

©Г. А. Павлишин, О. І. Панченко

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

РІВЕНЬ ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ З ОЗНАКАМИ COVID-19

Мета дослідження – вивчення вітамін D-статусу в дітей з ознаками COVID-19 та його зв'язку з тяжкістю захворювання.**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 73 дітей віком від 6 до 18 років, серед яких 45 осіб були з клінічними проявами лабораторно підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції та 28 дітей без ознак COVID-захоплювання. Оцінено клінічний перебіг захворювання та лабораторні показники (С-реактивний білок, ШОЕ, D-димер). За тяжкістю перебігу захворювання сформовано 2 групи: 17 дітей із легким перебігом COVID-19 склали першу групу, 28 пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом захворювання – другу групу. Діти без будь-яких проявів інфекційних захворювань (28 осіб) склали контрольну групу. Всім дітям проведено визначення рівня 25-ОН вітаміну D (Accu Bind ELISA Microwells). Оптимальний рівень вітаміну D розцінювали при показниках 30–100 нг/мл, недостатність вітаміну D – при 20–30 нг/мл, дефіцит вітаміну D – при концентрації менше 20 нг/мл. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми «Stat Plus» (обчислювали критерій Шапіро–Вілкі, $\text{mean} \pm \text{SD}$ при правильному розподілі ознаки; медіану, верхній та нижній квартилі при її неправильному розподілі, критерій χ^2 , критерій Крускала–Уолліса, коефіцієнт кореляції).**Результати дослідження та їх обговорення.** У більшості пацієнтів із COVID-19 спостерігали підвищення температури, у дітей із легким перебігом переважала субфебрильна температура, у дітей другої групи температура була вищою за 38 °С. Субфебрильну температуру тіла відмічали у 88,2 % дітей із легким перебігом COVID-19 та у 3,7 % дітей другої групи ($p < 0,05$, $\chi^2 = 32,2$, статистично достовірна відмінність). Водночас гіпертермія понад 38 °С спостерігалася у 92,6 % пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом, причому в дітей першої групи температура тіла не піднімалася вище 38 °С, ($p < 0,05$, $\chi^2 = 35,4$, статистично достовірна відмінність). Середня тривалість лікування була вищою в 1,5 раза у другій групі дітей.

Встановлено зниження середніх значень вітаміну D у пацієнтів із COVID-19 порівняно з контрольною групою, причому спостережено зменшення концентрації вітаміну D в сироватці крові пацієнтів на фоні зростання тяжкості перебігу захворювання. У дітей із COVID-19 при оптимальному рівні вітаміну D відмічено нижчі показники ШОЕ, СРБ та С-димеру, ніж у дітей із недостатністю та дефіцитом цього вітаміну. Встановлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та показниками ШОЕ, СРБ та D-димеру.

Висновки. Тяжкий перебіг COVID-19 характеризується більшою тривалістю та вираженістю гіпертермічного синдрому, тривалим лікуванням, вищими показниками СРБ, ШОЕ, D-димеру та зниженням рівня вітаміну D.**Ключові слова:** діти; COVID-19; вітамін D.

VITAMIN D LEVEL IN CHILDREN WITH THE SIGNS OF COVID-19

The aim of the study – to analyse vitamin D status in children with symptoms of COVID-19 and its relationship with the severity of the disease.**Materials and Methods.** 73 children aged 6 to 18 were examined, among them 45 had clinical manifestations of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and 28 children had no signs of COVID-19. The clinical course of the disease and laboratory indicators (C-reactive protein, ESR, D-dimer) were evaluated. According to the severity of the course of the disease, 2 groups were formed: 17 children with a mild course of COVID-19 made up the first group, 28 patients with a medium-severe and severe course of the disease – the second group. Children without any manifestations of infectious diseases (28 people) made up the control group. The 25-OH vitamin D level was determined in all children (Accu Bind ELISA Microwells). The optimal level of vitamin D was considered at 30–100 ng/ml, vitamin D insufficiency at 20–30 ng/ml, vitamin D deficiency at a concentration of less than 20 ng/ml. Statistical analysis was carried out with the help of the program "Stat Plus" (Shapiro-Wilk tests, $\text{mean} \pm \text{SD}$ in the case of correct distribution of the trait, median, upper and lower quartiles in case of incorrect distribution, Chisquare2 test, Kruskal-Wallis test, correlation coefficient were calculated).**Results and Discussion.** Temperature increasing was observed in the most patients with COVID-19, subfebrile temperature was prevailed in children with a mild course, in children of the second group the temperature was higher than 38 °C. Subfebrile body temperature was noted in 88.2 % of children with a mild course of COVID-19 and in 3.7 % of children of the second group ($p < 0.05$, $\chi^2 = 32.2$, statistically significant difference). At the same time, hyperthermia over 38 °C was observed in 92.6 % of patients with a moderate and severe course, while in the children of the first group – the body temperature did not rise above 38 °C, ($p < 0.05$, $\chi^2 = 35.4$, statistically significant difference). The average duration of treatment was 1.5 times higher in the second group of children.

A decrease in the average values of vitamin D in patients with COVID-19 compared to the control group was established, and a decrease in the concentration of vitamin D in the blood serum of patients was observed against the background of increasing severity of the course of the disease. Children with COVID-19 with optimal levels of vitamin D have lower ESR, CRP, and D-dimer than children with deficiency and deficiency of this vitamin. A medium-strength negative correlation was established between the level of vitamin D and indicators of ESR, CRP and D-dimer.

Conclusions. The more severe course of COVID-19 is characterized by a longer duration and severity of the hyperthermic syndrome, a longer duration of treatment, a higher level of CRP, ESR, D-dimer and a decrease of the vitamin D level.**Key words:** children; COVID-19; vitamin D.

ВСТУП. На сьогодні COVID-19 залишається однією з найбільш поширених та небезпечних захворювань у всьому світі [11]. SARS-CoV-2 спричиняє ураження дихальних шляхів, печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту. Проявами тяжких форм захворювання є дихальна недостатність, яка потребує заходів інтенсивної терапії, розвиток мультисистемного запального синдрому. За даними літератури, перебіг COVID-19 у дітей дещо відрізняється від дорослих, однак дитяче населення не застраховане від цього захворювання [1, 3]. Триває пошук можливих біомаркерів, які могли б стати прогностичними критеріями тяжкості перебігу та ризику захворювання на коронавірусну хворобу.

Вітамін D відповідає за нормальне функціонування імунної системи та є одним з основних медіаторів уроджених імунних реакцій [2, 3]. Доведено, що вітамін D та його метаболіти відіграють важливу роль в активних процесах уродженої й адаптивної імунної системи [2]. Відомо про бактерицидну роль 1,25(OH)₂D, що стимулює синтез низькомолекулярних катіонних антимікробних пептидів (кателіцидин і β-дефензини), які проявляють виражений гальмівний вплив на бактерії, гриби та деякі віруси (наприклад, вірус грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси) [4, 5]. Вітамін D сприяє дозріванню й диференціюванню моноцитів і макрофагів, підвищує їх хемотаксичну та фагоцитарну активність [3, 21], підвищує здатність макрофагів продукувати макрофаг-специфічні поверхневі антигени, лізосомальний фермент кислу фосфатазу й секретувати H₂O₂, що необхідно для забезпечення їх антимікробної функції [9, 20].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення вітамін D-статусу в дітей з ознаками COVID-19 та його зв'язку з тяжкістю захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проведено на базі КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». При виконанні роботи дотримано правил безпеки пацієнтів та етичних принципів 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 73 дітей віком від 6 до 18 років, серед яких 45 осіб були з клінічними проявами лабораторно підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції та 28 дітей без ознак COVID-захворювання. Оцінено клінічний перебіг захворювання та лабораторні показники (С-реактивний білок, ШОЕ, D-димер). За тяжкістю перебігу захворювання сформовано 2 групи: 17 дітей із легким перебігом COVID-19 склали першу групу, 28 пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом захворювання – другу групу. Діти без будь-яких проявів інфекційних захворювань (28 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. Критеріями середньої тяжкості були гіпертермія вище субфебрильної, прояви ексикозу, ознаки пневмонії без порушення показників сатурації. Пацієнти з тяжким перебігом захворювання лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, мали ознаки тяжкої дихальної недостатності, потребували додаткової подачі кисню.

Всім дітям проведено визначення рівня 25-OH вітаміну D (Accu Bind ELISA Microwells). Оптимальний рівень вітаміну D розцінювали при показниках 30–100 нг/мл, недостатність вітаміну D – при 20–30 нг/мл, дефіцит вітаміну D – при концентрації менше 20 нг/мл [10].

Статистичний аналіз проводили 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) кількісні дані представляли у вигляді mean±SD, при неправильному розподілі (p<0,05 для критерію Шапіро–Вілка) – кількісні дані представлено у вигляді median та IQR (нижній та верхній квартилі). Порівняння частотних показників у групах спостереження проводили з використанням критерію χ². Частотні та кількісні показники оцінювали за критерієм Крускала–Уолліса. Для кореляційного аналізу використано коефіцієнт кореляції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік спостережуваних дітей склав (11,88±3,66) року, контрольної групи – (11,5±3,72) року, дітей з першої групи – (12,94±3,44) року, пацієнтів другої групи – (11,61±4,05) року (p=0,395) (табл. 1). Розподіл дітей за віком та статтю представлено у таблицях 1, 2.

Основні характеристики клініко-лабораторних змін у пацієнтів першої та другої груп спостереження представлено у таблиці 3. Аналіз клінічних ознак у спостережуваних групах показав, що в більшості пацієнтів із COVID-19 спостерігали підвищення температури: у дітей із легким перебігом переважала субфебрильна температура, у дітей другої групи – температура вище 38 °С.

Статистично достовірної відмінності між наявністю гіпертермічного синдрому в обох групах дітей із COVID-19 не виявлено. Так, субфебрильну температуру тіла відмічено у 88,2 % дітей із легким перебігом COVID-19 та у 3,7 % дітей другої групи (p<0,05, χ²=32,2). Водночас гіпертермію понад 38 °С спостережено у 92,6 % пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом, причому цьому в дітей першої групи – температура тіла не піднімалась вище 38 °С, (p<0,05, χ²=35,4). Середня тривалість гі-

Таблиця 1. Характеристика груп спостереження за віковим складом

Вікова група	Контрольна група (n=28), %	Перша група (n = 17), %	Друга група (n=28), %
6 – 8 років	21,4	5,9	32,1
9 – 11 років	28,6	29,4	14,3
12 – 14 років	35,7	11,8	14,3
15 – 17 років	14,3	52,9	39,3
p=0,027, χ ² =14,27			

Таблиця 2. Характеристика груп спостереження за статтю

Група	Хлопчики, %	Дівчатка, %	p=0,27 χ ² =2,61
Контрольна, n=28	60,7	39,3	
Перша група, n=17	52,9	47,1	
Друга група, n=28	39,3	60,7	

Таблиця 3. Основні клініко-лабораторні характеристики дітей з ознаками COVID-19

Групи пацієнтів	Перша група, n=17	Друга група, n=28	
Наявність гіпертермічного синдрому	16 (94,11 %)	27 (96,43 %)	p=0,715 $\chi^2=0,13$
Тривалість гіпертермічного синдрому, дні	2,0 [1,0, 4,0]	7,0 [4,5, 9,5]	p=0,006*
Тривалість лікування, дні	6,29 [4,57, 7,43]	10,86 [7,04, 13]	p=0,044*
C-реактивний білок, мг/л	3,9 [2,7, 4,8]	5,9 [4,13, 15,38]	p=0,002*
ШОЕ, мм/год	6,0 [3,0, 9,0]	12,0 [5,5, 17,5]	p=0,006*
D-димер, мг/л	48 [90, 254]	274,95 [147,55, 640,93]	p<0,05*

Примітка. * – статистично достовірна відмінність.

пертермічного синдрому у двох групах спостереження становила 5,5 [2,0; 8,5] дня (p<0,05). Середня тривалість лікування всіх пацієнтів із COVID-19 склала 9,13 [7, 11] дня (p<0,01).

Рівень C-реактивного білка (СРБ) у двох групах пацієнтів із COVID-19 становив 4,8 [3,5, 8,0] мг/л (p<0,05). Аналіз лабораторних показників показав, що СРБ у дітей з COVID-19 перебував у межах 3,5–45,0 мг/л, (рис. 1), із достовірною різницею між групами спостереження (табл. 4).

Так, у 17,7 % дітей із легким перебігом COVID-19 спостережено підвищення СРБ, при цьому в пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом захворювання – у 67,9 %, (табл. 4). У дітей другої групи спостерігали достовірно вищі показники СРБ.

Середній рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у пацієнтів з інфекцією, викликаною SARS-CoV-2, становив 8,5 [4; 11] мм/год (p<0,05), причому спостережено залежність величини ШОЕ від тяжкості перебігу захворювання (табл. 5).

Отже, є достовірна відмінність між групами за частотою даної ознаки: зі збільшенням тяжкості за-

хворювання збільшується кількість пацієнтів з вищим рівнем ШОЕ. Тільки в 11,8 % дітей першої групи спостерігалися високі показники ШОЕ, тоді як у другій групі – у 59,3 % пацієнтів.

Середній рівень D-димеру становив 182,5 [86,8; 351,5] нг/мл (p<0,05), причому в дітей другої групи був у 5,7 раза вищий, ніж у першій групі (табл. 6). У пацієнтів першої групи рівень D-димеру перебував у межах референтних значень, причому в 35,7 % дітей другої групи відзначено підвищений рівень даного показника.

Середній рівень вітаміну D у спостережуваних групах дітей склав 19,05 [14,02, 27,42] нг/мл (рис. 2).

Значення 25-ОН-вітаміну-D та його розподіл у групах спостереження представлено в таблицях 7, 8. Так, у пацієнтів із COVID-19 виявлено зниження середніх показників вітаміну D порівняно з контрольною групою, причому зменшення вітаміну D спостережено на фоні зростання тяжкості захворювання.

У 67,85 % дітей контрольної групи рівень вітаміну D був нижчий від оптимального, у першій групі – у 94,12 %, у другій групі – у 96,44 % (p<0,05) пацієнтів. Дефіцит

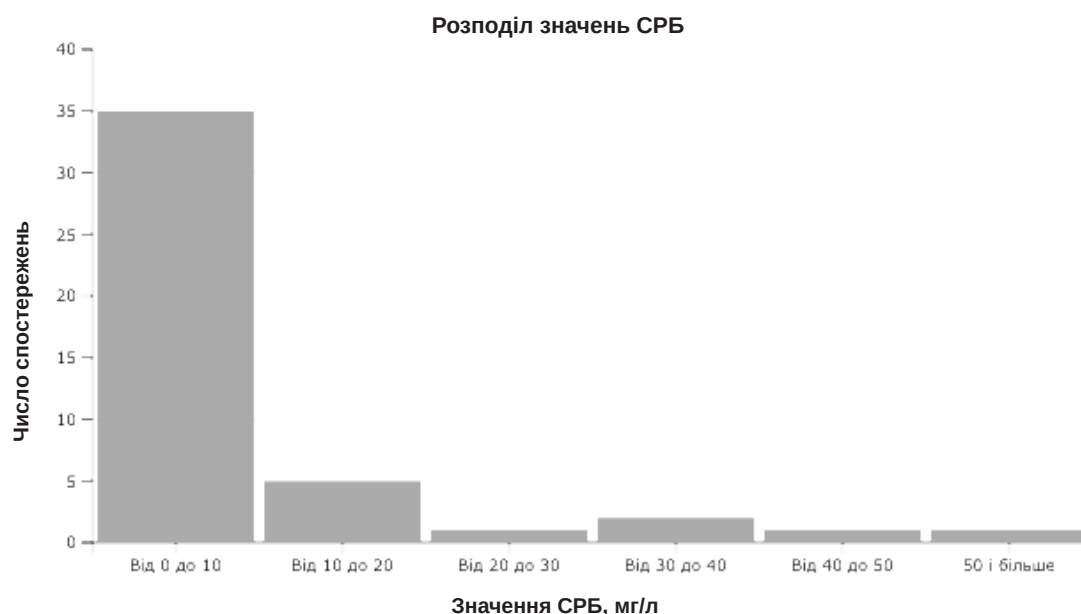


Рис.1. Рівень C-реактивного білка у дітей з ознаками COVID-19.

Таблиця 4. Рівень С-реактивного білка у пацієнтів спостережуваних груп

СРБ, мг/л	Перша група (n=17), %	Друга група (n=28)	p=0,035 χ ² =12,12
<5	82,3	32,1	
5–10	17,7	32,1	
11–20	0	17,9	
21–30	0	3,6	
31–40	0	7,1	
>40	0	7,2	

Таблиця 5. Показники ШОЕ у пацієнтів із COVID-19

ШОЕ, мм/год	Перша група (n=17), %	Друга група (n=28), %	p=0,017, χ ² =10,2
1–10	88,2	40,7	
11–20	5,9	44,4	
21–30	5,9	11,1	
>30	0	3,8	

Таблиця 6. Рівень D-димеру у пацієнтів з ознаками з COVID-19

D-димер, нг/мл	Перша група (n=17), %	Друга група (n=28), %	p=0,020 χ ² =7,81
<500	100	64,3	
501–1000	0	14,3	
>1000	0	21,4	

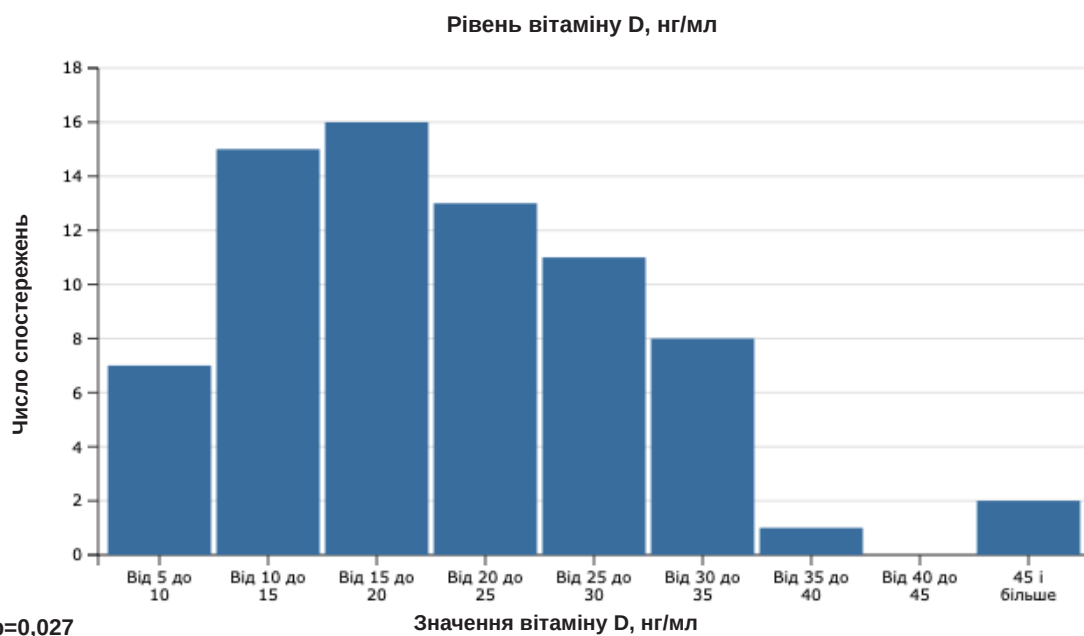


Рис. 2. Розподіл показника вітаміну D у спостережуваних групах.

Таблиця 7. Показники 25-ОН-вітамін-D у групах спостереження

25-ОН-вітамін-D, нг/мл	Контрольна група, n=28	Перша група, n=17	Друга група, n=28	p<0,05
	27,88 [18,95, 31,35]	21,22 [17,89, 24,11]	14,71 [11,25, 19,47]	

Таблиця 8. Рівень 25-ОН-вітамін-D у сироватці крові у групах спостереження

25-ОН-вітамін-D, нг/мл	Контрольна група (n=28), %	Перша група (n =17), %	Друга група (n=28), %	p<0,05 χ ² =19,20
30–100	32,15	5,88	3,56	
20–29,99	35,71	52,94	17,86	
Менше 20	32,14	41,18	78,58	

вітаміну D частіше діагностували у дітей із середньотяжким та тяжким перебігом захворювання. Рівень вітаміну D не залежав від віку та статі пацієнтів (p=0,7).

Зв'язок між тривалістю підвищення температури та показниками вітаміну D в сироватці крові представлено в таблиці 9. Виявлено, що низькі показники вітаміну D поєднувалися з тривалістю гіпертермічного синдрому у дітей з ознаками COVID-19.

Співвідношення ШОЕ, D-димеру, СРБ та рівня вітаміну D показано у таблиці 10.

У дітей з COVID-19 оптимальний рівень вітаміну D поєднується з референтними значеннями показників ШОЕ, СРБ та D-димеру. Спостерігається негативний се-

редньої сили кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та показниками ШОЕ (r=-0,57, p<0,001), СРБ (r=-0,50, p<0,001) та D-димеру (r=-0,50, p<0,001).

Дефіцит вітаміну D асоціюється із наростанням прозапальних маркерів, про що свідчить наявність негативного кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну та показниками ШОЕ та СРБ [6, 7, 16–18]. Тяжкість перебігу коронавірусної інфекції також пов'язана з гіперкоагуляцією, одним із маркерів якої є D-димер. Тому зростання рівня останнього свідчить про тяжчий перебіг даного захворювання. Також проаналізовано випадки збільшення тривалості лікування хворих на коронавірусну хворобу на фоні вираженого дефіциту вітаміну D.

Таблиця 9. Взаємозв'язок між тривалістю гіпертермії та рівнем вітаміну D

Вітамін D, нг/мл	Тривалість гіпертермії, дні	N=6 p=0,048
30–100	1,5 [1,25, 1,75]	
20–29,99	3,0 [1,0, 5,75]	
Менше 20	6,5 [4,0, 9,25]	

Таблиця 10. Рівень вітаміну D, медіана ШОЕ, D-димеру та СРБ

Рівень вітаміну D, нг/мл	ШОЕ, мм/год	D-димер, мг/л	СРБ
Оптимальний (30–100)	2,5 (2,25, 2,75)	35 (30,15, 40,05)	3,55 (3,12, 3,97)
Недостатність (20–29,99)	5,90 (3,25, 7,75)	73 (50,75, 108,0)	4,0 (3,17, 4,8)
Дефіцит (менше 20)	12,0 (8, 18)	279,5 (178,8, 526,1)	5,5 (3,9, 14,8)
	N=15,63, p<0,05	N=16,05, p<0,05	N=7,58, p=0,022

ВИСНОВКИ. 1. У дітей з проявами COVID-19 спостерігаються ознаки недостатності та дефіциту вітаміну D.

2. Тяжкість захворювання асоціюється з низькими показниками вітаміну D.

3. У дітей із клінічними проявами COVID-19 встановлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та прозапальними маркерами, що свідчить про сприятливий вплив вітаміну D на перебіг захворювання.

Перспективи подальших досліджень. COVID-19 – інфекція, яка уражає багато органів та систем, чинить вплив на систему гемостазу, є однією з причин виникнення мультисистемного запального синдрому. Необхідно подальше вивчення ролі вітаміну D як прогностичного біомаркера щодо виникнення подібних уражень при даному інфекційному процесі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vitamin D and COVID-19 in children / P. Karimian, M. S. Tahami, S. Sayyahfar, M. A. Delaware / Eur. J. Transl. Myol. – 2022. – Vol. 32 (2). – P. 10453. DOI: 10.4081/ejtm.2022.10453
2. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions / R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet [et al.] // Endocr. Rev. – 2019. – Vol. 40 (4). – P. 1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>

3. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression / T. T. Wang, F. P. Nestel, V. Bourdeau [et al.] // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173 (5). – P. 2909–2912.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>

4. Activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human Cathelicidin LL-37 /

P. G. Barlow, P. Svoboda, A. Mackellar [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. e25333. DOI: 10.1371/journal.pone.0025333

5. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels / H. W. Kaufman, J. K. Niles, M. H. Kroll [et al.] // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>

6. Крамарьов С. О. Сучасні погляди на роль вітаміну D в імунній системі дитини / С. О. Крамарьов, Л. В. Закардонець // Здоров'я дитини. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 89 – 98.

7. Vitamin D and immunity in infants and children / G. Mailhot, J. H. White // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (5). – P. 1233. DOI: 10.3390/nu12051233

8. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

9. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Vulnerable or spared? A systematic review / H. Saleem, J. Rahman, N. Aslam [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12 (5). DOI:10.7759/cureus.8207

10. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital / E. Bayramoğlu, G. Akkoç, A. Ağbaş [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 180 (8). – P. 2699–2705. DOI: 10.1007/s00431-021-04030-1

11. The biologic importance of the vitamin D binding protein polymorphism in pediatric COVID-19 patients / M. Speeckaert, R. Speeckaert, J. Delanghe // *Eur. J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 180 (8). – P. 2707–2708. DOI: 10.1007/s00431-021-04110-2

12. Contribution of vitamin D-binding protein polymorphism to susceptibility and outcome of COVID-19 patients / M. Speeckaert, J. Delanghe // *J. Nutr.* – 2021. – Vol. 151 (8). – P. 2498–2499. DOI: 10.1093/jn/nxab234.

13. Speeckaert M. Vitamin D binding protein and its polymorphisms may explain the link between vitamin D

deficiency and COVID-19 / M. Speeckaert, J. Delanghe // *Science Progress*. – 2021. – Vol. 104 (4). – P. 1–4. DOI:10.1177/00368504211053510.

14. Vitamin D deficiency as a predictor of severity in patients with COVID-19 infection / M. Teama, D. Abdelhakam, M. Elmo-hamadi [et al.] // *Science Progress*. – 2021. – Vol. 104 (3). – P. 1–14. DOI: 00368504211036854

15. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 / G. Carpagnano, V. Lecce, V. Quarant [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2021. – Vol. 44. – P. 765–771. DOI: 10.1007/s40618-020-01370-x

16. Karahan S. Impact of serum 25(OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey / S. Karahan, F. Katkat // *J. Nutr. Health Aging*. – 2021. – Vol. 25 (2). – P. 189–196. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1479-0>

17. Low 25(OH)D level is associated with severe course and poor prognosis in COVID-19 / T. Karonova, A. Andreeva, K. Golovatuk [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13 (9). – P. 3021. <https://doi.org/10.3390/nu13093021>

18. Influence of vitamin D status on hospital length of stay and prognosis in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19: a multicenter prospective cohort study / B. Reis, A. Fernandes, P. Sales [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2021. – Vol. 114 (2). – P. 598–604. DOI: 10.1093/ajcn/nqab151.

19. Effect of a single high dose of vitamin D₃ on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A randomized clinical trial / I. Murai, A. Fernandes, L. Sales [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325 (11). – P. 1053–1060. DOI:10.1001/jama.2020.26848

20. Leaf D. Vitamin D3 to treat COVID-19: Different disease, same answer / D. Leaf, A. Ginde // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325 (11). – P. 1047–1048. DOI:10.1001/jama.2020.26850

21. Trovas G. Vitamin D and COVID-19 / G. Trovas, S. Toumis // *Hormones (Athens)*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 207–208. DOI: 10.1007/s42000-020-00231-9.

REFERENCES

1. Karimian P., Tahami M., Sayyahfar S., Delaware M. (2022). Vitamin D and COVID-19 in children. *Eur. J. Transl. Myol.*, 32 (2), 10453. DOI: 10.4081/ejtm.2022.10453

2. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G. & Bilezikian J. (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocr. Rev.*, 40 (4). 1109-1151. DOI:10.1210/er.2018-00126

3. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V. & White J. (2004.) Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.*, 173 (5), 2909-2912. DOI: 10.4049/jimmunol.173.5.2909

4. Barlow P.G., Svoboda P., Mackellar A. & Donis R. (2011). Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human Cathelicidin LL-37. *PLoS ONE*, 6 (10), e25333. DOI: 10.1371/journal.pone.0025333

5. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0239252

6. Kramarev, S.O., & Zakordonets, L.V. (2021). Modern views on the role of vitamin D in the child's immune system. *CHILD HEALTH*, 16 (1), 89-98.

7. Mailhot, G., & White, J.H. (2020). Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients*, 12 (5), 1233. DOI: 10.3390/nu12051233.

8. Holick, M., Binkley, N, Bischoff-Ferrari, H., Gordon, C., Hanley, D. & Weaver C. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (7), 1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385

9. Saleem, H., Rahman, J., Aslam, N., & Khan, S. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Vulnerable or spared? A systematic review. *Cureus*, 12 (5), e8207. DOI:10.7759/cureus.8207

10. Bayramoğlu, E., Akkoç, G., Ağbaş, A., Akgün, O., Yurdakul, K., Duru H., & Elevli M. (2021). The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital. *Eur J Pediatr.*, 180 (8), 2699-2705. DOI: 10.1007/s00431-021-04030-1

11. Speeckaert, M., Speeckaert, R., & Delanghe, J. (2021). The biologic importance of the vitamin D binding protein polymorphism in pediatric COVID-19 patients. *Eur J Pediatr.*, 180 (8), 2707-2708. DOI: 10.1007/s00431-021-04.11.0-2

12. Speeckaert, M.M., & Delanghe, J.R. (2021). Contribution of vitamin D-binding protein polymorphism to susceptibility and outcome of COVID-19 patients. *J. Nutr.* 151 (8), 2498-2499. DOI: 10.1093/jn/nxab234
13. Speeckaert, M., J. (2021). Vitamin D binding protein and its polymorphisms may explain the link between vitamin D deficiency and COVID-19. *Science Progress*, 104 (4), 1-4. DOI: 10.1177/00368504211053510
14. Teama, M., Abdelhakam, D., Elmohamadi, M., Badr, F. (2021). Vitamin D deficiency as a predictor of severity in patients with COVID-19 infection. *Science Progress*, 104 (3), 1-14. DOI: 00368504211036854
15. Carpagnano, G., Lecce, V., Quarant, V., Zito, A., Buonamico, E., Gioia, G., Valerio, V., & Resta O. (2021). Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44, 765-771. DOI:10.1007/s40618-020-01370-x
16. Karahan, S., & Katkat, F. (2021). Impact of serum 25(OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J. Nutr. Health Aging*, 25 (2), 189-196. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1479-0>
17. Karonova, T., Andreeva, A., Golovatuk, K., Bykova, E. & Shlyakhto E. (2021). Low 25(OH)D level is associated with severe course and poor prognosis in COVID-19. *Nutrients*. 13 (9),3021. <https://doi.org/10.3390/nu13093021>
18. Reis, B., Fernandes, A., Sales, L. & Pereira R. (2021). Influence of vitamin D status on hospital length of stay and prognosis in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19: a multicenter prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 114 (2), 598-604. DOI: 10.1093/ajcn/nqab151
19. Murai, I., Fernandes, A., Sales, L., Pinto A., Goessler, K. & Pereira R. (2021). Effect of a single high dose of vitamin D₃ on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325 (11), 1053-1060. DOI:10.1001/jama.2020.26848
20. Leaf, D., & Ginde A. (2021). Vitamin D₃ to Treat COVID-19: Different Disease, Same Answer. *JAMA*. 325 (11), 1047-1048. DOI:10.1001/jama.2020.26850
21. Trovas, G., & Toumis, S. (2021). Vitamin D and COVID-19. *Hormones (Athens)*. 20 (1). 207-208. DOI: 10.1007/s42000-020-00231-9

Отримано 16.12.2021

Прийнято до друку 17.12.2021

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