

РІВЕНЬ СТРЕСУ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З COVID-19

©Г. А. Павлишин, О. І. Панченко

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

РЕЗЮМЕ. Мета – дослідити рівень стресу у дітей шкільного віку з різним перебігом COVID-19 шляхом визначення в них рівня вільного кортизолу слини.

Матеріал і методи. Обстежено 90 дітей віком від 6 до 18 років: 60 пацієнтів були з клінічними проявами лабораторно підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції та 30 дітей без ознак захворювання (контрольна група). Проведено оцінку рівня вільного кортизолу слини у спостережуваних групах дітей. За тяжкістю перебігу захворювання сформовано 3 групи: перша – 20 дітей із легким перебігом COVID-19, друга – 31 пацієнт із середньотяжким перебігом захворювання, третя – 9 дітей з тяжким перебігом COVID-19. Кількісне визначення рівня вільного кортизолу слини проводили методом імуноферментного аналізу (Cortisol Saliva Elisa, TECAN, Гамбург, Німеччина). Результат оцінювали в мікрограм/децилітрах (мкг/дл). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми «Stat Plus». Статистично достовірним вважали результат при $p < 0,05$.

Результати. Середній вік дітей, які перебували під спостереженням, склав $(11,47 \pm 3,80)$ років. У групах даного дослідження не було достовірної відмінності між статевим ($\chi^2=4,97$; $p=0,174$) складом та віком ($p=0,490$). Середній рівень вільного кортизолу слини у дітей контрольної групи становив $0,158 [0,088; 0,365]$ мкг/дл, у дітей з проявами SARS-CoV-2-інфекції – $0,740 [0,313; 1,024]$ мкг/дл ($p < 0,001$). Не було достовірної різниці у значеннях кортизолу між пацієнтами чоловічої та жіночої статі ($p=0,355$). Достовірне підвищення рівня цього показника спостерігалось на фоні зростання тяжкості захворювання ($N=27,30$, $P < 0,001$). Виявлено позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем вільного кортизолу та показниками ШОЕ ($r=0,47$, $p < 0,001$), СРБ ($r=0,42$, $p < 0,001$), рівнем глікемії ($r=0,47$, $p=0,004$), прокальцитоніну ($r=0,31$, $p=0,044$), тривалістю гіпертермії ($r=0,39$, $p=0,006$), лікування ($r=0,42$, $p=0,002$).

Висновки. Пацієнти дитячого віку, хворі на COVID-19, мали високий рівень стресу, який достовірно залежав від перебігу даного захворювання. У дітей із проявами COVID-19 спостерігали достовірно більші показники рівня кортизолу слини, порівняно з контрольною групою, що вказує на рівень стресу в даній групі пацієнтів. Достовірно підвищення рівня вільного кортизолу асоціюється з підвищенням прозапальних маркерів (ШОЕ, СРБ, прокальцитонін), а також з тривалістю лікування та тривалістю гіпертермії, що свідчить про зростання тяжкості захворювання. Кортизол в поєднанні з іншими маркерами може бути корисним в якості прогностичного маркера результату захворювання. Визначення рівня кортизолу в пацієнтів з COVID-19 може спричинити нові напрямки в лікуванні даного захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти; COVID-19; стрес; кортизол.

Вступ. Стрес (від англ. stress – напруга, тиск) – неспецифічна реакція організму у відповідь на сильну дію подразника ззовні, яка перевищує норму, а також відповідна реакція нервової та інших систем. Гострий стрес (еустрес) – активує функціональні резерви організму, сприяє ліквідації самого причинного фактора стресу (стресового фактора), при цьому є нетривалим, негативного впливу на системи організму не має [1]. Хронічний стрес (дистрес) – це тривалий стрес, внаслідок якого вичерпуються захисні механізми адаптації, в результаті чого виникають різні захворювання чи прогресують уже наявні [2]. Основними гормонами, що виділяються при гострому стресі, є катехоламіни, при хронічному – глюкокортикостероїди. Коронавірусна хвороба «зробила виклик» усьому людству [3]. Основними стресовими факторами для населення в період пандемії COVID-19 були тотальна ізоляція, страх смерті, втрати місця роботи [4], тобто людство жило в умовах хронічного стресу, який тривав близько двох років. Триває пошук біомаркерів, які могли б спрогнозувати рівень захворюваності на COVID-19 та важкість перебігу даного захворювання. Рівень кортизолу, як один з біомар-

керів стресу [5], спричинює адаптивні зміни в регуляції імунної системи [6–9]. Відомо, що високі показники кортизолу, підвищують ризик смерті людини, інфікованої SARS-CoV-2, та погіршують перебіг захворювання [5], що зумовлено активацією імуногенної відповіді на адренкортикотропний гормон [10]. Кортизол циркулює в організмі у вигляді двох фракцій: вільної (не зв'язана з білками і вільно проходить у слину) та зв'язаної з білками (оцінювати вміст кортизолу по цій фракції не завжди доцільно, оскільки при захворюваннях часто відмічається той чи інший ступінь білкової недостатності) [6]. Тому оцінка стероїдних гормонів у сніжці дозволяє специфічно визначити біологічно активну або «вільну» фракцію цільового гормону, яка корелює з кількістю вільного та біологічно активного гормону у крові.

Мета дослідження. З'ясувати рівень стресу у дітей шкільного віку з різним перебігом COVID-19 шляхом визначення в них рівня вільного кортизолу слини.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на базі КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». При виконанні робо-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

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

Проведено обстеження 90 дітей віком від 6 до 18 років, серед яких 60 осіб були з клінічними проявами лабораторно підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції та 30 дітей без ознак COVID-захворювання. З дослідження виключалися діти з імунодефіцитами, нейроендокринними захворюваннями, після прийому анамнестично імуносупресивної терапії, до призначення системних чи інгаляційних глюкокортикостероїдів. Жоден пацієнт з COVID-19 не мав критичного перебігу захворювання (гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність, септичний шок) [11], не знаходився на штучній вентиляції легень. Оцінено клінічний перебіг захворювання та лабораторні показники (С-реактивний білок, ШОЕ, прокальцитонін, рівень глікемії, лейкоцитів). За тяжкістю перебігу захворювання, сформовано 3 групи: 20 дітей з легким перебігом COVID-19 – перша група, 31 пацієнт з середньо-тяжким перебігом – друга група, та 9 пацієнтів з тяжким перебігом захворювання – третя група. Діти без будь-яких проявів інфекційних захворювань (30 осіб) склали контрольну групу. Критеріями легкого перебігу захворювання були субфебрильне підвищення температури тіла, діарейний синдром без ознак ексикозу, катаральний синдром без ураження нижніх дихальних шляхів, зміни смаку чи нюху [11]. Критеріями середньої тяжкості були гіпертермія вище субфебрильної, прояви ексикозу, ознаки пневмонії без порушення показників сатурації. Пацієнти з важким перебігом захворювання лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, спостерігалися ознаки важкої дихальної недостатності [12], потребували додаткової подачі кисню. Проведено кількісне визначення рівня

вільного кортизолу в слині методом імуноферментного аналізу ((Cortisol Saliva Elisa, TECAN, Гамбург, Німеччина). Результат оцінювався в мкг/дл. Такі показники, як кількість лейкоцитів, рівні ШОЕ, прокальцитоніну, СРБ, тривалість гіпертермії та тривалість лікування – також свідчать про перебіг захворювання, спричиненого SARS-CoV-2 [13], тому проводилась оцінка рівня даних показників залежно від динаміки рівня кортизолу. Статистичний аналіз проводився за допомогою програми «Stat Plus», оцінку нормальності розподілу ознак у варіаційному ряді проводили за критерієм Шапіро-Вілка. За умови правильного розподілу величини ($p > 0,05$ для критерію Шапіро-Вілка) кількісні дані представляли у вигляді $\text{mean} \pm \text{SD}$, при неправильному розподілі ($p < 0,05$ для критерію Шапіро-Вілка) – кількісні дані представлено у вигляді mediana та ICR (нижній та верхній квантилі). Кількісні показники оцінювались критерієм Крускала-Уоліса та Мана – Уїтні. Використовувався коефіцієнт кореляції Спірмана.

Результати й обговорення. Середній вік спостережуваних дітей склав $(11,47 \pm 3,80)$ років, контрольної групи – $(11,57 \pm 3,27)$ роки, дітей першої групи (з легким перебігом COVID-19) – $(12,00 \pm 3,92)$ років, пацієнтів другої групи (з середньоважким перебігом COVID-19) – $(11,54 \pm 4,05)$ років, третьої групи (важкий перебіг COVID-19) – $(9,67 \pm 4,39)$ років ($p = 0,490$). Не було достовірної відмінності між статевим складом у групах даного дослідження ($\chi^2 = 4,97$; $p = 0,174$).

Середній рівень вільного кортизолу слини у дітей контрольної групи становив $0,158 [0,088; 0,365]$ мкг/л, у дітей з проявами SARS-CoV-2-інфекції – $0,740 [0,313; 1,024]$ мкг/дл ($p < 0,001$). Не було достовірної різниці у значеннях кортизолу між хлопчиками та дівчатками ($p = 0,355$) та серед вікових груп спостереження ($p = 0,181$, $N = 4,88$).

Показники вільного кортизолу слини та їх розподіл у групах спостереження представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники вільного кортизолу слини у групах спостереження

Показник	Контрольна група, n=30	Діти з проявами SARS-CoV-2-інфекції, n=60			H, p
		I група	II група	III група	
Вільний кортизол, мкг/дл	0,158 [0,088; 0,365]	0,585 [0,249; 1,021]	0,696 [0,320; 0,955]	1,110 [1,012; 1,308]	H=27,30; P<0,001*

Примітка. * – статистично достовірна відмінність.

Показник вільного кортизолу був вищим в 4,4 раза у дітей контрольної групи, порівняно з пацієнтами з проявами SARS-CoV-2-інфекції. Достовірне підвищення рівня даного показника спостерігається на фоні зростання тяжкості захворювання.

Співвідношення кількості лейкоцитів, ШОЕ, рівня глюкози, прокальцитоніну, СРБ, кількості лейкоцитів, тривалості гіпертермії та тривалості лікування залежно від рівня вільного кортизолу слини показано у таблиці 2.

Таблиця 2. Співвідношення кількості лейкоцитів, ШОЕ, СРБ, прокальцитоніну, тривалості гіпертермії та тривалості лікування залежно від рівня вільного кортизолу слини

Показник	Рівень вільного кортизолу, мкг/дл	РН
Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л: – 4–9×10 ⁹ /л; – <4×10 ⁹ /л – ≥9,1×10 ⁹ /л	0,349 [0,123; 0,694] 0,531 [0,252; 0,841] 1,006 [0,775; 1,041]	P<0,001*, H=13,85 P _{4-9×10⁹/л – <4×10⁹/л} =0,201 P _{4-9×10⁹/л – ≥9,1×10⁹/л} <0,001* P _{<4×10⁹/л – ≥9,1×10⁹/л} =0,026*
ШОЕ, мм/год: – 1–10 – 11–20 – 21–30 – >30	0,314 [0,124; 0,587] 0,965 [0,696; 1,012] 1,021 [0,924; 1,082] 1,112 [1,077; 1,417]	H=21,56 P<0,0001* P _{1-10 – 11-20} <0,001* P _{1-10 – 21-30} =0,006* P _{1-10 – 21-30} =0,019* P _{11-20 – 21-30} =0,172 P _{11-20 – >30} =0,034* P _{21-30 – >30} =0,177
СРБ, мг/л: – менше 5 – 5–10 – 11–20 >20	0,352 [0,131; 0,696] 0,704 [0,187; 1,020] 0,775 [0,672; 0,804] 1,041 [1,013; 1,182]	P=0,006* H=12,40 P _{<5 – 5-10} =0,133 P _{<5 – 11-20} =0,031* P _{<5 – >20} <0,001* P _{<5-10-11-20} =0,477 P _{5-10 – >20} =0,014* P _{11-20 – >20} =0,005
Прокальцитонін, нг/мл: – <0,5 – ≥0,5	0,684 [0,375; 0,949] 1,022 [0,780; 1,146]	P=0,041*
Глюкоза, ммоль/л: – ≤5,5 – >5,5	0,672 [0,285; 1,003] 1,067 [1,024; 1,192]	P=0,001*
Тривалість гіпертермії, дні: – ≤5 днів – >5 днів	0,577 [0,150; 0,851] 0,996 [0,698; 1,040]	P=0,002*
Тривалість лікування, дні: – ≤14 днів – >14 днів	0,696 [0,276; 1,007] 1,041 [1,018; 1,202]	P=0,002*

Примітка 1.* – статистично достовірна відмінність. 2. Достовірність відмінностей між групами: p_{к-і}=0,004, p_{к-ii}<0,001, p_{к-iii}<0,001, p_{iii}=0,002, p_{iii}<0,001

У дітей з проявами COVID-19 збільшення кількості лейкоцитів, підвищення показників ШОЕ, СРБ, прокальцитоніну, рівня глікемії, тривалості гіпертермії та тривалості лікування достовірно супроводжувалось вищими показниками вільного кортизолу слини.

Спостерігається позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем вільного кортизолу та показниками ШОЕ (r=0,47, p<0,001), СРБ (r=0,42, p<0,001), рівнем глікемії (r=0,47, p=0,004), прокальцитоніном (r=0,31, p=0,044) тривалістю гіпертермії (r=0,39, p=0,006), тривалістю лікування (r=0,42, p=0,002).

Кортизол методом дифузії проникає в слину залозу, незалежно від швидкості утворення слини та швидкості слиновиділення [14]. Це важливо у тяжкохворих пацієнтів та у пацієнтів з ексикозом. Ця популяція людей має знижене слиноутворення та слиновиділення (у зв'язку з рестриктивним типом водного навантаження чи втратами рідини, що також спостерігається у пацієнтів з COVID-19). Забір слини є неінвазивним методом, що зводить до мінімуму додатковий фактор стресу, особливо у дітей [15]. Протягом майже двох років пандемії COVID-19 людство, в тому числі й дитяче населення, жило в умовах соціаль-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ної ізоляції, яка є одним із суттєвих факторів стресу [16]. Підвищення кортизолу може бути зумовлено як стресом, так і впливом самого коронавірусу. У нашому дослідженні рівень кортизолу був суттєво підвищений саме у інфікованих дітей, його рівень зростає разом із тяжкістю захворювання. SARS-CoV-2, як і інші патогенні мікроорганізми, стимулює вироблення інтерлейкіну-6, який є одним з потужних стимуляторів виділення кортизолу [17]. Також не виключається прямий вплив коронавірусу на тканину надниркових залоз, багату на ACE-2-рецептори [18]. При тривалій гіперкортизолемії знижується чутливість рецепторів до кортизолу [7], що призводить до надмірного його виділення, імуносупресії, порушення функціонування багатьох органів та систем [19].

Висновки. Пацієнти дитячого віку з проявами COVID-19 мають високий рівень стресу, який достовірно залежить від перебігу захворювання. У дітей, інфікованих SARS-CoV-2, середній рівень кортизолу сечі у 4,4 раза вищий, порівняно з контрольною групою. Достовірно зростання рів-

ня вільного кортизолу спостерігається на фоні збільшення тяжкості захворювання. У дітей із проявами COVID-19 збільшення рівня вільного кортизолу сечі асоціюється з високими показниками лейкоцитів, ШОЕ, СРБ, прокальцитоніну, рівня глікемії, тривалості гіпертермії та тривалості лікування. Підвищений рівень кортизолу в крові хворих на COVID-19 як маркера стресу є додатковим показником того, що людина перебуває в зоні ризику й переносить захворювання в особливо важкій формі [8, 9, 21]. Кортизол в поєднанні з іншими маркерами може бути корисним як прогностичний показник результату захворювання. Оцінка рівня кортизолу, як маркера стресу в пацієнтів з COVID-19, може розглядатися як новий напрямок лікування даного захворювання.

Перспективи подальших досліджень. SARS-CoV-2 залишається разом з людством у вигляді різноманітних мутацій [20]. Потрібне подальше вивчення рівня кортизолу як можливого прогностичного біомаркера тяжкості перебігу коронавірусної інфекції поза її пандемією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Levenson R. W. Stress and illness: A role for specific emotions / R. W. Levenson // Psychosomatic Medicine. – 2020. – Vol. 81, No. 8. – P. 720–730. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000736.
2. Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: impact on health / N. C. Nicolaidis, E. Charmandari, T. Kino [et al.] // Front. Endocrinol. – 2017. – Vol. 8, No. 70. DOI: 10.3389/fendo.2017.00070.
3. Endocrinology and COVID-19: A Cross-Disciplinary Topic / V. Regitz-Zagrosek, F. Mauvais-jarvis, S. Hofmann [et al.] // Lausanne: Frontiers Media SA. – 2022. – P. 91–94. DOI: 10.3389/978-2-88976-977-3.
4. The Impact of Covid-19 Experiences and Associated Stress on Anxiety, Depression, and Functional Impairment in American Adults / M. W. Gallagher, M. J. Zvolensky, L. J. Long [et al.] // Cognitive therapy and research. – 2020. – Vol. 44, No. 6. – P. 1043–1051. DOI: 10.1007/s10608-020-10143-y.
5. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / T. Tan, B. Khoo, E. G. Mills [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8, No. 8 – P. 659–660. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30216-3.
6. El-Farhan N. Measuring cortisol in serum, urine and saliva – are our assays good enough? / N. El-Farhan, D. A. Rees, C. Evans // Ann. Clin. Biochem. – 2017. – Vol. 54 – P. 308–322. DOI: 10.1177/0004563216687335.
7. Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: impact on health / N. C. Nicolaidis, E. Charmandari, T. Kino [et al.] // Front. Endocrinol. – 2017. – Vol. 8, No. 70. DOI: 10.3389/fendo.2017.00070.

8. Changes in Physiological Levels of Cortisol and Adrenocorticotrophic Hormone upon Hospitalization Can Predict SARS-CoV-2 Mortality: A Cohort Study / I. Ahmadi, H. E. Babaki, M. Maleki [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2022. DOI: 10.1155/2022/4280691.
9. Güven M. Could serum total cortisol level at admission predict mortality due to coronavirus disease 2019 in the intensive care unit? A prospective study / M. Güven, H. Gültekin // Sao Paulo Medical Journal. – 2021. – Vol. 139, No. 4. – P. 398–404. DOI: 10.1590/1516-3180.2020.0722.R1.2302021.
10. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications / R. Pal // Endocrine. – 2020. – Vol. 68. – P. 251–262. DOI: 10.1007/s12020-020-02325-1.
11. WHO. COVID-19. Clinical management: Living guidance. – 2021. Access Mode: <https://iris.who.int/handle/10665/338882>.
12. Наказ МОЗ України № 2583 від 11.11.2020 року про затвердження Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». – 2020. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/uploads/5/2719/dn_2583_11_11_2020_dod.pdf.
13. Semiz S. COVID19 biomarkers: What did we learn from systematic reviews? / S. Semiz // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2022 – Vol. 12. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1038908.
14. Stimulated Salivary Cortisol as a Noninvasive Diagnostic Tool for Adrenal Insufficiency / Y. J. Kim, J. H. Kim, A. R. Hong [et al.] // Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea). – 2020. – Vol. 35, No. 3. – P. 628–635. DOI: 10.3803/EnM.2020.707.
15. Choi M. H. Clinical and Technical Aspects in Free Cortisol Measurement / M. H. Choi // Endocrinol. Metab. –

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
2022. – Vol. 37, No. 4. – P. 599–607. DOI: 10.3803/EnM.2022.1549.

16. Mother and child hair cortisol during the COVID-19 pandemic: Associations among physiological stress, pandemic-related behaviors, and child emotional-behavioral health / N. B. Perry, B. Donzella, M. F. Troy [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2022. – Vol. 137. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105656.

17. Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine-immune adaptations. / M. P. Yavropoulou, M. G. Tektonidou, G. P. Chrousos, M. G. Filippa // *Endocrine*. – 2022. – Vol. 75. – P. 317–327. DOI: 10.1007/s12020-021-02968-8.

18. The adrenal cortex, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection. / Y. Mao, B. Xu, W. Guan [et al.] //

Front. Endocrinol. – 2020. – Vol. 11. DOI: 10.3389%2Ffendo.2020.593179.

19. Miller G. E. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model / G. E. Miller, S. Cohen, A. K. Ritchey // *Health Psychol.* – 2002. – Vol. 21, No. 6. – P. 531–541. DOI: 10.1037//0278-6133.21.6.531.

20. Munnink O. SARS-CoV-2 variants and resources / O. Munnink, B. B. Koopmans, M. Tracking // *Nat. Methods*. – 2023. – Vol. 20. – P. 489–490. DOI: 10.1038/s41592-023-01833-y.

21. Choy K. W. Cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / K. W. Choy // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, No. 808. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30305-3.

REFERENCES

1. Levenson, R.W. (2020). Stress and illness: A role for specific emotions. *Psychosomatic Medicine*, 81(8), 720-730. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000736.

2. Nicolaidis, N.C., Charmandari, E., Kino, T., & Chrousos, G.P. (2017). Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: impact on health. *Front. Endocrinol.*, 8(70). DOI: 10.3389/fendo.2017.00070.

3. Regitz-Zagrosek, V., Mauvais-jarvis, F., Hofmann, S., Holly, J. M. P., Kautzky-Willer, A., & Bao, W., (2022). Endocrinology and COVID-19: A Cross-Disciplinary Topic. *Lausanne: Frontiers Media SA*, 91-94. DOI: 10.3389/978-2-88976-977-3.

4. Gallagher, M.W., Zvolensky, M.J., Long, L.J., Rogers, A.H., & Garey, L. (2020). The Impact of Covid-19 Experiences and Associated Stress on Anxiety, Depression, and Functional Impairment in American Adults. *Cognitive therapy and research*, 44(6), 1043-1051. DOI: 10.1007/s10608-020-10143-y.

5. Tan, T., Khoo, B., Mills, E.G., Phylactou, M., Patel, B., Eng, P., & Dhillon, W.S. (2020). Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(8), 659-660. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30216-3.

6. El-Farhan, N., Rees, D.A., & Evans, C. (2017). Measuring cortisol in serum, urine and saliva – are our assays good enough? *Annals of clinical biochemistry*, 54(3), 308-322. DOI: 10.1177/0004563216687335.

7. Nicolaidis, N.C., Charmandari, E., Kino, T., & Chrousos, G.P. (2017). Stress-Related and Circadian Secretion and Target Tissue Actions of Glucocorticoids: Impact on Health. *Frontiers in endocrinology*, 8(70). DOI: 10.3389/fendo.2017.00070.

8. Ahmadi, I., Babaki E.H., Maleki, M., Jarineshin, H., Kaffashian, M.R., Hassaniyazad, M., Kenarkoohi, A., & Sohrabipour, S. (2022). Changes in Physiological Levels of Cortisol and Adrenocorticotropic Hormone upon Hospitalization Can Predict SARS-CoV-2 Mortality: A Cohort Study. *International journal of endocrinology*. DOI: 10.1155/2022/4280691.

9. Güven, M., & Gültekin, H. (2021). Could serum total cortisol level at admission predict mortality due to coronavirus disease 2019 in the intensive care unit? A prospective study. *Sao Paulo medical journal*, 139(4), 398-404. DOI: 10.1590/1516-3180.2020.0722.R1.2302021.

10. Pal, R. (2020). COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*, 68(2), 251-252. DOI: 10.1007/s12020-020-02325-1.

11. World Health Organization (2021). COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. World Health Organization. Retrieved from: <https://iris.who.int/handle/10665/338882>.

12. (2020). Nakaz MOZ Ukrayiny № 2583 vid 11.11.2020 roku pro zatverdzhennya Protokolu «Nadannya medychnoyi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19)» [Order of the MOH of Ukraine No. 2583 dated 11.11.2020 on approval of the Protocol "Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)". Retrieved from: http://moz.gov.ua/uploads/5/27190-dn_2583_11_11_2020_dod.pdf [in Ukrainian].

13. Semiz, S. (2022). COVID19 biomarkers: What did we learn from systematic reviews? *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1038908.

14. Kim, Y.J., Kim, J.H., Hong, A.R., Park, K.S., Kim, S.W., Shin, C.S., & Kim, S.Y. (2020). Stimulated Salivary Cortisol as a Noninvasive Diagnostic Tool for Adrenal Insufficiency. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 35(3), 628-635. DOI: 10.3803/EnM.2020.707.

15. Choi, M.H. (2022). Clinical and Technical Aspects in Free Cortisol Measurement. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 37(4), 599-607. DOI: 10.3803/EnM.2022.1549.

16. Perry, N.B., Donzella, B., Troy, M.F., & Barnes, A.J. (2022). Mother and child hair cortisol during the COVID-19 pandemic: Associations among physiological stress, pandemic-related behaviors, and child emotional-behavioral health. *Psychoneuroendocrinology*, 137. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105656.

17. Yavropoulou, M.P., Filippa, M.G., Mantzou, A., Ntziora, F., Mylona, M., Tektonidou, M.G., & Sfikakis, P.P. (2022). Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine-immune adaptations. *Endocrine*, 75(2), 317-327. DOI: 10.1007/s12020-021-02968-8.

18. Mao, Y., Xu, B., Guan, W., Xu, D., Li, F., Ren, R., Zhu, X., Gao, Y., & Jiang, L. (2021). The Adrenal Cortex, an Underestimated Site of SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in endocrinology*, 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.593179.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

19. Miller, G.E., Cohen, S., & Ritchey, A.K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol.*, 21(6), 531-541. DOI: 10.1037//0278-6133.21.6.531.

20. Munnink, O., Koopmans, B.B., & Tracking, M. (2023). SARS-CoV-2 variants and resources. *Nat. Methods*, 20, 489-490. DOI: 10.1038/s41592-023-01833-y.

21. Choy, K.W. (2020). Cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(10), 808. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30305-3.

STRESS LEVEL IN SCHOOL-AGE CHILDREN WITH COVID-19

©H. A. Pavlyshyn, O. I. Panchenko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The aim – to find out the level of stress in school-aged children with different courses of COVID-19 by determining their level of free salivary cortisol.

Material and Methods. Totally 90 children aged 6 to 18 years were examined: 60 patients with manifestations of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and 30 children without signs of the disease (control group). The level of free salivary cortisol was assessed in all children of this study. According to the severity of the disease, 3 groups were formed: the first – 20 children with a mild course of COVID-19, the second group – 31 patients with a moderate to severe course of the disease, the third – 9 children with severe COVID-19. Quantitative determination of the level of free cortisol in saliva was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (Cortisol Saliva Elisa, TECAN, Hamburg, Germany). The result was evaluated in micrograms/deciliter ($\mu\text{g}/\text{dL}$). Statistical analysis was carried out using the "Stat Plus" program. The result was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The mean age of all children was (11.47 ± 3.80) years. There was no significant difference between sex ($\chi^2=4.97$; $p=0.174$) and age ($p=0.490$) in the study groups. The mean level of free salivary cortisol in children of the control group was $0.158 [0.088; 0.365] \mu\text{g}/\text{dL}$, in children with manifestations of SARS-CoV-2 infection – $0.740 [0.313; 1.024] \mu\text{g}/\text{dL}$ ($p < 0.001$). There was no significant difference in cortisol values between male and female patients ($p=0.355$). A significant increase in the level of this indicator was associated with the severity of the disease ($H=27.30$, $P < 0.001$). There is a positive medium-strength correlation between the level of free cortisol and ESR ($r=0.47$, $p < 0.001$), CRP ($r=0.42$, $p < 0.001$), glycemic level ($r=0.47$, $p=0.004$), procalcitonin ($r=0.31$, $p=0.044$) duration of hyperthermia ($r=0.39$, $p=0.006$), duration of treatment ($r=0.42$, $p=0.002$).

Conclusions. Pediatric patients with COVID-19 have a higher level of stress, which reliably depends on the course of this disease. In children with manifestations of COVID-19, significantly higher levels of free salivary cortisol were observed compared to the control group, which indicates a higher level of stress in this group of patients. A significant increase in free cortisol levels is associated with an increase in pro-inflammatory markers (ESR, CRP, procalcitonin), as well as the duration of treatment and the duration of hyperthermia, indicating an increase in the severity of the disease. Cortisol in combination with other markers may be useful as a prognostic marker of disease outcome. Determination of cortisol levels in patients with COVID-19 may lead to new directions in the treatment of this disease.

KEY WORDS: children; COVID-19; stress; cortisol.

Отримано 04.11.2023

Електронна адреса для листування: panchenko_oi@tdmu.edu.ua