УДК: 616.98:578.834.1-036.1:612.015.6:577.161.1/.2]-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.6

МІКРОНУТРІЄНТНИЙ СТАТУС (ВІТАМІНИ А ТА D) ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ВАЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ

Г. А. Павлишин, О. В. Лабівка, К. В. Козак

Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна)

Резюме

Під час одужання від COVID-19 важлива сильна імунна відповідь, на стан якої впливають різноманітні мікроелементи. Вітамін D важливий для регуляції імунної відповіді та захисту від респіраторних інфекцій. Вітамін А також має імуномодулюючу дію, пригнічуючи реплікацію вірусу та посилюючи імунну відповідь, тим самим знижуючи захворюваність і смертність від COVID-19.

***Метою дослідження** було вивчити рівні вітамінів А, D і ретинолзв'язуючого білка 4 у дітей з COVID-19, а також їх зв'язок із тяжкістю захворювання.*

***Матеріал і методи дослідження:** обстежено 112 дітей віком від 1 місяця до 18 років із COVID-19, підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у мазках з носа або позитивним серологічним тестом (IgM та IgG або IgM). У всіх дітей визначали рівень вітаміну D колориметричним методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи Monobind. Рівні вітаміну А та ретинолзв'язуючого білка 4 (RBP4) визначали колориметричним методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-системи Elabscience.*

Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023 р.) схвалила дослідження. Індивідуальна інформована згода на цей аналіз була отримана від усіх опікунів дітей.

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програми «Stat Plus» (під час статистичної обробки отриманих даних для середніх значень розраховано їх 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ), а критерієм достовірності для перевірки рівності медіан кількох вибірок є критерій Крускала-Уолліса (Н-критерій). Рівень статистичної значущості прийнято P<0,05).

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики клініко-патогенетичних характеристик коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей з коморбідною патологією та особливості лікування « (державна реєстрація № 0123U100064, 2023-2025 рр).

***Результати дослідження.** Середній вік дітей становив (7,04 ± 5,75) років (95 % ДІ 5,96-8,12). За ступенем тяжкості у 57 дітей (50,89 %) перебіг захворювання був легким, у 43 дітей (38,39 %) – середньої тяжкості, у 12 дітей (10,72 %) – тяжкий. Концентрація вітаміну D у дітей із легким перебігом COVID-19 становила 30,91 нг/мл; при середньотяжкому перебігу – 29,10 нг/мл; у дітей із тяжким перебігом – 22,42 нг/мл (P < 0,05). Рівень вітаміну А також різнився у дітей з різним ступенем тяжкості захворювання: при легкому перебігу COVID-19 він становив 456,10 нг/мл; 347,30 нг/мл при середньому ступені тяжкості та 242,90 нг/мл при тяжкому перебігу (P < 0,001). При цьому рівень ретинолзв'язуючого білка 4 становив 30,66 нг/мл при легкому перебігу; 33,07 нг/мл при середньому ступені тяжкості захворювання; і 23,28 нг/мл при тяжкому перебігу.*

***Висновки:** Діти з середньоважким та важким перебігом COVID-19 мають значно нижчі рівні вітамінів А, D і RBP4 порівняно з неінфікованими людьми. Рівні вітаміну А і RBP4 залежали від віку, а рівень вітаміну D не мав вікових закономірностей. Нижчий рівень вітамінів А і D пов'язаний з більш високим рівнем прозапальних маркерів – СРБ, лейкоцитів і ШОЕ.*

***Ключові слова:** COVID-19; діти; вітамін D; вітамін А; ретинолзв'язуючий білок 4.*

Вступ

COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2, сьогодні став причиною масштабного спалаху захворювання з різноманітною клінікою, важкими ускладненнями та високою летальністю [1].

У публікаціях дослідники звертають увагу на те, що частка дітей серед хворих значно нижча, ніж дорослих. Діти становлять 1-11 % пацієнтів з підтвердженим захворюванням [2, 3]. Діти заражаються новою інфекцією, але переносять її легше, ніж дорослі, рідше виникають ускладнення та несприятливі наслідки [4, 5].

З початку пандемії коронавірусу наукова спільнота гостро потребувала надійних біомаркерів, пов'язаних із прогресуванням захворювання, для раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком [1]. У зв'язку зі стрімким розповсюдженням захворювання виникає необхідність розділити пацієнтів на категорії ризику одразу після встановлення діагнозу, щоб забезпечити оптимальний розподіл ресурсів [6]. Надійні біомаркери були б корисними для скринінгу, клінічного лікування та профілактики серйозних ускладнень [1].

Дослідження підтверджують, що стійка імунна відповідь має вирішальне значення в процесі одужання від COVID-19 [7]. Також накопичено велику базу знань про вплив різноманітних мікроелементів на стан імунної системи. Крім того, мікроелементи беруть участь у координації вроджених і адаптивних імунних відповідей на вірусні інфекції, особливо в регуляції про- і протизапальних реакцій в організмі людини [8]. Крім того, недостатня кількість мікроелементів не тільки послаблює імунну систему в боротьбі з вірусними інфекціями, але й сприяє виникненню більш вірулентних штамів через зміни генетичного складу вірусного геному [9]. Для забезпечення адекватного імунітету необхідно постійне надходження поживних речовин. Вітаміни та мікроелементи мають значну, часто синергетичну дію на кожному етапі імунного захисту [10].

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

Вітамін А відіграє імунорегуляторну роль у клітинній та гуморальній імунній відповіді [11]. Він індукує негайну вроджену противірусну імунну відповідь в інфікованих клітинах [12]. Вітамін А пригнічує реплікацію вірусу, сприяє імунній відповіді та знижує захворюваність і смертність від деяких вірусних інфекцій [13]. Ретинолзв'язуючий білок (RBP4) синтезується в печінці і відповідає за зв'язування ретинолу та його транспортування до органів.

Вітамін D виконує багато важливих функцій не тільки для фосфорно-кальцієвого обміну, але також для імунітету та антимікробної відповіді. Він має важливий вплив на імунну систему господаря, модулюючи як вроджений, так і адаптований імунітет і регулюючи запальний каскад [14,15]. Відомо, що дефіцит вітаміну D є основним фактором ризику розвитку інфекційних захворювань [13,15-16]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D підвищує захворюваність і тяжкість перебігу COVID-19 [17].

Метою даного дослідження було проаналізувати рівні вітамінів A, D та ретинолзв'язуючого білка 4 у дітей з COVID-19, оцінити їх показники залежно від тяжкості захворювання та вивчити взаємозв'язок між рівнем вітаміну та прозапальними маркерами.

Матеріал і методи дослідження: обстежено 112 дітей віком від 1 місяця до 18 років з COVID-19, підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) мазків з носа та/або позитивним серологічним тестом (IgM та IgG, або IgM), які перебували в інфекційному відділенні Тернопільської міської дитяча лікарні з березня 2021 року по травень 2023 року. Забір крові проводився в перший день після госпіталізації.

За ступенем важкості перебігу захворювання сформовано 3 групи хворих: I група – діти з легким перебігом захворювання, який діагностовано у 57 дітей, II група – 43 дитини – із середньотяжким перебігом, III група – 12 дітей з тяжким перебігом (табл. 1).

Ступінь важкості перебігу COVID-19 визначали відповідно до медичних рекомендацій [18] – наявність та вираженість таких клінічних симптомів, як кашель, слабкість, біль у горлі, задишка при фізичному навантаженні, показники температури тіла та частота дихання, підтвердження пневмонії у дитини (за допомогою комп'ютерної томографії легень), показники насичення крові киснем (SpO2), рівень С-реактивного білка в сироватці крові.

До контрольної групи увійшли 23 практично здорових дитини віком від 1 місяця до 18 років без клінічних ознак та анамнестичних даних, які б свідчили про наявність гострої або хронічної інфекційної та/або соматичної патології.

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 проводилося відповідно до Гельсінської декларації (переглянутої у 2013 році). Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023 р.) схвалила дослідження. Індивідуальна інформована згода на цей аналіз була отримана від усіх опікунів дітей.

У всіх 135 дітей основної та контрольної груп лабораторно визначали рівень вітамінів A, D та ретинолзв'язуючого білка 4 (RBP4) колориметричним методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою Elabscience тест-системи (на вітамін А і RBP4) і Monobind (на вітамін D).

Достатнім рівнем вітаміну А вважали ≥ 300 нг/мл, недостатністю вітаміну А – 200~300 нг/мл, незначним дефіцитом – 100~200 нг/мл, дефіцитом – < 100 нг/мл [19].

Достатнім рівнем вітаміну D вважали 30-100 нг/мл, недостатністю вітаміну – 29-20 нг/мл, а дефіцитом – < 20 нг/мл [20].

Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023) схвалила дослідження. Індивідуальна інформована згода на цей аналіз була отримана від усіх опікунів дітей.

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програми «Stat Plus» (під час статистичної обробки отриманих даних для середніх значень розраховано їх 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ), а критерієм достовірності для перевірки рівності медіан кількох вибірок є критерій Крускала-Уолліса (Н-критерій). Рівень статистичної значущості прийнято P<0,05).

Дане дослідження є фрагментом науково- дослідної роботи «Оптимізація діагностики клініко-патогенетичних характеристик коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей з коморбідною патологією та особливості лікування « (державна реєстрація No 0123U100064, 2023-2025 рр).

Результати дослідження та їх обговорення.

Середній вік обстежених дітей становив (7,04±5,75) років (95 % ДІ 5,96-8,12). Співвідношення хлопчиків до дівчаток 1:1,15.

За ступенем тяжкості COVID-19 діти були розподілені на три групи: у 57 дітей (50,89 %) перебіг хвороби був легким та середній вік у цій групі становив (6,73±5,77) років (95 % ДІ 5,23-8,23), у 43 дітей (38,39 %) ступінь важкості був середньотяжким із середній віком у цій групі (7,9±5,75) років (95 % ДІ 6,16-9,64) та у 12 дітей (10,72 %) ступінь важкості був важким, а середній вік становив (7,31±6,22) років (95 % ДІ 3,36-11,26), середній вік дітей контрольної групи становив (6,92±5,72) років (95 % ДІ 4,45-9,39).

Рівень вітаміну А у дітей із легким перебігом захворювання становив 456,10 нг/мл і був вірогідно вищим порівняно з рівнем у групах із середньотяжким (347,30 нг/мл) та тяжким перебігом (242,90 нг/мл) (P < 0,05) (табл. 1). Пацієнти з помірною та важкою інфекцією SARS-CoV-2 мали значно нижчий рівень вітаміну А порівняно з неінфікованими особами (P < 0,05). Водночас показники вітаміну А не відрізнялися між пацієнтами з легкою формою COVID-19 та контрольною групою (P > 0,05).

Рівень ретинолзв'язуючого білка 4 при легкому перебігу становив 30,66 нг/мл; при середньому – 33,07 нг/мл; при тяжкому – 23,28 нг/мл. Достовірних відмінностей між групами з COVID-19 не виявлено (p > 0,05) (табл. 1). Водночас RBP4 був значно нижчим у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 порівняно зі здоровими людьми (P < 0,05).

Концентрація вітаміну D у дітей із легким перебігом COVID-19 становила 30,91 нг/мл; при середньотяжкому перебігу – 29,10 нг/мл; у дітей з тяжким – 22,42 нг/мл (табл. 1). Рівень вітаміну D у контрольній групі вірогідно перевищував показник у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом захворювання (P <0,05).

Дослідження показало, що більшість дітей із легким перебігом захворювання (85,96 %) та середнім (67,44 %) мали достатній рівень вітаміну А. При тяжкому перебігу COVID-19 58,00 % дітей мали недостатність вітаміну А. Дефіцит вітаміну А значно частіше спостерігався у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (25,00 %) порівняно з легким (12,28 %) та середнім ступенем тяжкості (6,98 %) (табл. 2).

Більшість дітей із легким перебігом COVID-19 (55,56 %) та середньоважким (42,86 %) мали достатній рівень вітаміну D. Дефіцит вітаміну D більш характерний для дітей із важким перебігом захворювання (41,67 %) (табл. 3).

Таблиця 1

Концентрація вітамінів відносно важкості перебігу захворювання

Тяжкість захворювання	Вітамін А, нг/мл	Ретинол-зв'язувальний білок, нг/мл	Вітамін D, нг/мл
Легкий перебіг (1)	456,10 (394,00; 566,00)	30,66 (26,74; 37,12)	30,91 (21,50; 42,45)
Середньоважкий перебіг (2)	347,30 (279,60; 503,10)	33,07 (26,73; 43,13)	29,10 (21,25; 37,68)
Важкий перебіг (3)	242,90 (203,25; 272,55)	23,28 (18,09; 26,81)	22,42 (18,99; 30,50)
Контрольна група (4)	487,00 (430,50; 653,90)	37,38 (31,94; 43,59)	37,90 (34,60; 43,25)
Критерій Краскела-Уолліса	H=30,18; *P* <0,001*	H=12,02; *P*=0,007*	H=14,34; *P*=0,003*
P<0,05*	P_{1-2}, P_{1-3}, P_{2-4}, P_{3-4}	P_{3-4}	P_{2-4}, P_{3-4}

*Примітка. * – статистично значущий результат.*

Таблиця 2

Рівні вітаміну А відносно важкості перебігу захворювання

Рівень вітаміну А	Групи COVID-19						Контрольна група	
	Легкий перебіг		Середньо-важкий перебіг		Важкий перебіг			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Достатній рівень	49	85,96	29	67,44	2	16,67	23	100,00
Недостатній рівень	1	1,75	11	25,58	7	58,33	0	0
Легкий дефіцит	7	12,28	2	4,65	3	25,00	0	0
Виражений дефіцит	0	0	1	2,33	0	0	0	0

Примітка 1. χ^2=47,85; p<0,001.*
*Примітка 2. * – статистично значущий результат.*

Таблиця 3

Рівні вітаміну D відносно важкості перебігу захворювання

Рівень вітаміну D	Групи COVID-19						Контрольна група	
	Легкий перебіг		Середньо-важкий перебіг		Важкий перебіг			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Достатній рівень	20	55,56	12	42,86	3	25,00	13	86,67
Недостатній рівень	9	25,00	11	39,29	4	33,33	2	13,33
Дефіцит	7	19,44	5	17,86	5	41,67	0	0

Примітка 1. χ^2=14,41; p=0,013.*
Примітка 2. – статистично значущий результат.*

Дослідження показало, що дефіцит вітамінів А і D достовірно частіше реєструється у дітей з коронавірусною інфекцією порівняно зі здоровими дітьми, які становили контрольну групу (P < 0,05) (табл. 2 і табл. 3).

Легкий перебіг захворювання виявлено у 13 дітей (22,81 %) віком до 1 року (I група), у 25 дітей (43,86 %) від 1 до 10 років (II група), у 19 дітей (33,33 %) старше 10 років (III група), У групі дітей із середньотяжким перебігом захворювання було 5 дітей до 1 року (9,30 %), 24 дитини (55,81 %) віком від 1 до 10 років та 15 дітей (34,88 %) старше 10 років. У групі дітей із тяжким перебігом захворювання віком до 1 року було 2 дитини (16,67 %), віком від 1 до 10 років – 6 дітей (50,00 %), віком від 10 років – 4 дитини (33,33 %) (табл. 4). Достовірних вікових відмінностей між групами дітей із різним ступенем тяжкості коронавірусної інфекції не виявлено (χ2=3,37; P=0,497).

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

Таблиця 4

Вікові групи відносно важкості перебігу COVID-19

Вікова група	Легкий перебіг		Середньо-важкий перебіг		Важкий перебіг	
	n	%	n	%	n	%
< 1 року	13	22,81	4	9,30	2	16,67
1-10 років	25	43,86	24	55,81	6	50,00
>10 років	19	33,33	15	34,88	4	33,33

Примітка 1. χ2=3,37; P=0,497.

Встановлено, що діти старшої вікової групи (>10 років) мають нижчий рівень вітаміну А – 390,85 нг/мл порівняно з молодшими пацієнтами – 498,40 нг/мл (P < 0,05). Слід підкреслити, що вміст RBP4 зростає з віком дитини: у дітей до 1 року – 25,09 нг/мл, у дітей 1-10 років – 31,13 нг/мл, а у дітей старше 10 років – 33,26 нг/мл. Водночас вікових відмінностей у концентрації вітаміну D не виявлено (табл. 5).

За результатами дослідження вміст вітамінів А і D, а також RBP4 не відрізнявся у хлопчиків і дівчаток (P>0,05) (табл. 6).

Встановлено, що дефіцит вітаміну А асоціюється з підвищенням рівня СРБ, ШОЕ та лейкоцитозу. Водночас підвищення значення ШОЕ характерне для хворих з дефіцитом вітаміну D (табл. 7).

Таблиця 5

Вікові відмінності у концентрації вітамінів А, D та РЗБ

Вікова група	Вітамін А, нг/мл	Ретинол-зв'язувальний білок, нг/мл	Вітамін **D, нг/мл**
< 1 року	498,40 (383,90; 566,0)	25,09 (19,34; 30,66)	32,83 (19,42; 45,35)
1-10 років	398,00 (263,30; 532,70)	31,13 (26,45; 40,68)	29,16 (22,19; 37,09)
>10 років	390,85 (241,80; 507,40)	33,26 (26,84; 43,06)	25,60 (21,16; 32,26)
Критерій Краскела-Уолліса	H=5,78; *P*=0,045*	H=7,14; *P*=0,028*	H=1,96; *P*=0,374
P<0,05*	P_{1-3}	P_{1-3}	–

*Примітка. * – статистично значущий результат.*

Таблиця 6

Статеві відмінності у концентрації вітамінів А, D та РЗБ

Стать	Вітамін А, нг/мл	Ретинол-зв'язувальний білок, нг/мл	Вітамін **D, нг/мл**
Хлопчики	423,65 (285,15; 533,95)	29,62 (22,39; 36,82)	30,90 (21,56; 36,81)
Дівчатка	395,05 (250,10; 513,45)	31,08 (25,16; 40,68)	25,64 (19,71; 34,49)

Примітка. P>0,05.

Таблиця 7

Рівні СРБ, лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, ШОЕ залежно від мікронутрієнтного статусу (вітаміни А та D)

Показник	Вітамін А			Вітамін D		
	Достатній рівень	Недостатній рівень	Дефіцит	Достатній рівень	Недостатній рівень	Дефіцит
СРБ, мг/л	7,35 (4,15; 14,05)	13,80 (9,40; 26,60)	14,96 (7,05; 33,80)	8,90 (4,50; 24,00)	7,40 (5,50; 21,90)	15,09 (9,45; 32,75)
H=8,68; P=0,013*; P1-2, 1-3<0,05*				H=2,96; P=0,228		
Лейкоцити, 109/л	7,23 (4,40; 9,58)	7,71 (4,00; 12,90)	11,50 (7,87; 15,32)	7,83 (5,20; 10,24)	7,39 (4,42; 12,90)	9,88 (6,79; 15,56)
	H=7,80; P=0,020*, P1-3<0,05*			H=2,49; P=0,288		
Нейтрофіли, %	55,00 (38,00; 67,50)	59,00 (45,00; 75,00)	64,00 (48,00; 70,00)	54,00 (36,00; 60,00)	64,00 (39,00; 75,00)	66,00 (41,00; 83,00)
	H=1,30; P=0,522			H=3,46; P=0,177		
Лімфоцити, %	38,00 (25,00; 49,00)	23,50 (18,00; 45,00)	26,00 (21,00; 40,00)	38,00 (25,20; 49,00)	22,50 (18,00; 40,00)	26,00 (17,00; 47,00)
	H=4,13; P=0,127			H=5,08; P=0,079		
ШОЕ, мм/год	6,00 (4,00; 12,00)	17,00 (8,00; 21,00)	21,00 (5,00; 27,00)	6,00 (5,00; 16,00)	8,00 (6,00; 19,00)	17,00 (12,00; 22,00)
	H=14,92; P<0,001*, P1-2, 1-3<0,05*			H=7,00; P=0,030*; P1-3<0,05*		

*Примітка. * – статистично значущий результат.*

Вірус SARS-CoV-2 впливає на імунітет людини, тобто тяжкість інфекції залежить від її імунної компетентності [21]. Відомо, що зміна стану мікроелементів в організмі може впливати на перебіг імунологічних процесів [22]. Клінічні дослідження вказують на життєвоважливу роль мікроелементів у профілактиці та лікуванні вірусних інфекцій [23].

Вітаміни A і D привернули особливу увагу в останні роки, оскільки було показано, що ці вітаміни відіграють неочікувану ключову роль в імунній відповіді [17].

Вітаміни A і D відіграють важливу роль в імунній відповіді і дефіцит кожного з них пов'язаний з більш важкими захворюваннями та ускладненнями у дітей з респіраторними інфекціями [17, 24-25]. Низький рівень вітаміну D пов'язаний із збільшенням частоти інфекцій верхніх дихальних шляхів [24]. Тому в нашому дослідженні діти з легким перебігом захворювання мали вищий рівень вітамінів A і D порівняно з дітьми з середньотяжким або тяжким перебігом захворювання.

Крім того, було показано, що вищий рівень вітамінів A і D знижує запальну реакцію організму на інфекційні захворювання [17, 18]. У нашому дослідженні ми спостерігали вищі рівні ШОЕ та С-реактивного білка у пацієнтів із нижчим рівнем вітаміну А.

Вітаміни A і D взаємодіють один з одним, перехресно регулюють і впливають на численні системи органів, включаючи легені та їх епітеліальні клітини [17]. Низькі рівні вітаміну D і А значною мірою пов'язані з більшою частотою госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії та ШВЛ [26]. Ці висновки узгоджуються з результатами нашого дослідження, де діти з вищим рівнем цих вітамінів не потребували інтенсивної терапії, тоді як нижчі рівні вітамінів A і D спостерігалися у важких випадках COVID-19, які потребували лікування в інтенсивній терапії.

Висновки

У нашому дослідженні як недостатність, так і дефіцит вітамінів A і D частіше спостерігалися у дітей з коронавірусною інфекцією, ніж у здорових дітей. Рівень вітаміну А пов'язаний із тяжкістю захворювання: достатній рівень вітаміну А більш характерний для легкого перебігу COVID-19, тоді як недостатність і дефіцит – для середнього та тяжкого перебігу. Рівень вітаміну А був вищим у дітей з легким перебігом хвороби порівняно з групами дітей із середньою та важкою формами захворювання COVID-19.

Дослідження показали, що недостатність і дефіцит вітаміну D найчастіше пов'язані з важким перебігом COVID-19. Частота достатнього рівня вітаміну D значно нижча у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 порівняно зі здоровими дітьми, а також дітьми з легким ступенем тяжкості захворювання.

Результати дослідження показали, що більш низькі рівні вітамінів A і D пов'язані з більш високим рівнем прозапальних маркерів – СРБ, лейкоцитів і ШОЕ.

Концентрації вітамінів А, D і ретинолзв'язуючого білка 4 не відрізнялися за статтю. Рівень вітаміну А був значно нижчим у дітей старше 10 років порівняно з немовлятами. Рівень RBP4 зростає з віком пацієнта. Рівень вітаміну D не мав вікових закономірностей.

Наявність дефіциту поживних мікроелементів серед інфікованих осіб і вплив добавок мікроелементів на загальний результат захворювання може представляти великий інтерес для використання мікроелементів для профілактики та/або лікування інфекційних захворювань, таких як COVID-19.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

References:

1. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2020 Aug 17; 57(6):389-99. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.

2. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children?. Acta Paediatrica. 2020 Jun; 109(6):1082-3. doi: 10.1111/apa.15271.

3. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 2020: e201346. Online ahead of print. 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

4. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: immunopathogenesis, transmission and prevention. Vaccines. 2021 Sep 8; 9(9):1002. doi: 10.3390/vaccines9091002.

5. Pavlyshyn HA, Labivka OV. Klinichni osoblyvosti COVID-19 u ditei. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2021; 2:25-31. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12889.

6. Lev S, Gottesman T, Sahaf Levin G, Lederfein D, Berkov E, Diker D, Zaidman A, Nutman A, Ilan Ber T, Angel A, Kellerman L. Observational cohort study of IP-10's potential as a biomarker to aid in inflammation regulation within a clinical decision support protocol for patients with severe COVID-19. Plos one. 2021 Jan 12; 16(1): e0245296. doi: 10.1371/journal.pone.0245296.

7. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clinical immunology. 2020 Jun 1; 215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.

8. Zhang Y, Zhou WE, Yan JQ, Liu M, Zhou Y, Shen X, Ma YL, Feng XS, Yang J, Li GH. A review of the extraction and determination methods of thirteen essential vitamins to the human body: An update from 2010. Molecules. 2018 Jun 19; 23(6):1484. doi: 10.3390/molecules23061484.

9. Kunisawa J, Kiyono H. Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. Frontiers in immunology. 2013 Jul 11; 4:189. doi: 10.3389/fimmu.2013.00189.

10. Mikroelementy, vitaminy ta probiotyky u pidtrymtsi imunnoho zakhystu orhanizmu. Tematychnyi nomer «Pediatriia» 2021; 1 (57).

11. Mawson AR. Role of fat-soluble vitamins A and D in the pathogenesis of influenza: a new perspective. ISRN infectious diseases. 2013; 2013:1-26. doi: 10.5402/2013/246737.

12. Lee H, Ko G. New perspectives regarding the antiviral effect of vitamin A on norovirus using modulation of gut microbiota. Gut Microbes. 2017 Nov 2; 8(6):616-20. doi: 10.1080/19490976.2017.1353842.

13. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. Maturitas. 2021 Jan 1; 143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003.

14. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial-Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24(7):4048-4052. doi: 10.26355/eurrev_202004_20876.

15. Balla M, Merugu G. P, Konala V. M, Sangani V, Kondakindi H, Pokal M, Malayala S. V. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. Journal of community hospital internal medicine perspectives. 2020; 10(6):529-536. doi:10.1080/20009666.2020.1811074.

16. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, Almoallim H, Abdulkhaliq A. The relationship between vitamin D and infections including COVID-19: any hopes?. International journal of general medicine. 2021 Jul 24:3849-70. doi: 10.2147/IJGM.S317421.

17. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Critical reviews in food science and nutrition. 2022; 62(5):1308-1316. doi:10.1080/10408398.2020.1841090.

18. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA pediatrics. 2021; 175(3):316-317. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

19. Wang M, Chen H, Du S, Guo X, Zhao J, Sun C, Li Y. Nutrition assessment of vitamin A and vitamin D in northeast Chinese population based-on SPE/UPLC/PDA. BMC nutrition. 2018 Dec; 4(1):1-7. doi: 10.1186/s40795-018-0219-x.

20. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. BMC infectious diseases. 2015 Dec; 15:1-0. doi: 10.1186/s12879-015-1196-1.

21. Michienzi SM, Badowski ME. Can vitamins and/or supplements provide hope against coronavirus?. Drugs in context. 2020; 9. doi: 10.7573/dic.2020-5-7.

22. Pavlyshyn H, Sliiva V. The role of selenium and zinc in allergic hypersensitization in children. Biomedical Reviews. 2019 May 1; 30:49-61. doi: http://dx.doi.org/10.14748/bmr.v30.6387.

23. Osuna-Padilla IA, Briceno O, Aguilar-Vargas A, Rodríguez-Moguel NC, Villazon-De la Rosa A, Pinto-Cardoso S, Flores-Murrieta FJ, Perichart-Perera O, Tolentino-Dolores M, Vargas-Infante Y, Reyes-Teran G. Zinc and selenium indicators and their relation to immunologic and metabolic parameters in male patients with human immunodeficiency virus. Nutrition. 2020 Feb 1; 70:110585. doi: 10.1016/j.nut.2019.110585.

24. Pham H, Waterhouse M, Baxter C, Romero BD, McLeod DS, Armstrong BK, Neale RE. The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2021; 9(2):69-81. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30380-6.

25. Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, Rohde G, Schütte H, Welte T, Bals R. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1, 25 (OH) 2 D are associated with disease severity. Respiratory research. 2014 Dec; 15(1):1-8. doi: 10.1186/1465-9921-15-53

26. Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, Gansebom S, Sun Y, Tang L, Bramley AM, Jain S, McCullers JA, Arnold SR. Low retinol-binding protein and vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection. The Journal of pediatrics. 2017 Aug 1; 187:323-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.

MICRONUTRIENT STATUS (VITAMINS A AND D) AND ITS EFFECT ON THE SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19 IN CHILDREN

H. A. Pavlyshyn, O. V. Labivka, K. V. Kozak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
(Ternopil, Ukraine)

Summary.

A strong immune response is important during recovery from COVID-19, and its status is influenced by several micronutrients. Vitamin D is important in regulating the immune response and protecting against respiratory infections. Vitamin A also has immunomodulatory effects, inhibiting viral replication and enhancing immune responses, thereby reducing morbidity and mortality from COVID-19.

The aim of research was to study the levels of vitamins A, D, and retinol-binding protein 4 in children with COVID-19, and their associations with the severity of the disease.

Material and Methods. 112 children aged 1 month to 18 years with COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction (PCR) in nasal swabs or by a positive serologic test (IgM and IgG or IgM). In all children, vitamin D levels were determined by the colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Monobind test system. Vitamin A and retinol binding protein 4 (RBP4) levels were determined by the colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Elabscience test system.

Statistical analysis was performed using Stat Plus (its 95 % confidence interval (95 % CI) was calculated for the mean values, and the Kruskal-Wallis test (H-test) was used as the reliability criterion for checking the equality of the medians of several samples). The level of statistical significance was set at $P<0.05$).

The study was conducted in accordance with the rules of patient safety and ethical principles of scientific medical research involving human subjects (2000). The permission to conduct this study was granted by the Bioethics Commission (Protocol No. 73, dated April 3, 2023). The parents (legal representatives) of the patients gave their written consent to the conduct of this study.

This study is a fragment of research work «Optimizing the diagnosis of clinical and pathogenetic characteristics of the COVID-19 coronavirus infection in children with comorbid pathology and treatment features» (state registration No. 0123U100064, 2023-2025).

Results. The mean age of the children was (7.04±5.75) years (95 % CI 5.96-8.12). According to the severity of the disease, 57 children (50.89 %) had a mild course, 43 children (38.39 %) had a moderate course, and 12 children (10.72 %) had a severe course.

The concentration of vitamin D in children with mild course of COVID-19 was 30.91 ng/ml, in children with moderate course – 29.10 ng/ml, in children with severe course – 22.42 ng/ml (P<0.05). The level of vitamin A also varied in children with different severity of the disease: in mild COVID-19 it was 456.10 ng/ml, in moderate – 347.30 ng/ml, and in severe – 242.90 ng/ml (P <0.001). At the same time, the level of retinol binding protein 4 was 30.66 ng/ml in mild disease, 33.07 ng/ml in moderate disease and 23.28 ng/ml in severe disease.

Conclusions. Children with moderate and severe COVID-19 have significantly lower levels of vitamins A, D, and RBP4 compared to uninfected individuals. Vitamin A and RBP4 levels were age-dependent, and vitamin D levels did not show age-related patterns. Lower levels of vitamins A and D are associated with higher levels of pro-inflammatory markers – CRP, leukocytes and ESR.

Key words: COVID-19; Children; Vitamin D; Vitamin A; Retinol-binding protein 4.

Контактна інформація:
Павлишин Галина Андріївна – доктор медичних наук, завідувач кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім, І, Я, Горбачевського МОЗ України (м, Тернопіль, Україна),
e-mail: halynapavlishin@gmail, com
ORCID ID: https://orcid, org/0000-0003-4106-2235
Researcher ID: http://www, researcherid, com/rid/H-2220-2018
Scopus Author ID: https://www, scopus, com/authid/detail, uri?authorId=57192925001

Лабівка Оксана Володимирівна – аспірант кафедри педіатрії No2 Тернопільського національного медичного університету ім, І, Я, Горбачевського МОЗУкраїни (м, Тернопіль, Україна),
e-mail: labivka_ovol@tdmu, edu, ua
ORCID ID: https://orcid, org/0000-0002-0294-9119

Козак Катерина Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім, І, Я, Горбачевського МОЗ України (м, Тернопіль, Україна),
e-mail: kozakk@tdmu, edu, ua
ORCID ID: https://orcid, org/0000-0002-5328-4647
Researcher ID: http://www, researcherid, com/rid/JMB-4823-2023
Scopus Author ID: https://www, scopus, com/authid/detail, uri?authorId=57211213734

Contact Information:
Halyna Pavlyshyn – Doctor of Medical Science, MD, PhD, Professor, Chief of Pediatric Department No2, I, Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine),
e-mail: halynapavlishin@gmail, com
ORCID ID: https://orcid, org/0000-0003-4106-2235
Researcher ID: http://www, researcherid, com/rid/H-2220-2018
Scopus Author ID: https://www, scopus, com/authid/detail, uri?authorId=57192925001

Oksana Labivka – PhD fellow, Pediatric Department No2, I, Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine),
e-mail: labivka_ovol@tdmu, edu, ua
ORCID ID: https://orcid, org/0000-0002-0294-9119

Kateryna Kozak – Cadidate of Medical Science, PhD, Docent, Associate Professor, Pediatric Department No2, I, Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine),
e-mail: kozakk@tdmu, edu, ua
ORCID ID: https://orcid, org/0000-0002-5328-4647
Researcher ID: http://www, researcherid, com/rid/ JMB-4823-2023
Scopus Author ID: https://www, scopus, com/authid/detail, uri?authorId=57211213734

Надійшло до редакції 20.12.2023 р.
Підписано до друку 10.02.2024 р.