

УДК: 616.9:578.834.1-036.1:612.017.7:615.356]-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.2.60.2026.8ВЗАЄМОДІЯ ЦИТОКІНІВ І ВІТАМІНІВ
ЯК ПРЕДИКТОРІВ ТЯЖКОСТІ COVID-19
У ДІТЕЙ: РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ
ЛОГІСТИЧНОЇ МОДЕЛІ

Г. А. Павлишин, О. В. Лабівка

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

Хоча більшість випадків COVID-19 у дітей мають легкий перебіг, у частини з них розвивається тяжке захворювання, зумовлене дисрегуляцією імунної системи та дефіцитом поживних речовин. Прозапальні цитокини, такі як TNF- α та IL-6, відіграють центральну роль у гіперзапальних реакціях, тоді як дефіцит ключових вітамінів (A, D, B₆, B₉, B₁₂) може порушувати противірусний захист і регуляцію імунної відповіді. Однак комбінована прогностична цінність профілів цитокинів і мікронутрієнтів для прогнозування тяжкості захворювання у дітей залишається недостатньо визначеною.

Мета: побудувати та валідизувати багатофакторну модель логістичної регресії для прогнозування тяжкого перебігу COVID-19 у дітей на основі запальних та мікронутрієнтних біомаркерів.

Матеріали і методи. Клінічні та лабораторні характеристики були проаналізовані у 175 дітей із підтвердженням COVID-19. Для побудови прогностичної моделі було включено підгрупу з 112 дітей із повними даними щодо цитокинів і мікронутрієнтів. Аналізували рівні TNF- α , IL-6 та вітамінів B₆, A і D у сироватці крові. Покрокова логістична регресія дозволила визначити незалежні предиктори. Ефективність моделі оцінювали у навчальній (n=89) та тестовій (n=23) вибірках за допомогою аналізу ROC-кривої та стандартних класифікаційних показників. Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 79 від 07.11.2025) схвалила дослідження. Індивідуальна інформована згода на цей аналіз була отримана від усіх опікунів дітей. Статистичну обробку виконували з використанням програм Statistica 10.0, SPSS 26.0. 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-Волліса (H-критерій). Рівень статистичної значущості прийнято (P<0,05). Для побудови прогностичної моделі застосовували багатофакторну логістичну регресію з покроковим відбором змінних. Діагностичну ефективність оцінювали за допомогою ROC-аналізу (AUC, чутливість, специфічність). Для порівняння груп використовували критерій Крускала-Волліса. Рівень статистичної значущості приймали при 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, термін виконання 2023-2025 рр.).

Результати. Підвищені рівні IL-6 та TNF- α разом із дефіцитом вітамінів B₆, A та D були значущими предикторами тяжкості захворювання (p<0,05). Модель продемонструвала відмінну дискримінаційну здатність: площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,96, чутливість – 87,5%, специфічність – 93,3%, загальна точність – 91,3%, що забезпечує надійне розмежування між легкими та тяжкими випадками.

Висновок. Ця модель логістичної регресії є надійним та інтерпретованим інструментом для раннього виявлення дітей із ризиком розвитку тяжкого перебігу COVID-19. Інтеграція цитокинових та мікронутрієнтних біомаркерів сприяє персоналізованому втручанню і може покращити клінічне прийняття рішень у педіатричній практиці.

Ключові слова: COVID-19; діти; тяжкість захворювання; логістична регресія; цитокини; вітаміни.

Вступ

Тяжкий перебіг COVID-19 у дітей, хоча і трапляється рідше, ніж у дорослих, продовжує становити клінічно значущу проблему через непередбачуваність прогресування захворювання у певних педіатричних підгрупах. Глобальні епідеміологічні дані свідчать, що хоча 60-80% дітей залишаються безсимптомними або мають лише легкі симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів, приблизно у 10-20% може розвинути пневмонія різного ступеня тяжкості, а менша, але клінічно важлива частка пацієнтів прогресує до тяжкого або критичного стану, що потребує госпіталізації, респіраторної підтримки або лікування у відділеннях інтенсивної терапії [1, 2]. Цей невеликий, але значущий ризик підкреслює нагальну потребу у ранньому виявленні педіатричних пацієнтів із підвищеним ризиком погіршення стану.

Хоча рівень смертності серед дітей залишається нижчим, ніж у дорослих, описані випадки раптового та швидкого клінічного погіршення навіть у раніше здорових дітей, що ускладнює клінічне ведення таких пацієнтів [3]. Серед запропонованих механізмів особливої уваги привертає дисрегуляція імунної відповіді

організму. Надмірне та неконтрольоване вивільнення прозапальних цитокинів, так званий «цитокиновий шторм», розглядається як один із ключових механізмів патогенезу тяжкого COVID-19. У цьому контексті інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) належать до найбільш стабільно описуваних біомаркерів системного гіперзапалення [4, 5].

IL-6 є плейотропним цитокином, який секретується активованими макрофагами, дендритними клітинами, ендотеліальними клітинами та іншими ефекторними клітинами імунної системи. Він має широкий спектр біологічних ефектів, включаючи стимуляцію синтезу білків гострої фази у печінці, сприяння диференціації В-лімфоцитів та модулювання активності Т-клітин [6]. При COVID-19 значно підвищені рівні IL-6 корелюють із розвитком дихальної недостатності, необхідністю проведення штучної вентиляції легень та несприятливими клінічними наслідками, особливо у дорослих [7]. Педіатричні дослідження, хоча їх і менше, дедалі частіше підтверджують, що підвищення IL-6 паралельно зростає зі ступенем тяжкості захворювання і може слугувати раннім предиктором ускладнень [8].

Подібно до цього, TNF- α відіграє центральну роль у запуску запальних каскадів, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції та мультиорганного ураження. Хоча більшість клінічних даних походить із досліджень дорослих, кілька педіатричних досліджень, зокрема присвячених мультисистемному запальному синдрому у дітей (MIS-C), продемонстрували, що TNF- α стабільно підвищується у тяжких випадках і може діяти синергічно з IL-6, сприяючи розвитку гіперзапалення [9, 10]. Разом ці цитокіни є біологічно обґрунтованими та клінічно вимірюваними предикторами тяжкості захворювання у дітей.

Окрім дисрегуляції цитокінів, зростає кількість доказів, що підкреслюють роль нутритивного статусу, зокрема мікронутрієнтів, у формуванні імунної відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 [11]. Серед них найбільшу увагу привертає вітамін D. Дані спостережних досліджень та досліджень типу «випадок-контроль» свідчать, що діти з недостатнім рівнем вітаміну D частіше мають середньотяжкі або тяжкі форми COVID-19 порівняно з тими, у кого рівень цього вітаміну є достатнім [12, 13].

Вітамін D модулює як вроджений, так і адаптивний імунітет: він підсилює антимікробну активність моноцитів і макрофагів через індукцію кателіцидину та дефензинів, водночас знижуючи Th1- та Th17-опосередковані імунні реакції та зменшуючи секрецію IL-2, IL-6, TNF- α та інтерферону- γ [14]. Зміщуючи імунний баланс у бік проти-запального профілю, вітамін D може відігравати захисну роль щодо цитокін-індукованого ураження легень [15].

Вітамін A також заслуговує на увагу з огляду на його фундаментальну роль у підтриманні цілісності епітеліального бар'єру, регуляції мукозального імунітету та сприянні диференціації лімфоцитарних субпопуляцій. Історичні дані щодо респіраторних інфекцій, таких як кір та респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), показали, що дефіцит вітаміну A підвищує захворюваність і смертність, особливо серед дітей віком до п'яти років [16]. Більш сучасні дослідження свідчать, що недостатність вітаміну A може аналогічно погіршувати перебіг COVID-19, хоча переконливі педіатричні дані поки що обмежені [17].

Вітаміни групи B також роблять важливий внесок у забезпечення імунної компетентності через різноманітні механізми. Вітамін B₆ (піридоксин) бере участь у метаболізмі амінокислот і синтезі нейромедіаторів, а також має протизапальні властивості, пригнічуючи NF- κ B-сигналізацію та зменшуючи вивільнення цитокінів. Фолат (вітамін B₉) є необхідним для синтезу та репарації ДНК і підтримує проліферацію лімфоцитів, тоді як його дефіцит пов'язується із порушенням протівірусного захисту та посиленням запальних реакцій. Вітамін B₁₂ виступає кофактором у метаболізмі одноуглецевих сполук та підтриманні редокс-гомеостазу; за даними спостережних досліджень, низькі його рівні асоціюються з гіршими результатами при вірусних інфекціях [18]. У сукупності ці дані свідчать, що ширший профіль мікронутрієнтів може бути важливим доповненням до цитокінових біомаркерів у прогнозуванні ризику.

Кілька недавніх клінічних досліджень і метааналізів оцінювали комбіновану мікронутрієнтну суплементацию у дорослих із COVID-19 і продемонстрували потенційні переваги у зниженні рівнів запальних маркерів та скороченні тривалості одужання [13, 16]. Однак переконливі

педіатричні дані залишаються обмеженими, особливо щодо комбінованої прогностичної цінності імунних та нутритивних біомаркерів. Ця прогалина підкреслює необхідність інтегративних підходів, які одночасно враховують активацію цитокінів і дефіцит мікронутрієнтів.

Мета дослідження

Метою дослідження було розробити та валідизувати багатофакторну модель логістичної регресії для прогнозування ймовірності тяжкого перебігу COVID-19 у дітей на основі інтеграції рівнів прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) та показників мікронутрієнтного статусу (вітаміни A, D, B₆, B₉ і B₁₂).

Матеріали та методи дослідження

Це ретроспективне когортне дослідження включало 175 дітей віком від 1 місяця до 18 років із діагнозом COVID-19, які проходили лікування впродовж 2020-2024 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Тернополя, Україна. Діагностику COVID-19 здійснювали на підставі позитивного результату ПЛР-тестування мазків із верхніх дихальних шляхів (назофарингеальних або орофарингеальних) на SARS-CoV-2, з урахуванням клінічних проявів захворювання, епідеміологічного анамнезу (контакт з інфікованими особами або перебування в регіонах із високим рівнем поширення інфекції) відповідно до протоколу МОЗ України № 852 від 10.04.2020. Критеріями включення дітей у дане дослідження були: вік від 1 місяця до 18 років; позитивний результат тесту на COVID-19 методом ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція); наявність симптомів, характерних для COVID-19; наявність письмової інформованої згоди батьків або законних представників на участь дитини в дослідженні.

Рівні вітамінів A, D, B₆, B₉, B₁₂, гомоцистеїну, а також прозапальних цитокінів TNF- α і IL-6 визначали у сироватці крові всіх пацієнтів груп спостереження з використанням стандартизованих тест-систем методом імуноферментного аналізу (ІФА). Лабораторні дослідження виконували на імуноферментному аналізаторі «Multiskan FC 357» на базі міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Для побудови прогностичної моделі до аналізу включали лише дітей із повними даними щодо цитокінів і мікронутрієнтів. Після виключення випадків із відсутніми значеннями біомаркерів у логістичний регресійний аналіз було включено 112 дітей. Зразки венозної крові відбирали під час госпіталізації. Концентрації фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у сироватці визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA). Вітамін A та 25-гідроксивітамін D визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (HPLC), тоді як вітаміни B₆, B₉ (фолат) і B₁₂ визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу.

Тяжкість COVID-19 класифікували відповідно до педіатричних критеріїв ВОЗ. Пацієнти з дихальною недостатністю, сатурацією кисню <92%, рентгенологічно підтвердженою пневмонією або мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C) розглядалися як такі, що мають тяжкий перебіг захворювання.

Автори несуть відповідальність за всі аспекти виконаної роботи, забезпечуючи належне розслідування та вирішення будь-яких питань, пов'язаних із точністю або цілісністю будь-якої частини дослідження. Дослідження проводилося відповідно до положень Гельсінської декларації (переглянутої у 2013 році).

Дослідження було схвалене Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 79 від 7 листопада 2025 року). Інформована згода на проведення аналізу була отримана від батьків або законних опікунів дітей.

Статистичний аналіз проводили з використанням програм Statistica 10.0 та SPSS 26.0. Прогностичне моделювання виконували за допомогою багатфакторної логістичної регресії, а діагностичну точність оцінювали за допомогою ROC-аналізу. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Було проведено покроковий багатфакторний логістичний регресійний аналіз для визначення незалежних предикторів тяжкого перебігу COVID-19. Початкова модель включала TNF- α , IL-6 та рівні вітамінів A, D, B₆, B₉ і B₁₂ у сироватці крові. Змінні залишали у фінальній моделі, якщо вони були статистично значущими ($p < 0,05$). Модель навчали на 80% вибірки ($n=89$) і тестували на решті 20% ($n=23$). Ефективність моделі оцінювали за показниками чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності, коефіцієнтів правдоподібності та загальної точності. Було побудовано криву операційних характеристик приймача (ROC), а площу під кривою (AUC) розраховано для оцінки дискримінаційної здатності моделі.

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, термін виконання 2023-2025 рр.).

Результати досліджень та їх обговорення

У дослідження було включено 175 дітей із підтвердженим COVID-19. Середній вік когорти становив $5,95 \pm 0,70$ року (95% ДІ: 5,25-6,65); серед них було 92 хлопчики (52,6%) та 83 дівчинки (47,4%). Найбільше випадків зафіксовано у віковій групі 1-5 років (34,9%), далі – 5-15 років (30,3%), <1 року (23,4%) та ≥ 15 років (11,4%). У віковій групі 1-5 років переважали хлопчики, тоді як у групі 5-15 років частіше траплялися дівчатка ($p < 0,05$).

Сезонний розподіл продемонстрував, що більшість випадків інфекції було зареєстровано в осінньо-зимовий період (77,7%), менше навесні (20,0%), і лише поодинокі випадки влітку (2,3%). Побутовий контакт був провідним джерелом інфікування, становлячи 64,0% випадків, тоді як 2,3% були пов'язані з контактами у школі або дитячому садку. У 33,7% випадків джерело інфікування залишилося невстановленим.

Супутні захворювання були виявлені у меншості пацієнтів, зокрема інфекції сечовивідних шляхів (4,6%), неврологічні розлади, такі як дитячий церебральний параліч та епілепсія (4,0%), захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи (4,0%), дисметаболічна нефропатія (2,9%), алергологічний анамнез (2,9%), надмірна маса тіла (1,7%), вроджені вади серця (1,7%) та

бронхіальна астма (0,6%). Статистично значущого зв'язку між супутніми захворюваннями та тяжкістю перебігу хвороби не виявлено ($p > 0,05$).

Гарячка була найпоширенішим клінічним проявом і спостерігалася у всіх дітей; у 64,6% відзначалася висока температура тіла понад 38 °C. До інших частих респіраторних симптомів належали кашель (36,0%), закладеність носа (28,6%), ринорея (25,7%), біль у горлі (13,1%) та аносмія (6,9%), причому остання переважно повідомлялася у дітей старшого віку. Загальна слабкість відзначалася у 32,0% дітей, міалгія – у 9,1%, головний біль – у 4,0%. Також спостерігалися шлунково-кишкові симптоми: діарея у 15,4% дітей, біль у животі у 6,3%, блювання у 4,0% та нудота у 2,3%. Десатурацію кисню нижче 92% виявлено у 14 дітей (8,0%), найчастіше у підлітків віком 15 років і старше. Рентгенологічні ознаки пневмонії виявлено у 21,1% випадків; вони були підтверджені рентгенографією органів грудної клітки у 12,6%, ультразвуковим дослідженням легень у 7,4% та комп'ютерною томографією органів грудної клітки у 1,1%.

На підставі клінічних і рентгенологічних даних 139 дітей (79,4%) були класифіковані як такі, що мали легкий перебіг COVID-19, 24 (13,7%) – перебіг середньої тяжкості, а у 12 (6,9%) було діагностовано тяжкий перебіг захворювання. Тяжкі випадки частіше спостерігалися серед підлітків, тоді як легкий перебіг переважав у молодших вікових групах. Для дітей із тяжким перебігом захворювання були характерні висока гарячка, виражена слабкість, закладеність носа, міалгія, шлунково-кишкові прояви та десатурація кисню.

У таблиці 1 наведено медіанні значення та міжквартильні діапазони вітамінів (A, D, B₆, B₉, B₁₂) у дітей із COVID-19 різної тяжкості порівняно з контрольною групою. Спостерігається чітка тенденція: зі зростанням тяжкості захворювання концентрації вітамінів знижуються. У дітей із легким перебігом показники залишаються близькими до значень контрольної групи, тоді як при середньотяжкому та тяжкому перебігу відзначається виражене зниження, особливо щодо вітамінів A, D та B₆. Рівень вітаміну B₁₂ залишається відносно збереженим, але все ж є нижчим при тяжкому перебігу. Ці дані свідчать, що моніторинг і корекція дефіциту вітамінів, імовірно, відіграють важливу роль у запобіганні прогресуванню до тяжкого COVID-19 у педіатричних пацієнтів (табл. 1).

У таблиці 2 наведено медіанні значення та міжквартильні діапазони ключових прозапальних цитокінів (IL-6 та TNF- α) у дітей із COVID-19 різної тяжкості порівняно з контрольною групою. Результати демонструють чітку висхідну тенденцію концентрацій цитокінів відповідно до зростання тяжкості захворювання. IL-6, центральний маркер системного запалення, поступово підвищується від легких до тяжких випадків, досягаючи найвищих значень у дітей із тяжким перебігом COVID-19. Подібним чином TNF- α , інший ключовий медіатор запалення, демонструє виражене підвищення, причому його рівні у тяжких випадках більш ніж у 50 разів перевищують контрольні значення. Ці дані підкреслюють тісний зв'язок між гіперактивацією цитокінів і прогресуванням захворювання при педіатричному COVID-19, що свідчить як про прогностичну, так і про терапевтичну значущість цих показників (табл. 2).

Таблиця 1

Медіанні значення та міжквартильні діапазони вітамінів (A, D, B₆, B₉, B₁₂) у дітей із COVID-19 різної тяжкості

Група	Вітамін А (нг/мл)	Вітамін D (нг/мл)	Вітамін B ₆ (нг/мл)	Вітамін B ₉ (нг/мл)	Вітамін B ₁₂ (пг/мл)
Контроль	487,00 (430,50-653,90) ^a	37,90 (24,60-43,25) ^a	57,56 (43,50-64,69) ^a	5,47 (4,76-7,03) ^a	461,10 (374,10-615,70) ^a
Легкий	456,10 (394,00-566,00) ^a	30,91 (21,50-42,45) ^{ab}	56,80 (49,86-61,40) ^a	4,78 (3,36-6,36) ^{ab}	369,10 (270,20-484,10) ^b
Середньої тяжкості	347,30 (279,60-503,10) ^b	29,10 (21,25-37,68) ^b	48,97 (35,60-57,67) ^b	4,22 (3,19-6,23) ^b	365,40 (288,50-442,40) ^b
Тяжкий	242,90 (203,25-272,55) ^c	22,42 (18,99-30,50) ^c	39,41 (37,90-43,72) ^c	3,90 (2,27-5,10) ^c	310,90 (255,55-410,85) ^c
p-значення	<0,001*	0,002*	0,015*	0,003*	0,001*

Примітка. Значення подані як медіана (міжквартильний діапазон, IQR). Загальне порівняння між групами виконували за допомогою критерію Краскела–Уолліса. Різні надрядкові літери (a, b, c) в межах одного стовпця вказують на статистично значущі відмінності між групами (p < 0,05, тест Данна).

Таблиця 2

Рівні цитокінів і тяжкість COVID-19 у дітей

Група	IL-6 (пг/мл)	TNF-α (пг/мл)
Контроль	5,7 (0,23-11,51) ^a	3,6 (0,12-8,1) ^a
Легкий	80,36 (15,02-176,5) ^b	56,7 (12,76-119,1) ^b
Середньої тяжкості	101 (32,04-274,1) ^{bc}	97,73 (80,55-178,5) ^c
Тяжкий	151,90 (84,44-326,2) ^c	182,42 (172,42-205) ^d
p-значення	<0,001*	<0,001*

Примітка. Значення подані як медіана (міжквартильний діапазон, IQR). Загальне порівняння між групами виконували за допомогою критерію Краскела–Уолліса. Різні надрядкові літери (a–d) в межах одного стовпця вказують на статистично значущі відмінності між групами за результатами post-hoc тесту Данна (p < 0,05). Групи з однаковими літерами статистично не відрізняються.

Для виявлення найбільш значущих предикторів тяжких наслідків COVID-19 у дітей було проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Зокрема, модель включала рівні вітамінів у сироватці крові (A, D, B₆, B₉, B₁₂) та прозапальних цитокінів (IL-6 і TNF-α) як незалежні змінні. Цей статистичний метод дозволяє оцінити ймовірність бінарного результату – у даному випадку ймовірність важкого порівняно з нетяжким перебігом COVID-19 – на основі множинних безперервних або категоріальних незалежних змінних.

Модель побудована на основі логістичної функції:

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

де:

- P – прогнозована ймовірність важкого перебігу COVID-19,

- e – число Ейлера (приблизно 2,72),

- z – лінійна комбінація предикторів, що обчислюється за формулою: $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$,

де a_0 – вільний член, a_1 – a_n – коефіцієнти регресії, а x_1 – x_n – незалежні змінні.

Для логістичного регресійного аналізу було включено підгрупу з 112 педіатричних пацієнтів із наявними даними біомаркерів (сироваткові рівні вітамінів A, D, B₆,

B₉, B₁₂ та цитокінів IL-6 і TNF-α). Наступні сім біомаркерів спочатку розглядалися як кандидатні предиктори на основі їхньої відомої патофізіологічної значущості:

- фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α),
- інтерлейкін-6 (IL-6),
- вітамін B₆,
- вітамін B₉ (фолат),
- вітамін B₁₂,
- вітамін A,
- вітамін D.

З використанням покрокового зворотного регресійного підходу п'ять предикторів продемонстрували статистично значущі асоціації з важким перебігом захворювання та були залишені у фінальній моделі: TNF-α, IL-6, вітамін B₉, вітамін A та вітамін D. Вітамін B₆ і вітамін B₁₂ були виключені через відсутність статистичної значущості (p > 0,05).

Кінцеву модель логістичної регресії було розроблено з використанням 80% когорти (n = 89; навчальна вибірка) і згодом валідизовано на решті 20% (n = 23; тестова вибірка). Оцінені коефіцієнти регресії (B), стандартні похибки (SE), p-значення та відношення шансів (Exp(B)) для предикторів, включених до фінальної моделі, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Коефіцієнти логістичної регресії для прогнозування важкого COVID-19 у дітей

Предиктор	Коефіцієнт (B)	Стандартна похибка	p-значення	Відношення шансів (Exp(B))
TNF-α	0,1413	0,0706	0,02	1,15
IL-6	0,0047	0,0023	0,002	1,00
Вітамін B ₉	-0,0543	0,0271	<0,0001	0,95
Вітамін A	-0,0002	0,0001	0,002	1,00
Вітамін D	-0,2773	0,1387	0,02	0,76
Константа	-3,0153	0,8615	0,004	0,05

Примітка. Відношення шансів (Exp(B)) подані з двома знаками після коми. p < 0,05 вважали статистично значущим.

Модель продемонструвала відмінну пояснювальну здатність: значення R² Найджелкерка становило 0,7905, що вказує на те, що приблизно 79% варіації результату можуть бути пояснені предикторами.

$$z = -3.0153 + 0.1413 \times \text{TNF-}\alpha + 0.0047 \times \text{IL-6} - 0.0543 \times \text{Vitamin B}_9 - 0.0002 \times \text{Vitamin A} - 0.2773 \times \text{Vitamin D}$$

Підстановка значень біомаркерів пацієнта в це рівняння дозволяє обчислити індивідуальну ймовірність тяжкого перебігу захворювання за допомогою логістичної функції.

Примітно, що сила асоціації кожної змінної відображалася її експоненційованим коефіцієнтом (Exp(B)), який є відношенням шансів. Серед усіх предикторів найсильніший вплив на ймовірність тяжкого перебігу COVID-19 приписували вітаміну А, далі – ІЛ-6, вітаміну D, вітаміну B₉ та TNF-α.

Ці результати свідчать про те, що як підвищені рівні прозапальних цитокінів, так і дефіцит певних вітамінів істотно впливають на ризик тяжких наслідків COVID-19 у дітей. Таким чином, модель забезпечує надійну та доказову основу для ранньої стратифікації ризику у клінічній педіатричній практиці.

Для оцінки ефективності та прогностичної точності моделі логістичної регресії було проведено валі-

Значення -2 log-likelihood моделі становило 86,00.

Кінцеве прогностичне рівняння, яке використовується для розрахунку логарифма шансів (z) для кожного пацієнта, має такий вигляд:

дацію на окремі тестові підвибірці з 23 дітей (20% від загальної досліджуваної популяції). Серед них 15 дітей мали клінічно діагностований легкий перебіг COVID-19 (Actual = 0), а вісім дітей – тяжкий перебіг COVID-19 (Actual = 1) згідно з клінічними критеріями та перебігом захворювання.

Кожну дитину класифікували на підставі прогнозованої моделлю ймовірності. Серед дітей із легким перебігом (n = 15) 14 були правильно класифіковані як нетяжкі випадки (істинно негативні), тоді як один випадок був помилково класифікований як тяжкий (хибнопозитивний). Серед дітей із тяжким перебігом COVID-19 (n = 8) семеро були правильно ідентифіковані моделлю (істинно позитивні), а один випадок був помилково класифікований як нетяжкий (хибнонегативний). Узагальнення цих результатів наведено в матриці помилок (табл. 4).

Таблиця 4

Матриця помилок та прогностична ефективність моделі логістичної регресії (тестова вибірка)

	Тяжкий (Actual = 1)	Легкий (Actual = 0)
Прогноз = Тяжкий (1)	7 (істинно позитивний)	1 (хибнопозитивний)
Прогноз = Легкий (0)	1 (хибнонегативний)	14 (істинно негативний)

Примітка. PPV – позитивна прогностична цінність (87,5%, 95% ДІ: 52,9-97,8%); NPV – негативна прогностична цінність (93,3%, 95% ДІ: 70,2-98,8%); ДІ – довірчий інтервал.

Для комплексної оцінки діагностичної ефективності запропонованої моделі логістичної регресії у прогнозуванні тяжкості COVID-19 у педіатричних пацієнтів було розраховано кілька ключових показників на основі матриці помилок.

Чутливість, також відома як частота істинно позитивних результатів, відображає здатність моделі правильно ідентифікувати пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. У цьому випадку модель правильно класифікувала 7 із 8 дітей із тяжким перебігом захворювання, що відповідає чутливості 87,5%. Це свідчить про те, що модель успішно виявляє більшість випадків високого ризику та мінімізує кількість хибнонегативних результатів.

Специфічність, або частота істинно негативних результатів, вимірює частку дітей без тяжкого перебігу COVID-19, яких модель правильно ідентифікувала. Із 15 дітей із легким перебігом 14 були правильно класифіковані, що дало специфічність 93,3%. Таке високе значення свідчить про значну здатність моделі виключати тяжке захворювання у випадках низького ризику.

Позитивна прогностична цінність (PPV) характеризує ймовірність того, що дитина, яку модель класифікувала як пацієнта високого ризику, дійсно має тяжкий перебіг COVID-19. У цій валідаційній когорті 7 із 8 дітей, у яких модель передбачила тяжкий перебіг, були класифіковані правильно, що відповідає PPV 87,5%. Це підтверджує, що позитивний результат класифікації з високою ймовірністю відображає справжню тяжкість стану.

Негативна прогностична цінність (NPV) вказує на ймовірність того, що дитина, віднесена до групи низь-

кого ризику, справді має легкий перебіг захворювання. Оскільки 14 із 15 дітей, класифікованих як низький ризик, були істинно негативними, NPV становила 93,3%. Це додатково підтверджує надійність моделі у виключенні тяжких випадків серед дітей, віднесених до групи низького ризику.

Для подальшої кількісної оцінки дискримінаційної здатності моделі було розраховано коефіцієнти правдоподібності. Позитивний коефіцієнт правдоподібності (LR⁺), який порівнює ймовірність позитивного тестового результату у дитини з тяжким перебігом захворювання з ймовірністю такого ж результату у дитини без тяжкого перебігу, становив 13,06. Це означає, що дитина з тяжким перебігом COVID-19 приблизно у 13 разів частіше буде класифікована моделлю як пацієнт високого ризику, ніж дитина з легким перебігом.

Натомість негативний коефіцієнт правдоподібності (LR⁻), який оцінює, наскільки ймовірний негативний результат у дітей із тяжким перебігом порівняно з дітьми без нього, становив 0,134. У практичному сенсі це означає, що дитина з легким перебігом приблизно у 7,5 рази частіше буде класифікована як пацієнт низького ризику, ніж дитина з тяжким перебігом, що свідчить про високу ефективність моделі у мінімізації хибнонегативних результатів.

Загальна точність моделі, визначена як частка правильно класифікованих випадків серед усіх спостережень, становила 91,3%. Це демонструє, що модель логістичної регресії забезпечує високонадійні та клінічно застосовні прогнози для розмежування легких і тяжких форм COVID-19 у дітей.

Ці показники ефективності демонструють, що модель має відмінну діагностичну точність і може надійно використовуватися для диференціації дітей із високим і низьким ризиком тяжкого перебігу COVID-19. Висока чутливість і специфічність у поєднанні з сильними прогностичними значеннями та коефіцієнтами правдоподібності підтверджують її потенційну клінічну цінність для ранньої оцінки ризику.

Для оцінки загальної прогностичної ефективності моделі логістичної регресії у виявленні ризику тяжкого перебігу COVID-19 у дітей було проведено аналіз кривої операційних характеристик приймача (ROC) (рисунком 1). ROC-крива дозволяє оцінити дискримі-

наційну здатність моделі при різних порогових значеннях імовірності.

Площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,96, що свідчить про відмінну класифікаційну здатність моделі. Згідно із загальноприйнятими стандартами, значення AUC у межах 0,9-1,0 характеризує виняткову дискримінаційну здатність. Цей результат підтверджує, що модель забезпечує високонадійне прогнозування тяжкого перебігу захворювання у педіатричних пацієнтів. Чутливість і специфічність моделі, визначені на основі ROC-аналізу, залишалися узгодженими з раніше розрахованими значеннями – чутливість 87,5%, специфічність 93,3% та загальна точність 91,3%.

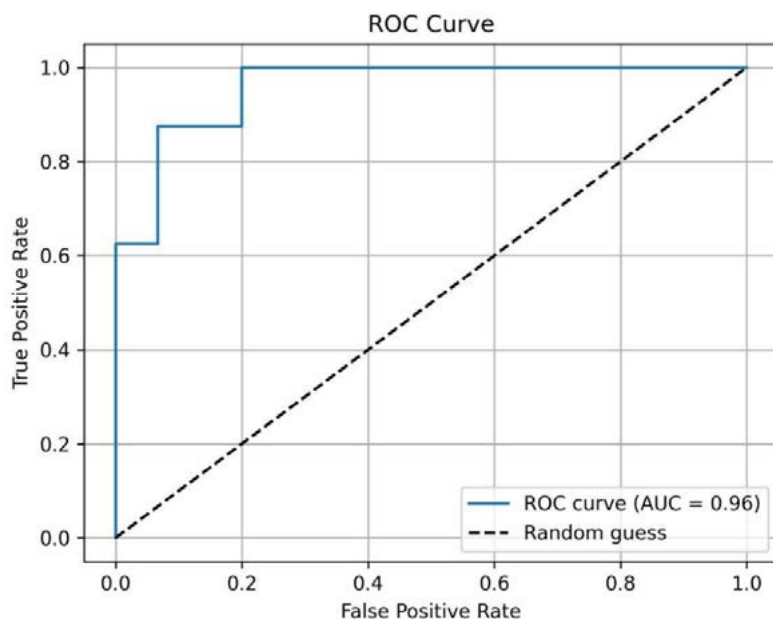


Рисунок 1. ROC-крива (Receiver Operating Characteristic) для моделі логістичної регресії, що прогнозує тяжкий перебіг COVID-19 у дітей.

Ці результати підтверджують надійність і практичну цінність моделі логістичної регресії у клінічних умовах. Високе значення AUC та діагностичні показники підтверджують її здатність слугувати раннім прогностичним інструментом для стратифікації педіатричних пацієнтів за рівнем ризику під час госпіталізації або встановлення діагнозу.

Клінічне застосування (клінічний випадок). Для демонстрації практичного застосування моделі представлено клінічний випадок 13-річного пацієнта, госпіталізованого до Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Тернополя

з діагнозом: COVID-19, двобічна вірусно-бактеріальна пневмонія нижніх часток середньої тяжкості, дихальна недостатність II ступеня.

Лабораторне дослідження показало такі рівні біомаркерів:

- TNF- α : 95 пг/мл
- IL-6: 105 пг/мл
- Вітамін В₉: 2 нг/мл
- Вітамін А: 180 нг/мл
- Вітамін D: 15 нг/мл

Підставивши ці значення у рівняння логістичної регресії:

$$z = -3.0153 + 0.1413 \times 95 + 0.0047 \times 105 - 0.0543 \times 2 - 0.0002 \times 180 - 0.2773 \times 15$$

$$z = -3.0153 + 13.4235 + 0.4935 - 0.1086 - 0.036 - 4.1595 = 6.5976$$

Далі обчислюємо прогнозовану ймовірність:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) = 1 / (1 + e^{-6.5976}) \approx 0.9986 \text{ (або } 99,86\%)$$

Таким чином, модель прогнозує ймовірність розвитку тяжкого перебігу COVID-19 у цього пацієнта на рівні 99,86%. Поєднання дефіциту вітамінів В₉, А та D із підвищеними рівнями TNF- α та IL-6 значною мірою зумовлює віднесення пацієнта до групи високого ризику.

Цей клінічний випадок демонструє цінність моделі для прийняття клінічних рішень у реальному часі.

Визначення рівнів вітамінів В₉, А, D та прозапальних цитокінів TNF- α і IL-6 у сироватці крові забезпечує кількісний та доказовий метод ідентифікації дітей із високим ризиком тяжкого перебігу COVID-19.

Рівняння логістичної регресії, розроблене в цьому дослідженні, дозволяє визначити найбільш чутливі прогностичні змінні та забезпечує ранню індивідуалізовану оцінку ризику, що сприяє як прийняттю рішень щодо сортування пацієнтів, так і своєчасному застосуванню терапевтичних втручань.

Отримані результати підкреслюють клінічну цінність запропонованої моделі логістичної регресії як надійного та інтерпретованого інструменту для виявлення педіатричних пацієнтів із ризиком тяжкого перебігу COVID-19, що дозволяє своєчасно проводити лікувальні заходи та оптимізувати використання медичних ресурсів.

Обговорення

Наші результати підтверджують, що підвищені концентрації IL-6 і TNF- α статистично значуще асоціюються з тяжкими наслідками захворювання, що узгоджується з попередніми повідомленнями про роль дисрегуляції цитокінів у патогенезі COVID-19 [3-5]. IL-6, зокрема, визнається центральним медіатором цитокінового шторму та часто підвищується у пацієнтів із тяжким перебігом хвороби [5, 6].

Значення TNF- α у педіатричному COVID-19 також є важливим; хоча більшість даних отримано з досліджень дорослих, кілька педіатричних досліджень підкреслили його роль у розвитку мультисистемних запальних синдромів [4, 5]. Наші результати підтверджують, що ці цитокіни можуть виступати ранніми біомаркерами клінічного погіршення стану.

Окрім дисрегуляції цитокінів, дефіцит мікронутрієнтів – зокрема вітаміну D, вітаміну A та фолату (B₉) – також продемонстрував тісний зв'язок із тяжкістю захворювання. Ці результати узгоджуються з попередніми дослідженнями, які пов'язують дефіцит вітаміну D із підвищеним ризиком респіраторних інфекцій та несприятливими наслідками COVID-19 [7-12]. Імуномодулювальні властивості вітаміну D, включаючи зниження продукції прозапальних цитокінів і посилення вродженого імунного захисту через антимікробні пептиди, ймовірно, лежать в основі цього захисного ефекту [10, 11].

Подібним чином, вітамін A, який давно відомий своєю роллю у підтриманні цілісності епітеліального бар'єру та регуляції імунної відповіді, у нашому аналізі також проявив себе як захисний фактор [15, 16]. Дефіцит фолату, який раніше пов'язували з порушенням імунної функції, також виступив незалежним фактором ризику [18, 19]. Натомість вітаміни B₆ і B₁₂ не увійшли до фінальної моделі через відсутність статистичної значущості, хоча їх загальне імунологічне значення визнається.

Відношення шансів, отримані з моделі, надали зрозумілі оцінки ризику. Наприклад, підвищений рівень IL-6 асоціювався з відношенням шансів (OR) 2,13, що підкреслює його роль як потужного позитивного предиктора. Модель продемонструвала високі діагностичні характеристики: чутливість 87,5%, специфічність 93,3%, загальну точність 91,3% та AUC 0,96 – показники, які вважаються відмінними для прогностичного моделювання [20].

Така точність є особливо важливою у педіатрії, де необґрунтовані втручання можуть бути шкідливими, але водночас раннє виявлення випадків високого ризику є критично важливим. Подібні моделі, що інтегрують цитокінові та нутритивні параметри, демонстрували порівнянну ефективність [6, 11, 13, 21].

Клінічна корисність нашого підходу була продемонстрована на реальному клінічному випадку: у 13-річного пацієнта з підвищеними рівнями IL-6 та TNF- α

і дефіцитом вітамінів A, D та B₉ модель передбачила 99,86% ймовірності тяжкого перебігу COVID-19. Такий індивідуалізований прогноз ризику підкреслює потенціал біохімічного профілювання для визначення інтенсивності моніторингу, прийняття рішень щодо госпіталізації та призначення цільової нутритивної підтримки.

У сукупності ці результати підкреслюють важливість оцінки імунно-нутритивного статусу при педіатричному COVID-19 та обґрунтовують доцільність ранніх нутритивних втручань як складової інтегрованого лікування [14, 16, 18, 23]. З урахуванням сучасних даних, тяжкий перебіг захворювання у дітей також пов'язують із імунною дисрегуляцією та розвитком гіперзапальних станів, зокрема мультисистемного запального синдрому, що додатково підкреслює значення імунно-метаболических порушень у патогенезі COVID-19 [25-28].

Запропонована модель логістичної регресії є обґрунтованою, статистично надійною та клінічно значущою, пропонуючи практичний інструмент для ранньої стратифікації ризику важкого перебігу COVID-19 у дітей. Окрім покращення готовності до пандемій і розподілу медичних ресурсів [1, 2, 24], цей інтегративний підхід може слугувати основою для оцінки імунно-нутритивного ризику при інших інфекційних захворюваннях у дітей.

Висновки

У цьому дослідженні було розроблено та валідовано багатофакторну модель логістичної регресії для прогнозування ризику тяжкого перебігу COVID-19 у дітей на основі прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) та рівнів мікронутрієнтів (вітамінів A, D і B₉). Модель продемонструвала відмінні прогностичні характеристики (AUC = 0,96; чутливість = 87,5%; специфічність = 93,3%; загальна точність = 91,3%).

Підвищені рівні IL-6 і TNF- α виявилися потужними позитивними предикторами тяжкості захворювання, що узгоджується з їх встановленою роллю у синдромах цитокінового шторму. Натомість дефіцит вітамінів D, A та фолату значно підвищував імовірність тяжкого перебігу, підкреслюючи важливість адекватного мікронутрієнтного статусу для імунної резистентності. Вітаміни B₆ і B₁₂ були виключені з фінальної моделі через відсутність статистичної значущості, хоча їх загальні імуномодулювальні властивості визнаються.

Клінічна значущість моделі була додатково підтверджена її застосуванням у клінічному випадку, що продемонструвало можливість індивідуального прогнозування ризику та підтримки цілеспрямованих профілактичних і терапевтичних рішень.

Інтеграція цитокінових і нутритивних біомаркерів забезпечує практичний та інтерпретований підхід до ранньої стратифікації ризику, що дозволяє своєчасно проводити лікувальні втручання та сприяє оптимізації ведення дітей із COVID-19.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження доцільно спрямувати на розширення вибірки пацієнтів, зовнішню валідацію моделі

в інших клінічних центрах, а також оцінку впливу корекції мікронутрієнтного статусу на перебіг захворювання та прогностичну точність моделі.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Г. А. Павлишин – концепція та дизайн дослідження, наукове керівництво, редагування рукопису. О. В. Лабівка – збір і аналіз даних, статистична обробка, підготовка тексту статті.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки рукопису елементи штучного інтелекту використовувалися для мовного редагування та стилістичного вдосконалення тексту без впливу на інтерпретацію результатів дослідження.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Література:

- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(9):882-9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0)
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1)
- Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Francés-Gómez C, Albert E, Buesa J, et al. Association of cytokine storm with COVID-19 severity: A systematic review. *Journal of Clinical Virology*. 2020;133:104611. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104611>
- Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020;30(6):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
- Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virology*. 2021;93(2):733-40. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26360>
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra070553>
- Wang JG, Dou HH, Liang QY. Vitamin D levels in children and adolescents are associated with COVID-19 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(44):e40245. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000040245>
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59(6):881-6. DOI: <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e31821b8755>
- Karonova TL, Chernikova AT, Golovatyuk KA, Bykova ES, Grant WB, Kalinina OV, et al. Vitamin D Intake May Reduce SARS-CoV-2 Infection Morbidity in Health Care Workers. *Nutrients*. 2022;14(3):505. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14030505>
- Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;104:58-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.077>
- Wang A, Chiou J, Poirion OB, Buchanan J, Valdez MJ, Verheyden JM, et al. Single-cell multiomic profiling of human lungs reveals cell-type-specific and age-dynamic control of SARS-CoV-2 host genes. *eLife*. 2020;9:e62522. DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.62522>
- Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276-92. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00051-6)
- Sommer A. Vitamin A deficiency and clinical disease: An historical overview. *Journal of Nutrition*. 2008;138(10):1835-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/138.10.1835>
- Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*. 2020;39(6):1631-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
- Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. A cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in reducing progression to severe outcomes in older patients with COVID-19. *Nutrition*. 2020;79-80:111017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
- Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: Influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients*. 2020;12(9):2738. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092738>
- Calder PC. Nutrition, immunity, and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3(1):74-92. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>
- Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):627-35.
- D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
- Pugach IZ, Pugach S. Strong correlation between prevalence of severe vitamin D deficiency and population mortality rate from COVID-19 in Europe. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):403-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01833-y>
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce the risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(9):868-73. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>
- Diorio C, McNerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE, et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Advances*. 2020;4(23):6051-63. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003471>

26. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>
27. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatric Research*. 2020;88(3):340-1. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y>
28. Panagiotakopoulos L, Myers TR, Gee J, O'Halloran A, Anglin O, Burns E, et al. SARS-CoV-2 infection among hospitalized children and adolescents – United States, March 2020–August 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2021;70(36):1255-60. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7036e2>

CYTOKINE–VITAMIN INTERACTIONS AS PREDICTORS OF COVID-19 SEVERITY IN CHILDREN: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A LOGISTIC MODEL

H. Pavlyshyn, O. Labivka

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

Abstract.

While the majority of pediatric COVID-19 cases follow a mild clinical course, a distinct subset of patients develops severe disease associated with immune dysregulation and micronutrient deficiencies. Proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6), are pivotal in driving hyperinflammatory responses, whereas deficiencies in essential vitamins (A, D, B₆, B₉, B₁₂) may compromise antiviral defense mechanisms and immune homeostasis. Nevertheless, the combined prognostic utility of cytokine and micronutrient profiles in predicting disease severity among children remains insufficiently characterized.

Objective. To develop and validate a multivariable logistic regression model for predicting severe COVID-19 in children integrating inflammatory biomarkers and micronutrient status.

Materials and Methods. Clinical and laboratory data were collected from 175 children with confirmed COVID-19. A subgroup of 112 children, for whom complete cytokine and micronutrient data were available, was selected for model development. Serum concentrations of TNF- α , IL-6, and vitamins B₉, A, and D were measured. Independent predictors were identified through stepwise logistic regression. Model performance was assessed in both training (n=89) and testing (n=23) cohorts using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and standard classification metrics. Ethical approval for this study was granted by the Bioethics Committee of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 79, dated November 7, 2025). Written informed consent was obtained from the legal guardians of all participating children. Statistical analysis was conducted using Statistica 10.0 and SPSS 26.0 software. For continuous variables, 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. The Kruskal–Wallis test (H-test) was employed to evaluate differences among the medians of multiple groups. Statistical significance was defined as a p-value less than 0.05. A multivariable logistic regression model with stepwise variable selection was utilized to develop the predictive tool. Diagnostic accuracy was evaluated through ROC curve analysis, including the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity. This study is part of the research project « Optimization of Diagnostic Approaches for Clinical and Pathogenetic Features of COVID-19 in Children with Comorbidities and Treatment Considerations » (State Registration No. 0123U100064, 2023-2025).

Results. Elevated serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), combined with deficiencies in vitamins B₉, A, and D, were identified as significant predictors of severe COVID-19 in children (p < 0.05). The developed model exhibited outstanding discriminatory capacity, achieving an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.96, with a sensitivity of 87.5%, specificity of 93.3%, and overall accuracy of 91.3%. These metrics confirm the model's reliability in distinguishing between mild and severe disease courses.

Conclusion. The proposed logistic regression model represents a robust and clinically interpretable instrument for the early identification of children at risk of severe COVID-19. The integration of cytokine and micronutrient biomarkers into predictive algorithms may facilitate personalized interventions and enhance clinical decision-making in pediatric practice.

Keywords: COVID-19; Children; Disease Severity; Logistic Regression; Cytokines; Vitamins.

Контактна інформація:

Павлишин Галина Андріївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка 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>

Scopus Author ID: 57192925001

Web of Science ResearcherID: H-2220-2018

Лабівка Оксана Володимирівна – доктор філософії, асистентка кафедри педіатрії ФПО Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: labivka_ovol@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0294-9119>

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>

Scopus Author ID: 57192925001

Web of Science ResearcherID: H-2220-2018

Oksana Labivka – PhD, Assistant of the Pediatric Department FPE, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: labivka_ovol@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0294-9119>



Отримано: 12 березня 2026 р.
Прийнято до публікації: 28 травня 2026 р.
Опубліковано: 29 червня 2026 р.