



УДК 616.98:578.834-085.356:577.161.2-036]-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1590>

Волянська Л.А. , Бурбела Е.І. , Косовська Т.М. , Перестюк В.О. , Боярчук О.Р.   
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
м. Тернопіль, Україна

## Значення вітаміну D у перебігу SARS-CoV-2-інфекції та long COVID у дітей (огляд літератури)

For citation: *Child`s Health*. 2023;18(3):225-230 doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1590

**Резюме.** Тривале спостереження за пандемією SARS-CoV-2 у дитячій популяції виявило наявність стійких симптомів з частотою від 1 : 4 до 1 : 10 через 4 і більше тижнів після початку цієї інфекції. Питання про роль вітаміну D у перебігу COVID-19 і розвитку тривалого порушення стану здоров'я досі залишається дискусійним. Мета даного огляду — узагальнення й уточнення впливу вітаміну D на перебіг COVID-19 і постковідного періоду в дітей. Був проведений електронний пошук наукових досліджень у відомих базах даних PubMed, Scopus, ResearchGate, Wiley Online Library і Google Scholar з 2019 по лютий 2023 р. Аналіз досліджень COVID-19, постковідного періоду і впливу гіповітамінозу D на їх перебіг засвідчує неоднозначність оприлюднених результатів у педіатричній когорті. Низка дослідників пов'язали дефіцит вітаміну D з вищою смертністю, вищими показниками госпіталізації та більшою тривалістю останньої. Гіповітаміноз D погіршує функціонування імунної системи в інфікованому пандемічним коронавірусом організмі, що збільшує ризики тяжкого перебігу хвороби і смерті. Але ця гіпотеза ще потребує поглибленого вивчення для розуміння суті впливу вітаміну D на перебіг коронавірусної інфекції та long COVID. Гіпотеза про взаємозв'язок між гіповітамінозом D та імносупресією при інфікуванні пандемічним коронавірусом і його потенційна роль у формуванні тривалих порушень стану здоров'я після гострого COVID-19 ще перебувають у стадії перманентного вивчення.

**Ключові слова:** COVID-19; long COVID; SARS-CoV-2; вітамін D; діти

### Вступ

Зоонозні РНК-вмісні коронавіруси як причина ГРВІ у людській популяції відомі уже понад 50 років, і на сьогодні патогенними для людини є 7 їх типів. До початку цього століття в структурі етіологічних чинників респіраторної патології вони фіксувались вельми рідко — від 4,4 до 12,7 %, проявлялись нетяжким катаральним респіраторним синдромом і були представлені трьома патогенними для людини серотипами. З початком нового тисячоліття еволюція родини *Coronaviridae* завдяки здатності коронавірусів до рекомбінації призвела до подолання ними міжвидового бар'єра та появи нових представників родини зі здатністю до тяжкого ураження дихальних шляхів: узимку 2002–2003 р.

ідентифіковано SARS-CoV-1 як причетний до тяжкого респіраторного дистрес-синдрому, у 2012 р. відкрито варіант MERS-CoV, що спричиняв близькосхідний респіраторний синдром, 2019–2023-й стали роками пандемії SARS-CoV-2. На даний час доведеним є факт швидкої мутації коронавірусів і мінливості клінічних проявів, які вони провокують, з дуже широким діапазоном їх вираженості. Частина з них (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NKU1) є ендемічними, і вони викликають переважно легкі інфекції дихальних шляхів чи шлунково-кишкового тракту. Але також є епідемічні, високопатогенні та з великим відсотком летальності: SARS-CoV-1, MERS-CoV і пандемічний SARS-CoV-2.



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Волянська Л.А., кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: volyanska@tdmu.edu.ua; тел.: +380 (67) 1007359

For correspondence: L. Volianska, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: volyanska@tdmu.edu.ua; phone: +380(67)1007359

Full list of authors information is available at the end of the article.

У перші роки пандемії SARS-CoV-2 опубліковані дані спостережень були доволі оптимістичними щодо перебігу інфекції в дитячій популяції [1]. Частка ураження цим вірусом у дитячій популяції утримується сталою протягом часу пандемії, коливаючись в межах 10 %, чого не можна сказати про тяжкість перебігу, що прогресивно зростає. Останнє, очевидно, пояснюється появою нових, більш вірулентних варіантів вірусу [2]. Безумовно, більшість дітей одужують, але частина з них, за різними даними, від 1/4 до 1/10 залежно від величини когорти, методології та визначення поняття, мають стійкі симптоми після перенесеної інфекції [3]. Ці симптоми COVID-19, що тривало утримуються чи відновлюються через деякий час після завершення гострого процесу, називають по-різному: післягострі наслідки COVID-19, віддалений, хронічний або тривалий COVID-синдром, синдром після COVID-19 [4, 5]. Окрім того, повідомляється про зростання ризику автоімунних захворювань після перенесеного COVID-19 [6, 7]. Незалежно від того, як називають ці прояви після перенесеного COVID-19, вони є новими, повторюваними або постійними проблемами здоров'я, які виникли через 4 і більше тижнів після початку коронавірусної інфекції, викликаної SARS-CoV-2 [8]. Американською академією фізичної медицини та реабілітації на сьогодні вже створена мультидисциплінарна консенсусна інструкція щодо оцінювання й лікування постгострих наслідків інфекції SARS-CoV-2 (PASC) у дітей і підлітків [9]. Однак опубліковані звіти демонструють неоднозначність в аналізі та оцінці симптомів у дітей, які переохворіли на COVID-19, оскільки половина здорових дітей також вказувала на наявність таких самих симптомів [10, 11]. Отже, незважаючи на величезний об'єм проведених досліджень з вивчення пандемічного коронавірусу та захворювання, що він викликає, прогалин у наших знаннях ще достатньо, і багато питань ще потребують відповіді. Залишається відкритим питання диференціації певних тривалих симптомів, їх причетності до перенесеної коронавірусної інфекції та патогенетичного підґрунтя їх виникнення.

**Мета:** узагальнити й уточнити вплив вітаміну D на перебіг COVID-19 і постковідного періоду в дітей.

Електронний пошук наукових досліджень здійснено у відомих базах даних PubMed, Scopus, ResearchGate, Wiley Online Library і Google Scholar з 2019 по лютий 2023 р. Ключовими словами для пошуку було обрано: Long COVID, Post COVID, COVID-19, Pediatrics, Children, Adolescents, Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC), Vitamin D. Для аналізу відібраних публікацій застосовано рекомендації Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [12]. Критеріями включення статей до можливого розгляду була наявність в їх текстах вищезазначених ключових слів. У процесі автоматичного пошуку було відібрано 127 статей з бази даних PubMed, 82 — Scopus, 13 — ResearchGate, 3 — Wiley Online Library, 291 — Google Scholar, тобто загальна кількість відібраних елементів — 516. Критеріями виключення були: дубльовані, присвячені виключно дорослим або ті, у

яких особи не верифікувались за віком, ті, що аналізували лише гострий COVID-19. До аналізу включались дослідження постковідного періоду в дітей і підлітків, що містили результати оцінки рівня вітаміну D у сироватці дітей і підлітків.

Загалом 227 статей були дубльовані хоча б в одній з обраних баз даних, 16 — окремі глави однієї монографії, 38 — гострий COVID-19, 8 — вплив вітамінного статусу на перебіг гострого COVID-19 у дорослих і 15 — у загальній популяції без зазначення залежності від віку, 7 — редакційні огляди з гострого COVID-19 і вітаміну D, 4 — гіпотези, 2 — російські статті (відсутній доступ до перегляду), 4 — зазначено про занепокоєння щодо вірогідності повідомлених результатів і висновків і щодо нерозкриття конкуруючих інтересів, 4 — публіцистичні чи редакційні, 6 — long COVID у загальній популяції, 19 — long COVID у дітей, 21 — причини long COVID, 69 — long COVID у дорослих, 9 вивчали зміни вітамінного статусу дітей після періоду соціального дистанціювання, спричиненого пандемією COVID-19, 27 — вплив вітамінного статусу на перебіг гострого COVID-19 у дітей, 8 — вплив вітаміну D на розвиток інфекційної хвороби, тобто 484 статті виключено з огляду. Решта 38 публікацій: 13 — вплив на перебіг COVID-19, 12 — кореляція тяжкості коронавірусної інфекції з рівнем вітаміну D у дорослих і дітей, 2 — профілактичний вплив вітаміну D на перебіг COVID-19, 11 — ефективність вітаміну D у лікуванні COVID-19.

## Результати та обговорення

### Вплив вітаміну D на перебіг COVID-19

Серед факторів ризику запуску певного патогенетичного ланцюга у формуванні тривалого порушення стану здоров'я одне з важливих місць посідає гіповітаміноз D. Біологічна роль вітаміну D в організмі насамперед зводиться до забезпечення регуляції вроджених і адаптивних імунних відповідей [13]. Приблизно 75 % функцій імунної системи людини залежать від вітаміну D і наявності метаболітів вітаміну D (вітаміну D і 25(OH)D) у концентраціях, достатніх для надходження в імунні клітини з кровотоку [14]. Кальцитріол (1,25-дигідроксивітамін D<sub>3</sub>), як активна форма вітаміну D, має також антиоксидантні й протизапальні властивості, тому гіповітаміноз D, зменшуючи можливості імунної системи адекватно відповісти на інфікування, сприяє підвищенню рівня інфекційної захворюваності [15, 16]. Цей вітамін має дуже значний вплив на активність вродженої імунної відповіді при гострій респіраторній патології, викликаний найбільш частою в дитячому віці мікрофлорою: *Streptococcus pneumoniae*, респіраторно-синцитіальним вірусом і вірусом грипу [17, 18]. Рівень вітаміну D у сироватці крові нижче за 50 нмоль/л підвищує ризик позалікарняної пневмонії на 64 % і впливає на клінічний результат пневмонії при COVID-19 [19, 20].

Опубліковані метааналізи висувають гіпотезу про взаємозв'язок між недостатністю вітаміну D і погіршенням функціонування імунної системи в інфікованого пандемічним коронавірусом, що збільшує ризики

тяжкого перебігу хвороби і смерті [21–26]. Аналіз 17 обсерваційних досліджень із 2756 пацієнтами пов'язав дефіцит вітаміну D з вищою смертністю, вищими показниками госпіталізації та більшою тривалістю останньої [27]. Виявлено причинно-наслідковий зв'язок між гіповітамінозом D і поганою когнітивною функцією [28].

Усі діти, які потребували лікування в інтенсивній терапії Бірмінгемської дитячої лікарні, Бірмінгем, Велика Британія, мали субоптимальні концентрації 25(OH)D [29]. Разом з тим в осіб з достатнім чи вищим рівнем 25(OH)D у сироватці крові до пандемії повідомляється про зниження рівня захворюваності на COVID-19, і зниження ризику досягає плато при значеннях 25(OH)D ~ 100 нмоль/л [30, 31].

Низка обсерваційних досліджень як виключно дорослих пацієнтів, так і дорослих, об'єднаних з дітьми, повідомляють про обернені кореляції між концентрацією 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові хворих на COVID-19 і тяжкістю захворювання та смертю [32–44]. Проте масштабні рандомізовані клінічні дослідження з вивчення ефективності застосування вітаміну D у лікуванні цього захворювання і запобіганні його наслідкам усе ще тривають, і результати ще лише будуть оприлюднюватись [45].

Про позитивний вплив профілактичного застосування вітаміну D напередодні пандемії на зниження рівня захворюваності свідчать дані UK-Biobank [46]. S.J. Wimalawansa (2022) підрахувала, що за наявності достатньої кількості метаболітів вітаміну D в організмі напередодні пандемії SARS-CoV-2 50 % госпіталізацій (і пов'язаних з ними витрат на охорону здоров'я) і третині смертей від COVID можна було б запобігти [14].

Соціальне дистанціювання і тривала ізоляція в домашніх умовах дитячого населення за роки пандемії SARS-CoV-2 обумовили недостатність рівня інсоляції, що стало передумовою формування дефіциту вітаміну D. Систематичний огляд, проведений до листопада 2020 р., що включав аналіз 39 досліджень з уточнення та узагальнення зв'язку концентрації 25-гідроксिवітаміну-D з ризиком розвитку і наслідками COVID-19 у дітей, показав наявність вищого ризику інфікування SARS-CoV-2 у групі з дефіцитом вітаміну D [47]. 6-місячне ретроспективне дослідження COVID-19 у 144 госпіталізованих дітей у лікарні Абузар (Ахваз, Іран) виявило зв'язок між концентрацією вітаміну D у сироватці крові та тяжкістю захворювання [48]. Відкрите рандомізоване контрольоване сліпе клінічне дослідження госпіталізованих пацієнтів віком від 1 місяця до 17 років із середнім ступенем тяжкості COVID-19 з потребою додаткового кисню показало ефективність і безпечність додавання вітаміну D до стандартного протоколу лікування [49]. 15-місячний клінічний досвід лікування інфікованих вірусом SARS-CoV-2 засвідчує ефективність застосування вітаміну D [50–52].

Проте накопичені на кінець 2022 р. опубліковані дані є пілотними і все ж таки залишаються суперечливими, оскільки є окремі дослідження, які не виявили

вірогідного позитивного ефекту або він був сумнівним [53–55]. Ідеться про дослідження, у яких були застосовані високі дози вітаміну D. Тому варто врахувати, що високі дози викликають короткотривалий блокуючий вплив на вироблення кальцитріолу. Аналогічно високі дози періодичної болюсної терапії вітаміном D неефективні для запобігання рахіту — стану, який однозначно спричинений дефіцитом вітаміну D, оскільки високі дози індукують тривалу експресію каталітичного ферменту 24-гідроксилази і фактора росту фібробластів 23 (FGF 23), які обидва мають інактивуючий ефект для вітаміну D [56]. А от лікування 25(OH)D не викликає таких несприятливих ефектів. Застосування його при даній інфекції продемонструвало зниження потреби в інтенсивній терапії та зменшення смертності [57]. «Щоб з'ясувати ефективність і безпеку добавок вітаміну D для осіб з COVID-19, необхідні додаткові рандомізовані контрольовані дослідження» — таким є висновок кокранівського огляду 2022 р. [58]. Тобто питання стосовно вітаміну D і захворювання, спричиненого SARS-CoV-2, залишається відкритим і спонукає до продовження вивчення ролі цього вітаміну в патогенезі коронавірусної інфекції, правомірності включення його до протоколу її лікування, а також при постковідних процесах [18, 59, 60].

### ***Vitamin D i long COVID***

У 18 пацієнтів з мультисистемним запальним синдромом дітей (MIS-C), асоційованим із SARS-CoV-2, у дитячій лікарні Великої Британії виявлено дефіцит вітаміну D порівняно із групою хворих на COVID-19, які не мали цього синдрому. Очевидно, низькі концентрації 25-гідроксивітаміну D через негативний вплив на регуляцію цитокінів та імунну відповідь непрямо сприяли розвитку тяжкого, ускладненого перебігу інфекції [29]. Серед 68 педіатричних пацієнтів з COVID-19 більш висока поширеність дефіциту вітаміну D мала місце у хворих дітей із MIS-C [61]. Дослідження зв'язку між рівнем вітаміну D і клінічною тяжкістю тривалого запального синдрому в 103 дітей і підлітків з COVID-19 дозволило авторам рекомендувати профілактичне введення вітаміну D, особливо в підлітковому віці [62]. Потенційна роль гіповітамінозу D у формуванні тривалих порушень стану здоров'я після гострого COVID-19 також ще перебуває в стадії перманентного вивчення [63]. Вивчення впливу рівня вітаміну D у сироватці крові в дітей і підлітків на перебіг COVID-19 і його наслідки залишається актуальним, оскільки наявні дані є багатообіцяючими, але дискусійними.

### **Висновки**

Проведений аналіз літературних джерел показав, що недостатність і дефіцит вітаміну D збільшують ризик тяжкого перебігу COVID-19, у тому числі в дитячій популяції, а також зумовлюють вищі показники госпіталізації, її тривалості та смертності від SARS-CoV-2-інфекції. Недостатність вітаміну D також частіше впливала на розвиток MIS-C. У той же час вплив не-

достатності вітаміну D на розвиток інших ознак тривалого COVID-19 перебуває на стадії вивчення, як і вплив саплементації вітаміну D на перебіг SARS-CoV-2-інфекції та її наслідки.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Огляд підготовлений у рамках наукового проєкту «Оцінка якості життя та психологічного стану дітей з тривалим COVID-19 в умовах воєнного часу» (номер держреєстрації 0123U100301), який фінансується Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету, термін виконання 2023–2025 рр.

**Внесок авторів.** Волянська Л.А. — аналіз даних і написання тексту; Бурбела Е.І., Косовська Т.М., Перестюк В.О. — збирання та обробка матеріалу; Боярчук О.Р. — концепція і дизайн роботи.

## References

- Lumley SF, Richens N, Lees E, et al. Changes in paediatric respiratory infections at a UK teaching hospital 2016–2021; impact of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Infect.* 2022 Jan;84(1):40–47. doi: 10.1016/j.jinf.2021.10.022.
- Butt AA, Dargham SR, Loka S, et al. Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 24;75(1):e361–e367. doi: 10.1093/cid/ciac275.
- Nikolopoulou GB, Maltezos HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res.* 2022 Jan;53(1):1–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
- Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. Long COVID in children and adolescents. *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Oct 1;35(5):461–467. doi: 10.1097/QCO.0000000000000854.
- Boyarchuk OR, Nykytyuk SO, Borys ZYa, Levenets SS, Shylo OR. Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case *Modern Pediatrics, Ukraine.* 2022;3(123):94–99. doi: 10.15574/SP.2022.123.94.
- Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses.* 2020 Dec;145:110345. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110345.
- Boyarchuk O, Kuka A, Yuryk I. Clinical and autoantibody phenotypes of juvenile dermatomyositis. *Reumatologia.* 2022;60(4):281–291. doi: 10.5114/reum.2022.119045.
- Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Aug 5;71(31):993–999. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a3.
- Malone LA, Morrow A, Chen Y, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) in children and adolescents. *PM R.* 2022 Oct;14(10):1241–1269. doi: 10.1002/pmrj.12890.
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. Long covid in children and adolescents. *BMJ.* 2022 Jan 20;376:o143. doi: 10.1136/bmj.o143.
- Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol.* 2022 May;17(8):577–588. doi: 10.2217/fmb-2021-0285.
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160.
- Simopoulos AP. Genetic Variation, Diet, Inflammation, and the Risk for COVID-19. *Lifestyle Genom.* 2021;14(2):37–42. doi: 10.1159/000513886.
- Wimalawansa SJ. Rapidly Increasing Serum 25(OH)D Boosts the Immune System, against Infections-Sepsis and COVID-19. *Nutrients.* 2022 Jul 21;14(14):2997. doi: 10.3390/nu14142997.
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015 May 29;7(6):4240–70. doi: 10.3390/nu7064240.
- Kinash MI, Boyarchuk OR. Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Vopr Pitan.* 2020;89(3):22–32. Russian. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10026.
- Bleakley AS, Licciardi PV, Binks MJ. Vitamin D Modulation of the Innate Immune Response to Paediatric Respiratory Pathogens Associated with Acute Lower Respiratory Infections. *Nutrients.* 2021 Jan 19;13(1):276. doi: 10.3390/nu13010276.
- Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020 Oct;13(10):1373–1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
- Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(38):e17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252.
- Mazziotti G, Lavezzi E, Brunetti A, et al.; Humanitas COVID19 Task Force. Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2021 Oct;44(10):2285–2293. doi: 10.1007/s40618-021-01535-2.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
- Daneshkhalah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Oct;32(10):2141–2158. doi: 10.1007/s40520-020-01677-y.
- Darling AL, Ahmadi KR, Ward KA, et al. Vitamin D concentration, body mass index, ethnicity and SARS-CoV-2/COVID-19: initial analysis of the first-reported UK Biobank Cohort positive cases (n 1474) compared with negative controls (n 4643). *Proceedings of the Nutrition Society*, 2021;80(OCE1):E17. doi: 10.1017/S00296651210001852020.04.29.20084277.
- De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. *medRxiv [Preprint].* 2020.05.01.20079376. doi: 10.1101/2020.05.01.20079376.
- Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *J Intern Med.* 2021 Jan;289(1):131–133. doi: 10.1111/joim.13158.
- Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J.* 2021;28(5):647–654. doi: 10.5603/CJ.a2021.0072.
- Wang Z, Joshi A, Leopold K, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Mar;96(3):281–287. doi: 10.1111/cen.14540.
- Maddock J, Zhou A, Cavadino A, et al. Vitamin D and cognitive function: A Mendelian randomisation study. *Sci Rep.* 2017 Oct 16;7(1):13230. doi: 10.1038/s41598-017-13189-3.
- Darren A, Osman M, Masilamani K, et al. Vitamin D status of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (PIMS-TS). *Br J Nutr.* 2022 Mar 28;127(6):896–903. doi: 10.1017/S0007114521001562.

30. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020 Sep 17;15(9):e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252.
31. Dror AA, Morozov N, Daoud A, et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS One*. 2022 Feb 3;17(2):e0263069. doi: 10.1371/journal.pone.0263069.
32. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):561-565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
33. 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 May 9;12(5):1359. doi: 10.3390/nu12051359.
34. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Oct;93(4):508-511. doi: 10.1111/cen.14276.
35. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021 Apr;44(4):765-771. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x.
36. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:390-393. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.018.
37. Rodríguez TA, Montelongo MEA, Martínez-Cuazitl A, et al. Deficiency of vitamin D is a risk factor of mortality in patients with COVID-19. *Rev Sanid Milit Mex*. 2020 Jan;74(1):106-113. doi:10.35366/93773.
38. Baktash V, Hosack T, Patel N, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021 Jul;97(1149):442-447. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712.
39. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr*. 2021 Feb;60(1):545-548. doi: 10.1007/s00394-020-02372-4.
40. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2020 Sep 10;12(9):2757. doi: 10.3390/nu12092757.
41. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3989-95. doi: 10.1210/jc.2012-2276.
42. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, et al. J. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19-A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*. 2020 Sep 11;12(9):2775. doi: 10.3390/nu12092775.
43. Macaya F, Espejo Paeres C, Valls A, et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr Hosp*. 2020 Oct 21;37(5):1039-1042. doi: 10.20960/nh.03193.
44. Ye K, Tang F, Liao X, et al. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?-A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr*. 2021 Nov-Dec;40(8):724-731. doi: 10.1080/07315724.2020.1826005.
45. ClinicalTrials.gov. Summary of Listed COVID-19 Studies. Available from: [https://clinicaltrials.gov/ct2/covid\\_view](https://clinicaltrials.gov/ct2/covid_view). Accessed: 29 Jun, 2020.
46. Ma H, Zhou T, Heianza Y, Qi L. Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a prospective study in UK Biobank. *Am J Clin Nutr*. 2021 May 8;113(5):1275-1281. doi: 10.1093/ajcn/nqaa381.
47. Wong RS, Tung KTS, So HK, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Serum Vitamin D Level among Infants and Toddlers: An Interrupted Time Series Analysis and before-and-after Comparison. *Nutrients*. 2021 Apr 13;13(4):1270. doi: 10.3390/nu13041270.
48. Heidari S, Mohammadi S, Fathi M, et al. Association of vitamin D status with COVID-19 disease severity in pediatric patients: A retrospective observational study. *Health Sci Rep*. 2022 Apr 6;5(3):e569. doi: 10.1002/hsr2.569.
49. Zurita-Cruz J, Fonseca-Tenorio J, Villasis-Keever M, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in hospitalized COVID-19 pediatric patients: A randomized controlled trial. *Front Pediatr*. 2022 Jul 25;10:943529. doi: 10.3389/fped.2022.943529.
50. Inchingolo AD, Dipalma G, Inchingolo AM, et al. The 15-Months Clinical Experience of SARS-CoV-2: A Literature Review of Therapies and Adjuvants. *Antioxidants (Basel)*. 2021 May 31;10(6):881. doi: 10.3390/antiox10060881.
51. Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci*. 2020 Aug 1;254:117808. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808.
52. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J*. 2020 May 7;113(5):81.
53. Tomaszewska A, Rustecka A, Lipi ska-Opa ka A, et al. The Role of Vitamin D in COVID-19 and the Impact of Pandemic Restrictions on Vitamin D Blood Content. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 21;13:836738. doi: 10.3389/fphar.2022.836738.
54. Thacher TD. Evaluating the Evidence in Clinical Studies of Vitamin D in COVID-19. *Nutrients*. 2022 Jan 21;14(3):464. doi: 10.3390/nu14030464.
55. Conway SE, Healy BC, Zurawski J, et al. COVID-19 severity is associated with worsened neurological outcomes in multiple sclerosis and related disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jul;63:103946. doi: 10.1016/j.msard.2022.103946.
56. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):e144-e149. doi: 10.7861/clinmed.2021-0035.
57. Bania A, Pitsikakis K, Mavrovounis G, et al. Therapeutic Vitamin D Supplementation Following COVID-19 Diagnosis: Where Do We Stand?-A Systematic Review. *J Pers Med*. 2022 Mar 8;12(3):419. doi: 10.3390/jpm12030419.
58. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 24;5(5):CD015043. doi: 10.1002/14651858.CD015043.
59. Michael W, Couture AD, Swedlund M, Hampton A, Eglash A, Schrager S. An Evidence-Based Review of Vitamin D for Common and High-Mortality Conditions. *J Am Board Fam Med*. 2022 Dec 23;35(6):1217-1229. doi: 10.3122/jabfm.2022.220115R1.
60. Bassatine A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021 Jun;119:154753. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154753.
61. Zengin N, Bal A, Goren TA, Sen Bayturan S, Alkan F, Akcali S. Serum Vitamin D Levels in Relation to Development of Multisystem Inflammatory Syndrome in Pediatric COVID-19. *J Pediatr Infect Dis* 2022; 17(06):308-316. doi: 10.1055/s-0042-1756713.
62. Bayramoglu E, Akkoc G, Agbas A, et al. 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*. 2021 Aug;180(8):2699-2705. doi: 10.1007/s00431-021-04030-1.

Отримано/Received 22.03.2023

Рецензовано/Revised 26.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.03.2023 ■

**Information about authors**

L. Volianska, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: volianska@tdmu.edu.ua; phone: +380 (67) 1007359; <http://orcid.org/0000-0001-5447-8059>

Emilia Burbela, PhD, Assistant at the Department of Children's Diseases with Pediatric Surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: burbelaei@tdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-8439-2966>

Tatyana Kosovska, Associate Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: kosovska@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5132-2275>

V.O. Perestiuk, PhD-student, Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: perestiuk\_vo@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8321-1078>

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; phone: +38 (068) 6218248; <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The review was prepared as part of the scientific project "Assessment of the quality of life and psychological state of children with long COVID in wartime conditions", state registration number 0123U100301, which is financed by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget, implementation period 2023–2025.

**Authors' contribution.** L.A. Volianska — data analysis and text writing; E.I. Burbela, T.M. Kosovska, V.O. Perestiuk — collection and processing of material; O.R. Boyarchuk — research concept and design.

L.A. Volianska, E.I. Burbela, T.M. Kosovska, V.O. Perestiuk, O.R. Boyarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

### The role of vitamin D in the course of SARS-CoV-2 infection and long COVID in children (literature review)

**Abstract.** Long-term observation of the SARS-CoV-2 pandemic in the pediatric population revealed the presence of persistent symptoms in 1 : 4 to 1 : 10 children four or more weeks after the onset of this infection. The question about the role of vitamin D in the course of COVID-19 and the development of long-term health conditions is still debatable. The purpose of this review is to generalize and clarify the effect of vitamin D on the course of COVID-19 and the post-COVID period in children. Electronic search for scientific publications was done in the PubMed, Scopus, ResearchGate, Wiley Online Library and Google Scholar databases from 2019 to February 2023. Analysis of studies on COVID-19, the post-COVID period, and the impact of hypovitaminosis D on their course attests to the ambiguity of published results in the pediatric cohort. A number of research-

ers have linked vitamin D deficiency to higher mortality, higher hospitalization rates, and longer hospital stays. Hypovitaminosis D impairs the functioning of the immune system in an organism infected with the pandemic coronavirus, which increases the risk of severe course and mortality. But this hypothesis still needs in-depth study to understand the essence of the effect of vitamin D supplementation on the course of the coronavirus infection and long COVID. The hypothesis about the relationship between hypovitaminosis D and immunosuppression during infection with a pandemic coronavirus and its potential role in the formation of long-term health conditions after acute COVID-19 is still under permanent study.

**Keywords:** COVID-19; long COVID; SARS-CoV-2; vitamin D; children