

©Г. А. Павлишин, О. В. Лабівка

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

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ

Мета дослідження – розробка моделі прогнозування, що дозволяє ідентифікувати дітей із високим ризиком розвитку тяжкого перебігу COVID-19 і своєчасно застосовувати профілактичні заходи.

Матеріали та методи. Обстежено 112 дітей віком від 1 місяця до 18 років із підтвердженим діагнозом COVID-19. Дослідження проводили на основі даних про рівні вітамінів і цитокінів у сироватці крові з використанням методу імуноферментного аналізу (ІФА).

Результати дослідження та їх обговорення. До моделі увійшли ключові предиктори ризику тяжкого перебігу COVID-19: прозапальні цитокіни TNF- α і IL-6, а також вітаміни А, D і В9. Ці показники виявилися значущими для оцінки ризику розвитку тяжких форм хвороби у дітей, дозволяючи ефективно прогнозувати різні рівні ризику та адаптувати профілактичні заходи.

Висновки. Дослідження підтвердило важливу роль прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6, а також рівнів вітамінів А, D, В9 у прогнозуванні ризику тяжкого перебігу COVID-19 у дітей. Розроблена математична модель на основі множинного регресійного логістичного аналізу дозволяє з високою точністю визначати пацієнтів із підвищеним ризиком тяжкого перебігу хвороби. Це дає можливість своєчасно впроваджувати профілактичні заходи та індивідуалізувати лікування, що, своєю чергою, сприяє зниженню частоти тяжких форм COVID-19 у дітей та оптимізації використання медичних ресурсів.

Ключові слова: COVID-19; вітаміни; прозапальні цитокіни; математична модель.

H. A. Pavlyshyn, O. V. Labivka

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

PROGNOSTICATION OF THE RISK OF SEVERE COVID-19 IN CHILDREN

The aim of the study – to develop a prediction model that allows identifying children at high risk of developing severe COVID-19 and applying preventive measures in a timely manner.

Materials and Methods. A total of 112 children aged 1 month to 18 years with confirmed COVID-19 diagnoses were examined. The study was based on data on vitamins and cytokine levels in serum, determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results and Discussion. The model incorporated key predictors of severe COVID-19 progression: pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6, as well as vitamins A, D, and B9. These parameters were significant for assessing the risk of severe disease in children, enabling effective risk stratification and adaptation of preventive measures.

Conclusions. The study confirmed the critical role of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6, along with the serum levels of vitamins A, D, and B9, in predicting the risk of severe COVID-19 in children. The developed mathematical model based on multiple logistic regression analysis provides high accuracy in identifying patients with an elevated risk of severe disease. This facilitates the timely implementation of preventive measures and individualized treatment, contributing to the reduction of severe COVID-19 cases in children and the optimization of medical resource utilization.

Key words: COVID-19; vitamins; pro-inflammatory cytokines; mathematical model.

ВСТУП. Пандемія COVID-19 висвітлила важливість досліджень факторів, які впливають на тяжкість перебігу захворювання, особливо серед такої вразливої групи населення, як діти [1]. Хоча у більшості випадків COVID-19 у дітей перебігає в легкій або безсимптомній формі, існує категорія пацієнтів, у яких спостерігають тяжкий перебіг хвороби [2]. Тому актуальним є розроблення методів прогнозування цього ризику на основі різних біомаркерів, зокрема рівнів вітамінів та прозапальних цитокінів в організмі [3].

Вітаміни, зокрема А, D, В6, В9 і В12, відіграють ключову роль у підтримці імунної системи [4]. Дефіцит цих вітамінів може негативно вплинути на імунну відповідь організму і збільшити ризик розвитку тяжких форм COVID-19 [5]. Наприклад, вітамін D відомий своєю здатністю модулювати уроджену та набуту імунну відповідь, а його дефіцит асоціюється з підвищеним ризиком тяжкого перебігу респіраторних захворювань,

включаючи COVID-19 [6]. Дослідження показують, що вітамін А відіграє важливу роль у збереженні цілісності епітеліальних бар'єрів та в регулюванні імунної відповіді, що допомагає знижувати ризик інфекцій, включаючи респіраторні захворювання. Тому його дефіцит може спричинити порушення імунних функцій та підвищити ризик тяжкого перебігу інфекційних хвороб, зокрема COVID-19 [7]. Інші дослідження підкреслюють важливість вітамінів групи В для належного функціонування імунної системи та зниження запальних процесів [8]. Дослідження ролі таких прозапальних цитокінів, як TNF- α та IL-6, у перебігу COVID-19 у дітей є надзвичайно важливим через їхній вплив на розвиток тяжких ускладнень, зокрема "цитокінового шторму", тобто обидва ці цитокіни відіграють значну роль в імунній відповіді та індукції запальних процесів [9, 10].

Математична модель прогнозування є сучасним і популярним методом, який активно використовують багато

вчених у різних галузях для аналізу та прийняття рішень [11, 12]. Тому математичні моделі можуть стати ефективним інструментом для прогнозування ризику тяжкого перебігу COVID-19 у дітей на основі даних про рівні цих вітамінів та прозапальних цитокінів у крові [13–15]. Така модель дозволяє оцінити вплив кількох незалежних змінних, в даному дослідженні це рівні вітамінів A, D, B6, B9, B12 і цитокінів TNF- α та IL-6, на ймовірність виникнення тяжкого перебігу захворювання, що може допомогти визначити дітей із підвищеним ризиком та вчасно розробити профілактичні стратегії [16, 17].

Дослідження цієї теми є важливим кроком до розуміння механізмів тяжкого перебігу COVID-19 у дітей і розроблення індивідуальних профілактичних та терапевтичних заходів. Діти можуть реагувати на COVID-19 по-різному, тому важливо мати інструмент для визначення, які пацієнти мають вищий ризик розвитку тяжких ускладнень [18]. Моделі, побудовані на основі даних про рівні вітамінів та інших біомаркерів, можуть допомогти ідентифікувати

дітей із підвищеним ризиком розвитку тяжкої форми COVID-19 ще до появи симптомів. Це дозволяє розпочати профілактичні або терапевтичні заходи заздалегідь, що знижує ймовірність тяжкого перебігу хвороби [19].

Актуальність даної теми була проаналізована в наукометричній базі Scopus. Графік показує зростання кількості наукових досліджень, що стосуються дослідження тяжкості COVID-19 у дітей, впливу вітамінів A, D, B6, B9, B12 і цитокінів TNF- α та IL-6 на перебіг хвороби (рис. 1). У 2019 р. було лише 9 публікацій, але з початком пандемії в 2020 р. їх кількість зросла до 5321, досягнувши піку в 2021 р. – 14 611. У 2022 і 2023 рр. кількість досліджень продовжувала зростати до 18 616 і 19 790 відповідно, що свідчить про стійкий науковий інтерес до теми, особливо після початку пандемії.

На рисунку 2 видно, що найбільше публікацій щодо COVID-19 у дітей, впливу вітамінів, цитокінів на ступінь тяжкості захворювання надходить зі США – 16 683 документи. Китай посідає друге місце з 7 937 публікаціями,

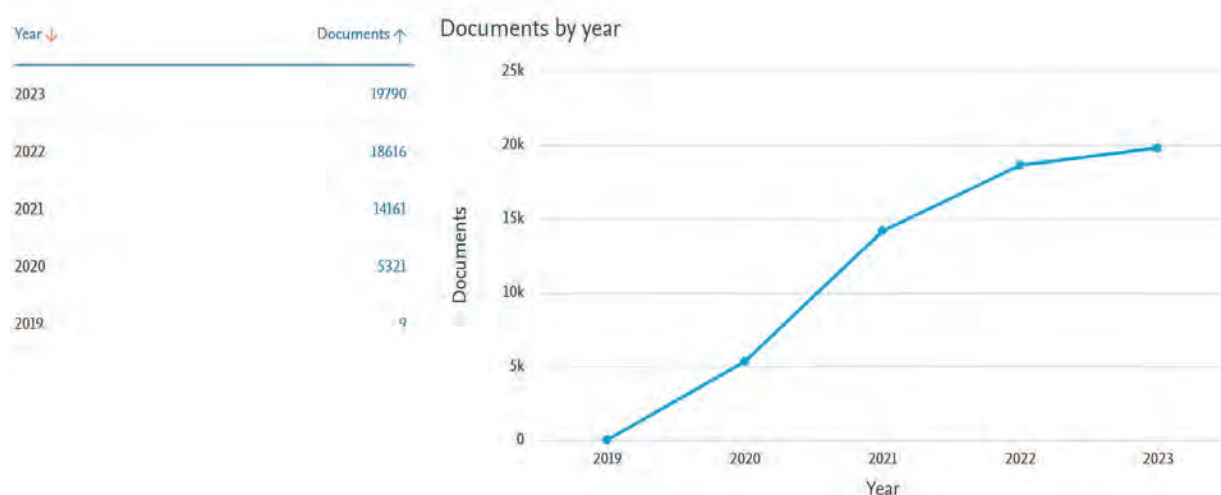


Рис. 1. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (загальна кількість праць за роками).

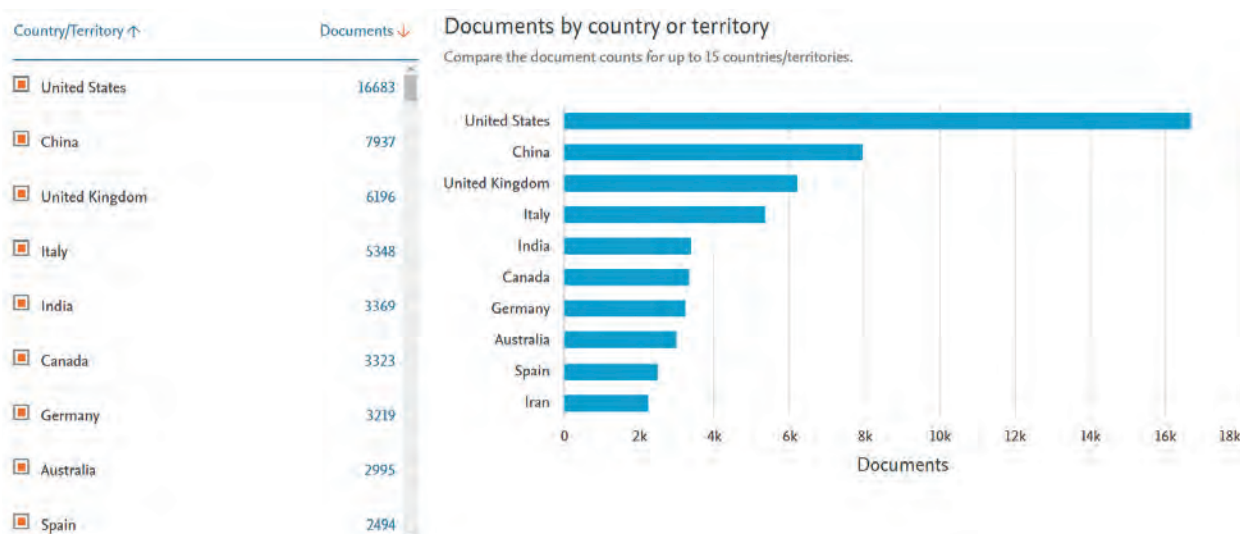


Рис. 2. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (країни).

а Велика Британія – третє з 6 196. Інші країни, зокрема Італія, Індія, Канада та Німеччина, також активно долучаються до досліджень. Це свідчить про глобальний науковий інтерес до теми, особливо з боку країн із розвиненими науковими інфраструктурами.

Основна частка наукових документів припадає на статті (66,1 %) та огляди (25,3 %). Інші типи, зокрема розділи книг, листи та конференційні статті, трапляються значно рідше, що вказує на домінування традиційних форм публікацій у науковому середовищі (рис. 3).

Основну частку наукових документів за даною темою займає медицина (44,5 %), за нею йдуть біохімія, генетика і молекулярна біологія (9,5 %) та імунологія з мікробіологією (8,5 %). Інші галузі, зокрема психологія, фармакологія та соціальні науки, представлені меншими частками. Це свідчить про домінування даних досліджень серед медичних і біологічних наук (рис. 4).

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – розробка підходу для оцінки ризику розвитку тяжких форм COVID-19 у дітей за допомогою математичної моделі, побудованої на основі множинного регресійного логістичного аналізу, що дозволить своєчасно вживати профілактичних заходів для зниження ймовірності ускладнень у пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 112 дітей віком 1 місяць–18 років із COVID-19 та 23 відносно здорові дитини аналогічного віку без клінічних ознак та анамнестичних даних, які б свідчили про наявність гострої або хронічної інфекційної та/або соматичної патології. Діагноз COVID-19 у дітей був підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) мазків із носа та/або позитивним серологічним тестом (IgM та IgG або IgM). Діти з діагнозом COVID-19 перебували в інфекційному відділенні Тернопільської міської дитячої лікарні з березня 2021 р. до травня 2023 р.

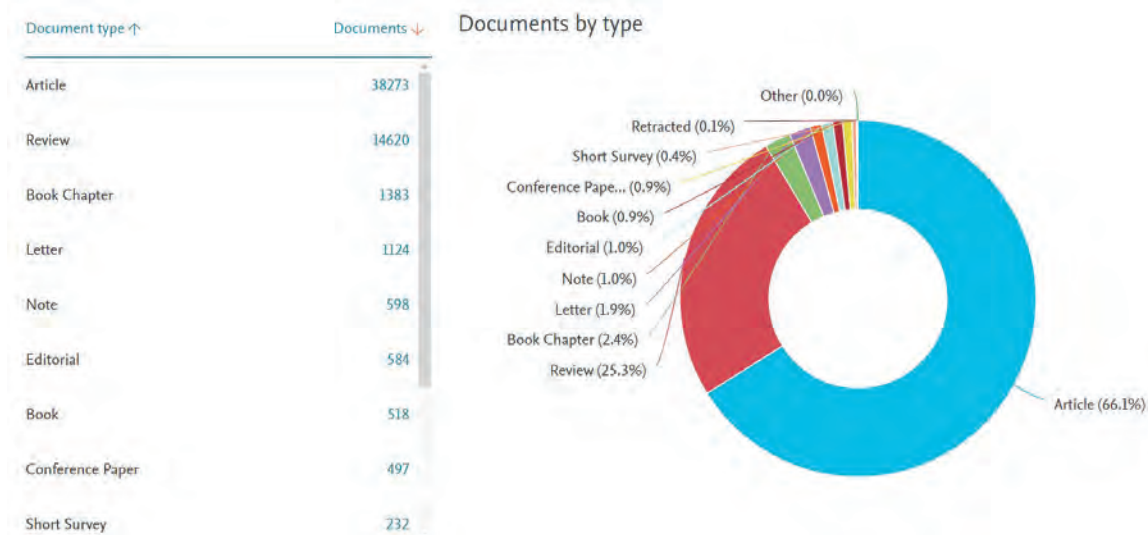


Рис. 3. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (види публікацій).

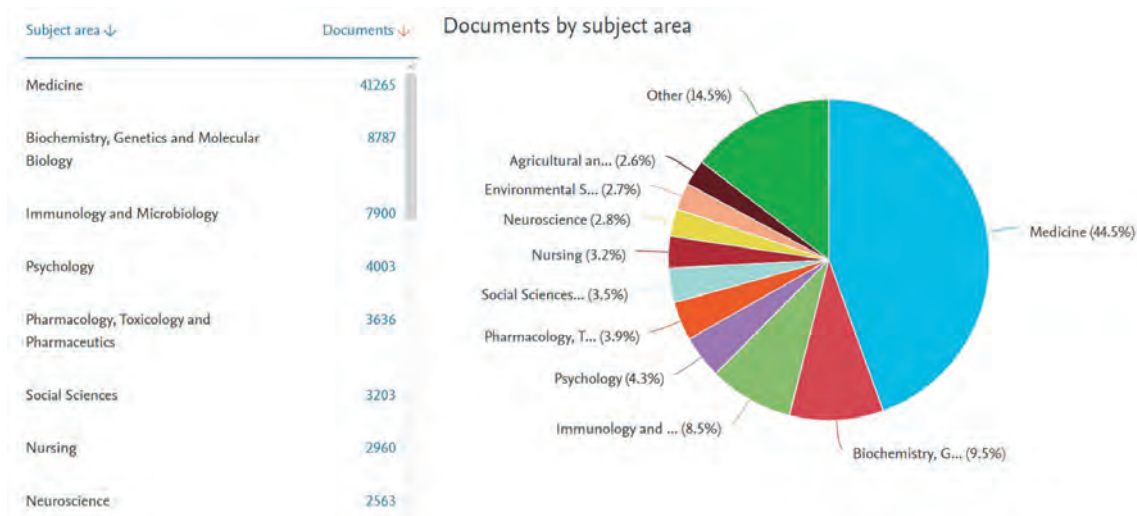


Рис. 4. Результати пошукового запиту в наукометричній базі Scopus (предметні галузі).

Ступінь тяжкості перебігу COVID-19 був визначений відповідно до медичних рекомендацій [20], що включали наявність та вираження клінічних симптомів (кашель, слабкість, біль у горлі, задишка при фізичному навантаженні), показники температури тіла та частоту дихання, підтвердження пневмонії у дитини (за допомогою комп'ютерної томографії легень), показники насичення крові киснем (SpO_2), рівень С-реактивного білка в сироватці крові. За цими критеріями було сформовано 3 групи хворих: I група – 57 дітей із легким перебігом захворювання, II група – 43 дитини, що мали середньотяжкий перебіг, та III група, що включала 12 дітей із тяжким перебігом.

Етичне положення: автори несуть відповідальність за всі аспекти роботи, гарантуючи належне дослідження та вирішення питань, пов'язаних із точністю чи цілісністю будь-якої частини роботи. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації (переглянутої у 2013 р.). Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 78 від 18.09.2024 р.) схвалила дослідження. Індивідуальну інформовану згоду на цей аналіз було отримано від батьків/опікунів дітей.

Усім пацієнтам визначали сироваткові рівні вітамінів А, D, B6, B9 і B12 та прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6 колориметричним методом імуоферментного аналізу (ІФА) відповідно до інструкції виробника на базі міжкафедральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Рівень вітамінів А, B6, B9, B12 визначали за допомогою тест-системи Elabscience, вітаміну D – за допомогою тест-системи Monobind, рівні цитокінів IL-6, TNF- α – за допомогою тест-системи BT LAB.

Прогностичну модель ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19 у дітей було побудовано за допомогою множинного регресійного логістичного аналізу. Для обробки отриманих даних використовували програмні засоби Statistica 10.0 та Microsoft Excel 2010. Нормальність розподілу ознак оцінювали за допомогою коефіцієнтів асиметрії та ексцесу, а також критеріїв Колмогорова – Смирнова і Шапіро – Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності між групами при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Множинний регресійний логістичний аналіз дозволив нам визначити найбільш значущі показники, що використовуються для прогнозування ризику тяжкого перебігу COVID-19 у дітей. Модель було побудовано на основі рівняння логістичної функції:

$$P=1/(1+e^{-z}),$$

де: e – число Ейлера (константа і дорівнює $\approx 2,72$); $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$ при значеннях у виразі: a_0 – константа; $a_1, a_2, \dots, a_n$ – коефіцієнти регресії; $x_1, x_2, \dots, x_n$ – незалежні змінні.

Для побудови моделі прогнозування було відібрано такі предиктори у 112 дітей: рівні TNF- α , IL-6, вітамінів B6, B9, B12, а також вітамінів А, D. За результатами виконання покрокової логістичної регресії зі зворотним включенням отримано математичну модель прогнозування ризику тяжкого перебігу COVID-19, яка включає представлені у таблиці 1 значення розрахованих коефіцієнтів регресії, а також експонент коефіцієнтів логістичної регресії, які відображають для кожного включеного в аналіз предиктора відношення шансів.

За результатами проведеного регресійного логістичного аналізу, для прогнозування тяжкості перебігу COVID-19 в рівняння ($P=1/(1+e^{-z})$) включаються коефіцієнти регресії тих предикторів, які мали достовірний вплив на ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19: рівень TNF- α , IL-6, вітамінів B9, А, D, – відповідно до результатів таблиці 1 отримуємо:

$$z = -3,0153 + 0,1413 \times \text{TNF-}\alpha + 0,0047 \times \text{IL-6} - 0,0543 \times \text{Вітамін B9} - 0,0002 \times \text{Вітамін А} - 0,2773 \times \text{Вітамін D}$$

За величиною експоненти, яка відображає силу впливу предиктора на ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 у даній моделі, найбільший вплив мають вітаміни А, IL-6, вітамін D, вітамін B9, TNF- α .

Перевірку правильності вибору даної моделі проводили шляхом чутливості (Se), специфічності (Sp) та точності (Ac).

Для визначення прогностичної цінності множинної логістичної регресійної моделі прогнозування ризику тяжкості перебігу COVID-19 у дітей застосовували ROC-аналіз із побудовою ROC-кривої та визначенням площі під кривою AUC даної моделі (рис. 5).

Дана модель характеризується високою здатністю для прогнозування ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19. Площа під ROC-кривою становить $AUC=0,96$, що відповідає відмінній якості класифікації при чутливості 87,5 %, специфічності 93,3 % та точності моделі 91,3 %.

Таким чином, враховуючи високу прогностичну здатність даної моделі, її можна застосовувати на практиці для прогнозування розвитку тяжкого перебігу COVID-19 у дітей.

Таблиця 1. Результати множинної логістичної регресії

Предиктор	Коефіцієнт регресії, (B)	Стандартна похибка, SE (B)	Значення, p	Exp (B)
TNF- α	0,1413	0,0706	0,0195	1,1587
IL-6	0,0047	0,0023	0,0015	2,1276
Вітамін B9	-0,0543	0,0271	0,0000	1,3768
Вітамін А	-0,0002	0,0001	0,0017	2,6796
Вітамін D	-0,2773	0,1387	0,0153	1,9685
Константа	-3,0153	0,8615	0,0035	—

Примітка. R^2 Нейджелкерка – 0,7905; -2 Log Правдоподібність – 86,00.

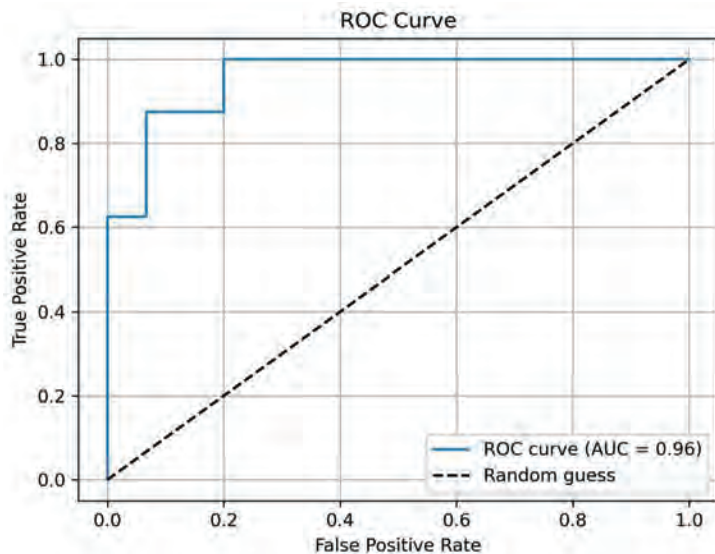


Рис. 5. ROC-аналіз прогностичної здатності моделі прогнозування тяжкого перебігу COVID-19 у дітей.

Для визначення дієвості даної моделі у прогнозуванні тяжкого перебігу COVID-19 у дітей наводимо клінічний приклад проведення обрахунків.

Хворий віком 13 років, який перебував на стаціонарному лікуванні у КНП «Тернопільська міська дитяча клінічна лікарня» із діагнозом: «COVID-19. Позалікарняна двобічна нижньочасткова вірусно-бактеріальна пневмонія середньотяжкого перебігу. Дихальна недостатність II ступеня».

При обстеженні встановлено, що рівень TNF- α – 95 пг/мл, IL-6 – 105 пг/мл, вітаміну B9 – 2 нг/мл, вітаміну A – 180 нг/мл, вітаміну D – 15 нг/мл.

Розраховуємо прогноз розвитку в даного пацієнта тяжкого перебігу COVID-19 шляхом підставлення отриманих результатів клініко-лабораторних досліджень у розроблену попередньо формулу:

$$\begin{aligned} z &= -3.0153 + 0.1413 \times 95 + 0.0047 \times 105 - 0.0543 \times 2 - \\ &- 0.0002 \times 180 - 0.2773 \times 15 = -3.0153 + 13.4235 + 0.4935 - \\ &- 0.1086 - 0.036 - 4.1595 = 6.5976 \\ P &= 1 / (1 + e^{-6.5976}) = 0.9986 \end{aligned}$$

Отже, прогноз розвитку тяжкого перебігу COVID-19 у дитини віком 13 років із дефіцитом вітамінів B9, A, D та високими рівнями TNF- α та IL-6 становить 99,86 %.

Таким чином, запропонований алгоритм прогнозування тяжкого перебігу COVID-19, який передбачає лабораторне визначення рівнів вітамінів B9, A, D і рівнів цитокінів TNF- α та IL-6, дозволяє своєчасно виявити ризики тяжкого перебігу хвороби та розробити заходи їх попередження.

Розроблене за допомогою множинного регресійного аналізу рівняння дозволило отримати найбільш чутливі предиктори, за допомогою яких можна з високою ймовірністю прогнозувати тяжкий перебіг COVID-19 у дітей.

Обговорення. Отримані в ході дослідження результати підкреслюють значущість рівнів прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α та IL-6, у прогнозуванні ризику тяжкого перебігу COVID-19 у дітей. Цитокіни відіграють

ключову роль у формуванні імунної відповіді, однак їх надмірне продукування може призвести до так званого «цитокінового шторму», що є однією з основних причин ускладнень при COVID-19. Дослідження доводять, що високі рівні TNF- α та IL-6 пов'язані з підвищеним ризиком виникнення тяжких форм захворювання у дітей [4, 8].

У контексті цього дослідження було підтверджено, що підвищені рівні цих цитокінів корелюють із такими тяжкими ускладненнями, як гострий респіраторний дистрес-синдром та мультисистемний запальний синдром (MIS-C) у дітей. Дослідження наводять приклади, що вищі рівні TNF- α та IL-6 є надійними маркерами для визначення пацієнтів із високим ризиком тяжкого перебігу COVID-19 [15].

Це дослідження також підтвердило важливість таких рівнів вітамінів, як A, D та B9 у формуванні імунної відповіді на COVID-19. Зокрема, вітамін D відомий своєю здатністю модулювати імунну відповідь, знижуючи ризик запалення і сприяючи адекватному реагуванню організму на вірус. Низький рівень цього вітаміну часто асоціюється із тяжким перебігом COVID-19, що підтверджується результатами інших досліджень [3, 5].

Побудова математичної моделі за допомогою множинного регресійного логістичного аналізу дозволила оцінити взаємозв'язок між рівнями біомаркерів та ймовірністю тяжкого перебігу COVID-19 у дітей. Це дає змогу своєчасно визначати групи ризику і вживати необхідних заходів для профілактики ускладнень. Математична модель, побудована на основі цитокінів і вітамінів, може допомогти в оптимізації лікування та управлінні ресурсами, що особливо важливо в умовах пандемії [11, 18].

Під час моделювання було виявлено, що рівні TNF- α та IL-6 мають найбільший вплив на прогнозування тяжкого перебігу хвороби. Це узгоджується з даними інших досліджень, які показали, що IL-6 може бути корисним маркером для раннього виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком ускладнень [14].

Отже, використання біомаркерів у поєднанні з математичними моделями є перспективним інструментом для прогнозування і профілактики тяжких форм COVID-19 у

дітей. Такі підходи можуть допомогти вчасно ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком і відповідно адаптувати терапію, що може сприяти зниженню смертності та частоти ускладнень серед дітей. Підтримка адекватного рівня вітамінів і моніторинг цитокінів можуть стати ключовими компонентами у плануванні лікувальних і профілактичних заходів, спрямованих на зменшення тяжкості захворювання [8, 21].

Крім того, результати даного дослідження вказують на важливість продовження вивчення ролі вітамінів і цитокінів у розвитку COVID-19, особливо у такій вразливій групі, як діти. Надалі це допоможе вдосконалити підходи до профілактики і терапії COVID-19, а також дозволить краще зрозуміти механізми, що лежать в основі тяжкого перебігу цього захворювання [18].

ВИСНОВКИ. 1. Запропонована вперше математична модель для прогнозування ризику тяжкого перебігу COVID-19 демонструє високу точність і прийнятність.

Зокрема, рівні цитокінів TNF- α та IL-6, вітамінів A, D та B9 виявилися найбільш значущими предикторами, що дозволяють точно прогнозувати розвиток тяжкої форми захворювання, тоді як вітаміни B6 та B12 не продемонстрували статистично значущого впливу на прогнозування перебігу захворювання і були виключені з остаточної моделі.

2. Розроблена математична модель дозволяє прогнозувати ризик тяжкого перебігу COVID-19 у дітей із високою точністю. Це відкриває можливості для більш раннього втручання та адаптації терапевтичних заходів, що сприяє зниженню ймовірності розвитку серйозних ускладнень. Крім того, модель може бути використана для покращення розподілу ресурсів охорони здоров'я, зосереджуючи увагу на пацієнтах із найбільшим ризиком.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вдосконалення моделі та вивчення інших можливих біомаркерів, що здатні допомогти у покращенні прогнозування та лікування COVID-19 у дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. An Isoform-Selective Modulator of Cryptochrome 1 Regulates Circadian Rhythms in Mammals / S. Miller, Y. Aikawa, A. Sugiyama [et al.] // *Cell chemical biology*. – 2020. – Vol. 27 (9). – P. 1192–1198. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.05.008.
2. Ludvigsson J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults / J. F. Ludvigsson // *Acta paediatrica*. – 2020. – Vol. 109 (6). – P. 1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270.
3. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths / W. B. Grant, H. Lahore, S. L. McDonnell [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (4). – P. 988. DOI: 10.3390/nu12040988.
4. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections / M. T. Zdrenghea, H. Makrinioti, C. Bagacean [et al.] // *Reviews in medical virology*. – 2017. – Vol. 27 (1). – P. e1909. DOI: 10.1093/infdis/jix232.
5. Ilie P. C. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality / P. C. Ilie, S. Stefanescu, L. Smith // *Aging clinical and experimental research*. – 2020. – Vol. 32 (7). – P. 1195–1198. DOI: 10.1038/s41598-020-73571-7.
6. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis / A. R. Martineau, D. A. Jolliffe, L. Greenberg [et al.] // *BMJ*. – 2017. – Vol. 356. – P. i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
7. Stephensen C. B. Vitamin A, infection, and immune function / C. B. Stephensen // *Annual review of nutrition*. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 167–192. DOI: 10.1146/annurev.nutr.21.1.167.
8. Immune-Boosting Role of Vitamins D, C, E, Zinc, Selenium and Omega-3 Fatty Acids: Could They Help Against COVID-19? / H. Shakoar, J. Feehan, A. S. Al Dhaheri [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 634964. DOI: 10.3389/fimmu.2021.634964.
9. Ablamunits V. Blocking TNF signaling may save lives in COVID-19 infection / V. Ablamunits, C. Lepsy // *Molecular Biology Reports*. – 2022. – Vol. 49 (3). – P. 2303–2309. DOI: 10.1007/s11033-022-07187-7.
10. IL-6 serum level, ARDS, and AKI as risk factors for the COVID-19 infection's mortality in children / I. J. Ganda, T. K. E. Putri, S. Rauf [et al.] // *Plos one*. – 2023. – Vol. 18 (10). – P. e0293639. DOI: 10.1371/journal.pone.0293639.
11. Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients / V. Musiienko, A. Sverstiuk, A. Lepyavko [et al.] // *Polski merkuriusz lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. – 2022. – Vol. 50 (296). – P. 94–98. DOI: 10.36740/PM2022.50.29694.
12. Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism / O. Chukur, N. Pasyechko, A. Bob, A. Sverstiuk // *Przegląd Menopauzalny*. – 2022. – Vol. 21 (4). – P. 236–241. DOI: 10.5114/pm.2022.123522.
13. Machine learning to predict mortality and critical events in a cohort of patients with COVID-19 in New York City: model development and validation / A. Vaid, S. Somani, A. J. Russak [et al.] // *Journal of medical Internet research*. – 2020. – Vol. 22 (11). – P. e24018. DOI: 10.1038/s41746-020-00354-4.
14. Association between Insufficient Interleukin-6 (IL-6) Inhibition and Worsening Outcomes in COVID-19 and Idiopathic Multicentric Castleman Disease (iMCD), and a Mathematical Model to Predict Optimal Dosing to Completely Block IL-6 Activity / J. F. Rossi, H. C. Chiang, Z. Y. Lu [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 138. – P. 4004. DOI: 10.1182/blood-2021-150433.
15. Role of serum IL-6 and TNF- α in coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated renal impairment / L. D. Chen, L. Hu, Y. Song [et al.] // *European Journal of Inflammation*. – 2022. – Vol. 20. – P. 1721727X221126117. DOI: 10.1177/1721727X221126117.
16. COVID-19 mortality risk factors in hospitalized patients: A logistic regression model / I. Yupari-Azabache, L. Bardales-Aguirre, J. Rodriguez-Azabache [et al.] // *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 19–27. DOI: 10.25176/RFMH.v21i1.3264.
17. Factors that predict severity of infection and seroconversion in immunocompromised children and adolescents with COVID-19 infection / M. Abu Shanap, M. Sughayer, O. Alsmadi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 919762. DOI: 10.3389/fimmu.2022.919762.
18. Clinical characteristics and a decision tree model to predict death outcome in severe COVID-19 patients / Q. Yang,

J. Li, Z. Zhang [et al.] // BMC infectious diseases. – 2021. – Vol. 21. – P. 1–9. DOI: 10.1186/s12879-021-05810-z.

19. Kass D. A. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages / D. A. Kass, P. Duggal, O. Cingolani // The Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10236). – P. 1544–1545. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31024-2.

REFERENCES

1. Miller, S., Aikawa, Y., Sugiyama, A., Nagai, Y., Hara, A., Oshima, T., Amaike, K., Kay, S. A., Itami, K., & Hirota, T. (2020). An isoform-selective modulator of cryptochrome 1 regulates circadian rhythms in mammals. *Cell Chemical Biology*, 27(9), 1192–1198.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.05.008>
2. Ludvigsson, J. F. (2020). Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, 109(6), 1088–1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
3. Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
4. Zdrenghea, M. T., Makrinioti, H., Bagacean, C., Bush, A., Johnston, S. L., & Stanciu, L. A. (2017). Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Reviews in Medical Virology*, 27(1), e1909. <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>
5. Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1195–1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
6. Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Greenberg, L., et al. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *BMJ*, 356, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
7. Stephensen, C. B. (2001). Vitamin A, infection, and immune function. *Annual Review of Nutrition*, 21(1), 167–192. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.167>
8. Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A. S., et al. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Frontiers in Immunology*, 12, 634964. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
9. Ablamunits, V., & Lepsy, C. (2022). Blocking TNF signaling may save lives in COVID-19 infection. *Molecular Biology Reports*, 49(3), 2303–2309. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07166-x>
10. Ganda, I. J., Putri, T. K. E., Rauf, S., Laompo, A., Pelupessy, N. M., Lawang, S. A., et al. (2023). IL-6 serum level, ARDS, and AKI as risk factors for the COVID-19 infection's mortality in children. *PLOS ONE*, 18(10), e0293639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293639>
11. Musiienko, V., Sverstiuk, A., Lepyavko, A., Danchak, S., & Lisnianska, N. (2022). Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 50(296), 94–98. PMID: 35436270. <https://doi.org/10.36740/WLek202207131>

20. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain / A. Tagarro, C. Epalza, M. Santos [et al.] // JAMA pediatrics. – 2021. – Vol. 175 (3). – P. 316–317. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

21. IL-6 serum level, ARDS, and AKI as risk factors for the COVID-19 infection's mortality in children / I. J. Ganda, T. K. E. Putri, S. Rauf [et al.] // PLOS ONE. – 2023. – Vol. 18 (10). – P. e0293639. DOI: 10.1371/journal.pone.0293639.

12. Chukur, O., Pasyechko, N., Bob, A., & Sverstiuk, A. (2022). Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism. *Przegląd Menopauzalny*, 21(4), 236–241. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2022.123522>

13. Vaid, A., Somani, S., Russak, A. J., De Freitas, J. K., Chaudhry, F. F., Paranjpe, I., et al. (2020). Machine learning to predict mortality and critical events in a cohort of patients with COVID-19 in New York City: Model development and validation. *Journal of Medical Internet Research*, 22(11), e24018. <https://doi.org/10.2196/24018>

14. Rossi, J. F., Chiang, H. C., Lu, Z. Y., Levon, K., van Rhee, F., Kanhai, K., et al. (2021). Association between insufficient interleukin-6 (IL-6) inhibition and worsening outcomes in COVID-19 and idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD), and a mathematical model to predict optimal dosing to completely block IL-6 activity. *Blood*, 138(Supplement 1), 4004. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-150433>

15. Chen, L. D., Hu, L., Song, Y., Huang, Y. P., Yang, S. J., Yang, J., & Zhang, X. B. (2022). Role of serum IL-6 and TNF- α in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated renal impairment. *European Journal of Inflammation*, 20, 1721727X221126117. <https://doi.org/10.1177/1721727X221126117>

16. Yupari-Azabache, I., Bardales-Aguirre, L., Rodriguez-Azabache, J., Barros-Sevillano, J. S., & Rodríguez-Díaz, A. (2021). COVID-19 mortality risk factors in hospitalized patients: A logistic regression model. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(1), 19–27. <https://doi.org/10.30476/IJMS.2021.47835>

17. Abu Shanap, M., Sughayer, M., Alsmadi, O., Elzayat, I., Al-Nuirat, A., Tbakhi, A., & Sultan, I. (2022). Factors that predict severity of infection and seroconversion in immunocompromised children and adolescents with COVID-19 infection. *Frontiers in Immunology*, 13, 919762. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.919762>

18. Yang, Q., Li, J., Zhang, Z., Wu, X., Liao, T., Yu, S., et al. (2021). Clinical characteristics and a decision tree model to predict death outcome in severe COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*, 21, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06478-w>

19. Kass, D. A., Duggal, P., & Cingolani, O. (2020). Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *The Lancet*, 395(10236), 1544–1545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)

20. Tagarro, A., Epalza, C., Santos, M., et al. (2021). Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics*, 175(3), 316–317. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>

21. Ganda, I. J., Putri, T. K. E., Rauf, S., Laompo, A., Pelupessy, N. M., Lawang, S. A., & Massi, M. N. (2023). IL-6 serum level, ARDS, and AKI as risk factors for the COVID-19 infection's mortality in children. *PLOS ONE*, 18(10), e0293639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293639>

Отримано 10.09.2024

Прийнято до друку 30.09.2024

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