженням рівня 25(OH)D, що може свідчити про тяжчий перебіг інфекційного процесу.

Література

1. Official information portal of the Ministry of the Health of Ukraine. <https://covid19.gov.ua>. Retrieved from <https://covid19.gov.ua/> [in Ukrainian].
2. Sait of the Ministry of the Health of Ukraine. <https://moz.gov.ua/koronavirus-2019-ncov>. Retrieved from <https://moz.gov.ua/koronavirus-2019-ncov>. [in Ukrainian].
3. Fistera, D., Härtl, A., Pabst, D., Manegold, D. R., Holzner, C., Taube, C.,... & Risse, J. (2021). What about the others: differential diagnosis of COVID-19 in a German emergency department. *BMC Infect Dis* 21, 969. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06663-x>
4. Rigamonti, E., Fusi-Schmidhauser, T., Argentieri, G., & Gianella, P. (2020). Differential diagnoses in COVID-19 pandemic: a retrospective descriptive study. *Italian Journal of Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.4081/ijm.2020.1410>
5. Gudbjartsson, D. F., Norddahl, G. L., Melsted, P., Gunnarsdottir, K., Holm, H., Eythorsson, E.,... & Stefansson, K. (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *The New England Journal of Medicine*, 383(18), 1724–1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116>.
6. Bastos L., Tavazivaet G., Abidi S. K., & Khanal F. A. (2020). Diagnostic accuracy of serological tests for COVID-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>
7. Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Spijker, R., Taylor-Phillips, S.,... & Van den Bruel A. (2020). Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6 (6), CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
8. Wiginton, K. (2021). Guidance on state of the art of COVID-19 rapid antibody tests. Medical Device Coordination Group Document. www.webmd. Retrieved from <https://www.webmd.com/covid/antibody-testing-covid-19>
9. Bigio, J., L-H MacLean, E., Da, S. R., Sulis, G., Kohli, M., Berhane, S.,... & Pai, M. (2023). Accuracy of package inserts of SARS-CoV-2 rapid antigen tests: a secondary analysis of manufacturer versus systematic review data. *Lancet Microbe*, 4(11), 875-882. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00222-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00222-7).
10. Zirbes, J., Sterr, C. M., Keller, C., Engenhart-Cabillic, R., Nonnenmacher-Winter, C., & Günther, F. (2023). Efficiency analysis

of rapid antigen test based SARS-CoV-2 in hospital contact tracing and screening regime: test characteristics and cost effectiveness. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 106(4), 115991. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.115991>

11. Agrawal, B. (2019). Heterologous Immunity: Role in Natural and Vaccine-Induced Resistance to Infections. *Front. Immunol.*, 8,10, 2631. | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02631>

12. Mysore, V., Cullere, X., Settles, M. L., Ji, X., Kattan, M. W., Desjardins, M.,... & Mayadas, T. N. (2021). Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent MMR and Tdap vaccine antigens. *Med.*, 2(9), 1050-1071.e7. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.004>.

13. Panchenko, O. I. & Pavlyshyn, H. A. (2023). Features of the course of COVID-19 in children depending on humoral immunity against tetanus. *Infektsiyi khvoroby – Infectious Diseases*, 1(111), 12-17. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.1.13920> [in Ukrainian].

14. Monereo-Sánchez, J., Luykx, J., Pinzón-Espinosa, J., Geneviève, R., Motazed, E., Westlye, L. T.,...& van der Meer, D. (2021). Vaccination history for diphtheria and tetanus is associated with less severe COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.1101/2021.06.09.21257809>

15. Ietto, G. (2020). SARS-CoV-2: Reasons of epidemiology of severe ill disease cases and therapeutic approach using trivalent vaccine (tetanus, diphtheria and Bordetella pertussis). *Med Hypotheses*, 141, 109779. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109779>

16. Vidya, G., Kalpana, M., Roja, K., Nitin, J. A. & Taranikanti, M. (2021). Pathophysiology and Clinical Presentation of COVID-19 in Children: Systematic Review of the Literature. *Maedica (Bucur)*, 16(3), 499-506. <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.16.3.499>

17. Guallar-Garrido, S., & Julián, E. (2020). Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Therapy for Bladder Cancer: An Update. *ImmunoTargets and therapy*, 9, 1–11. <https://doi.org/10.2147/ITT.S202006>

18. O'Connor, E., Teh, J., Kamat, A. M., & Lawrentschuk, N. (2020). Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future oncology*, 16(19), 1323–1325. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0381>

19. Kleinnijenhuis, J., Quintin, J., Preijers, F., Benn, C. S., Joosten, L. A., Jacobs, C.,...& Netea, M. G. (2014). Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and

innate trained immunity. *Journal of Innate Immunity*, 6(2), 152–158. <https://doi.org/10.1159/000355628>

20. Aaby, P., Netea, M. G., & Benn, C. S. (2023). Beneficial non-specific effects of live vaccines against COVID-19 and other unrelated infections. *The Lancet. Infectious diseases*, 23(1), e34–e42. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00498-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00498-4).

21. Rao, U. S., V., Rao, U., Kunigal, S. S., Kannan, S., Kumar, J., & Gulia, A. (2021). Live-attenuated oral polio vaccine as a potential source of protection against COVID-19 – Review of literature. *Indian Journal of Medical Sciences*, 73(1), 41–47. https://doi.org/10.25259/IJMS_176_2021.

22. Monereo-Sánchez, J., Luykx, J. J., Pinzón-Espinosa, J., Richard, G., Motazed, E., Westlye, L. T., Andreassen, O. A., & van der Meer, D. (2021). Diphtheria And Tetanus Vaccination History Is Associated With Lower Odds of COVID-19 Hospitalization. *Frontiers in immunology*, 12, 749264. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.749264>.

23. Barlow, P. G., Svoboda, P., Mackellar, A., Nash, A. A., York, I. A., Pohl, J., Davidson, D. J., & Donis, R. O. (2011). Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PloS One*, 6(10), e25333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>

24. Kaufman, H. W., Niles, J. K., Kroll, M. H., Bi, C., & Holick, M. F. (2020). SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS One*, 15(9), e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>

25. Wang, T. T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., Tavera-Mendoza, L., Lin, R., Hanrahan, J. W., Mader, S., & White, J. H. (2004). Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *Journal of immunology*, 173(5), 2909–2912. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>

HUMORAL IMMUNITY AGAINST DIPHTHERIA IN SCHOOL-AGE CHILDREN DURING THE COVID-19 PANDEMIC

H. A. Pavlyshyn, O. I. Panchenko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. *The aim of the study* was to find out the features of the course of infectious diseases in children depending on the state of humoral immunity against diphtheria, assessing the level of specific immunoglobulins G against diphtheria toxin in blood serum.

Patients and methods. Totally of 124 children aged 6 to 18 years were examined: 62 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, 32 patients with other infectious diseases (with the exception of diphtheria) and negative laboratory tests for COVID-19, 30 children without signs of disease (control group). All children were tested for C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), procalcitonin, cortisol, D-dimer, 25(OH)vitamin D, duration of hyperthermic syndrome and duration of treatment, as well as determination of immunoglobulin G (Ig G) against diphtheria toxin by enzyme-linked immunosorbent assay (Diphtheria Elisa Ig G, IBL, Germany). The results were evaluated as follows: less than 0.01 IU/ml – recommended basic immunization, 0.01–0.1 IU/ml – recommended booster vaccination (revaccination), more than 0.1 IU/ml – good immunity.

Results and discussion. The indicator of antitoxic immunoglobulin G was 1.9 times higher in children of the control group compared to patients with manifestations of infectious diseases. A decrease in immunoglobulin G levels is associated with an increase in pro-inflammatory markers, cortisol, duration of hyperthermic syndrome, and duration of treatment. 4.17 % of children in the

control group needed booster vaccination, 37.14 % in the group with SARS-CoV-2 infection, and 19.05 % of children in the group of children with other infectious diseases needed a booster dose of anti-diphtheria toxoid. In children with infectious pathology, a reduced number of antibodies to diphtheria toxin was associated with an increase in the number of leukocytes, ESR, D-dimer, CRP, cortisol, the duration of hyperthermia and the duration of treatment. There is a negative medium-strength correlation between the level of immunoglobulin G against diphtheria toxin and ESR ($r=-0.40$, $p<0.001$), CRP ($r=-0.34$, $p=0.007$), D-dimer ($r=-0.33$, $p=0.018$), cortisol ($r=-0.38$, $p<0.001$), duration of hyperthermia ($r=-0.52$, $p<0.001$), duration of treatment ($r=-0.32$, $p=0.017$), and positive medium-strength correlation ($r=0.43$, $p<0.001$) between the level of specific immunoglobulin G and 25(OH)vitamin D.

Conclusions. Children with SARS-Co-2 infection had significantly lower levels of Ig G against diphtheria toxin compared to other groups of children. A decrease in the level of humoral immunity against diphtheria was accompanied by an increase in pro-inflammatory markers and cortisol and a decrease in the level of 25(OH)D, which may indicate a more severe course of the infectious process.

Key words: children; infection; disease severity; immunoglobulins G; diphtheria; COVID-19.

Відомості про авторів:

Павлишин Галина Андріївна – д. мед. наук, професорка, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: pavlishin@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-4106-2235

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Панченко Ольга Іванівна – аспірантка кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: panchenko_oi@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-6160-3823

Information about the authors:

Pavlyshyn H. A. – MD, Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Head of the Department of Pediatrics No. 2; e-mail: pavlishin@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-4106-2235

Panchenko O. I. – PhD fellow, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Pediatrics No. 2; e-mail: panchenko_oi@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-6160-3823

Конфлікт інтересів: немає.

The authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 1.10.2023 р.