

УДК 612.766.1-053.2:[616.98:578.834COVID-19]-036.8

**Т.В. Гищак, Ю.В. Марушко, О.А. Дмитришин,
Н.Г. Костинська, Б.Я. Дмитришин**

Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні дані)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 108-116. doi 10.15574/SP.2022.125.108

For citation: Hyshchak TV, Marushko YuV, Dmytryshyn OA, Kostynska NG, Dmytryshyn BYa. (2022). Tolerance to physical activity and its changes in children after COVID-19 (literature review, own data). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 108-116. doi 10.15574/SP.2022.125.108.

Мета — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо перебігу COVID-19 у дітей; визначити зміни толерантності до фізичного навантаження в дітей, які перенесли COVID-19.

У зв'язку з пандемією COVID-19 усе частіше порушується питання довгострокових і віддалених наслідків перенесеного COVID-19. Актуальною є і проблема змін функціонального стану організму, здоров'я та підвищення якості життя дітей, які перехворіли на COVID-19. Для аналізу цих параметрів доцільно застосовувати оцінку толерантності до фізичного навантаження. Толерантність до фізичного навантаження є сумарним показником фізіологічних можливостей організму, що дає змогу оцінити процеси споживання кисню міокардом і міокардіальні резерви, які мають значення в загальній адаптації організму. «Золотим стандартом» оцінки толерантності до фізичного навантаження є визначення максимального VO_2 та інших показників, контроль за якими в динаміці дасть змогу розробити лікувально-реабілітаційні заходи, спрямовані на ліквідацію постковідних симптомів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: пост-COVID-19, толерантність до фізичного навантаження, велоергометрія, максимальне VO_2 , якість життя, діти.

Tolerance to physical activity and its changes in children after COVID-19 (literature review, own data)

T.V. Hyshchak, Yu.V. Marushko, O.A. Dmytryshyn, N.G. Kostynska, B.Ya. Dmytryshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to summarize data from the literature and own experience regarding the course of COVID-19 in children; to determine changes in tolerance to physical activity in children who have experienced COVID-19.

The issue of long-term consequences of the transferred COVID-19 is increasingly being raised in connection with the pandemic of COVID-19. The problem of changes in the functional state of the body, health and improving the quality of life of children who have infected COVID-19 is relevant. To analyze these parameters, it is advisable to use the assessment of tolerance to physical activity. Tolerance to physical activity is a total indicator of the body's physiological capabilities, which allows you to assess the processes of oxygen consumption by the myocardium and myocardial reserves, which are important in the overall adaptation of the body. The «gold standard» of assessing tolerance to physical activity is the determination of the maximum VO_2 , and other indicators, the control of which in dynamics will allow the development of medical and rehabilitation measures aimed at the elimination of post-COVID symptoms.

The authors declared no conflict of interest.

Key words: post-COVID-19, tolerance to physical activity, cycle ergometer, maximal VO_2 , quality of life, children.

Пандемія COVID-19 стала глобальною проблемою систем охорони здоров'я всіх без винятку країн світу і викликом для світової медичної спільноти, дала поштовх до розвитку нових медичних протоколів і настанов щодо лікування та ведення пацієнтів із COVID-19 [22]. Особливості перебігу COVID-19 активно вивчаються, а розроблені клінічні настанови апробуються на практиці.

Важливу проблему становить стан здоров'я пацієнтів, що перенесли COVID-19. Реабілітаційні заходи мають бути спрямовані на ліквідацію постковідних симптомів, підвищення якості життя, відновлення толерантності до фізичного навантаження, повернення до повноцінного життя якнайшвидше. У цьому плані слід використовувати доступні методи контролю фізичної форми пацієнтів, спостереження в динаміці.

Одним із таких методів є визначення толерантності до фізичного навантаження.

Мета роботи — узагальнити дані літератури та власний досвід щодо перебігу COVID-19 у дітей; визначити зміни толерантності до фізичного навантаження в дітей, які перенесли COVID-19.

Відомо, що за роки пандемії змінилися акценти щодо проблеми COVID-19. Помічено, що в деяких пацієнтів, які одужали від інфекції, розвивалися довгострокові наслідки, важливі для наукової та медичної спільноти, оскільки стосувалися патогенезу та мультидисциплінарного підходу до лікування COVID-19 [43]. Виникла необхідність в розробленні класифікації COVID-19 залежно від тривалості захворювання.

Британський National Institute for Health and Care Excellence (NICE) за погодженням зі

Scottish Intercollegiate Guidelines Network і The Royal College of General Practitioners у своїх клінічних настановах 30 жовтня 2020 року вперше описав таку класифікацію COVID-19:

1. Гострий COVID-19 (*acute COVID-19*) — скарги і симптоми COVID-19 тривалістю до 4 тижнів;
2. Постійний симптоматичний COVID-19 (*ongoing symptomatic COVID-19*) — скарги і симптоми COVID-19 тривалістю від 4 до 12 тижнів;
3. Пост-COVID-19 синдром (*post-COVID-19 syndrome*) — скарги і симптоми, які розвиваються під час або після COVID-19 і тривають довше 12 тижнів та не є результатом іншого діагнозу. Зазвичай це проявляється групами симптомів, які часто накладаються, можуть змінюватися з часом і здійснювати вплив на будь-яку систему організму.

Також у цьому гайдлайні вперше вживається термін «тривалий» COVID-19 (*long-COVID*). Термін «long-COVID» зазвичай використовується для опису ознак і симптомів, які тривають після гострого перебігу COVID-19, і включає як постійний симптоматичний COVID-19, так і пост-COVID-19 [34].

В оновленій настанові «COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19» від NICE, опублікованій 01.03.2022, вказана класифікація публікується без змін [33].

Певні групи дослідників публікують праці, в яких вказують на доцільність введення поняття «персистуючий пост-COVID-19» у разі наявності скарг і симптомів COVID-19 тривалістю понад 24 тижні [12]. А група Британських вечних запропонувала замінити пост-COVID-19 на визначення «хронічний COVID», що описується як збереження описаних вище симптомів протягом 12 тижнів після перенесеного випадку COVID-19 [16]. Проте в офіційних гайдлайнах така інформація відсутня.

Актуальність цієї проблеми є настільки значною, що дослідники публікують заяви стосовно початку епідемії пост-COVID-19, а таких пацієнтів називають «довгожителами з COVID-19» (*long-haulers*) [26,40].

Огляд метааналізу, проведеного у 2021 р., вивчав поширеність симптомів пост-COVID-19 у госпіталізованих і негоспіталізованих пацієнтів, показав, що понад 60% дорослих, які хворіли на COVID-19, мали принаймні один пост-COVID-19 симптом через 12 тижнів після перенесеного COVID-19. Проаналізовано 33 дослідження, які сумарно включали 24 255 дорослих. Найпоширенішими симптомами пост-COVID-19 були втома (63,4%), кашель

(60,2%), лихоманка (55,3%), агевзія (46,0%), аносія (45,7%) і задишка (44,1%). Найчастіше симптоми пост-COVID-19 реєструвалися до 60 і понад 90 днів від початку гострої фази COVID-19 [13].

Одне з описаних досліджень включало 298 пацієнтів із пневмонією, асоційованою з COVID-19. Задишка була найпоширенішим симптомом: 60% людей частіше відчували задишку порівняно зі станом до COVID-19. Інші поширені симптоми включали міалгію (про яку повідомляють 51,5% пацієнтів), тривожність (47,8%), сильну втому (39,6%), поганий настрій (37,3%) та порушення сну (35,1%). Вказане дослідження підтвердило відсутність кореляції між тяжкістю COVID-19 під час госпіталізації та тяжкістю симптомів упродовж подальшого спостереження [45].

Результати різних наукових робіт вказують, що випадки пост-COVID-19 реєструються і серед дітей, при цьому основні симптоми схожі на описані раніше в дорослих [4,9,16,46].

В одноцентровому дослідженні, проведеному в Італії, симптоми постковіду зареєстровані в 42,6% дітей, які звернулися до цієї лікарні з COVID-19. До дослідження залучені діти з інфекцією SARS-CoV-2, діагностованою за 30 днів до обстеження, та не бралися до уваги діти, які мали тяжку нейрокогнітивну недостатність, оскільки це не дало змоги належно оцінити ознаки та симптоми пост-COVID-19. Досліджувана когорта включала 129 дітей: 25,6% хворіли безсимптомно, 74,4% мали клінічні прояви COVID-19, серед них 2,3% — мультисистемний запальний синдром, 1,6% — міокардит. Зареєстровані такі симптоми пост-COVID-19, як безсоння (18,6%), респіраторні симптоми (у тому числі біль і стиснення в грудях), (14,7%), закладеність носа (12,4%), втома (10,8%), біль у м'язах (10,1%) і суглобах (6,9%), а також труднощі з концентрацією уваги (10,1%). Ці симптоми, описані як у дітей із симптоматичним, так і безсимптомним гострим COVID-19, найчастіше виявлялися в тих, кого обстежили пізніше 60 днів після встановлення первинного діагнозу [5].

У листопаді 2020 року J.F. Ludvigsson та співавтори повідомили про серію випадків тривалого захворювання на COVID-19, зокрема, з п'ятьма пацієнтами. Зазначено, що жодна дитина з описаних випадків не мала пневмонії, кардиту під час гострої фази COVID-19. Проте всі діти мали симптоми пост-COVID-19, такі як втома, задишка, прискорене серцебиття або біль

у грудях, головний біль, через 6–8 місяців після COVID-19 і не могли відвідувати школу протягом цього періоду [24].

Вказані дані свідчать про те, що пост-COVID-19 існує серед дитячого населення і може бути актуальною клінічною проблемою та призводити до обмежень у повсякденному функціонуванні дітей. У більшості випадків прогноз сприятливий, але в деяких дітей можуть розвиватися тривалі симптоми, що значно впливають на якість життя [48].

Саме тому важливо визначити важливість біопсихосоціальних ефектів COVID-19 і те, як вони можуть спричинити розвиток довготривалих і віддалених наслідків поза межами стану пост-COVID-19, а також їхній вплив на фізичне та психічне здоров'я дітей [45].

Довгострокові наслідки COVID-19 у дітей, на відміну від таких у дорослих, вивчені та описані значно менше; поодинокі ґрунтовні дослідження стану дітей різного віку після COVID-19 диктують необхідність збирати, узагальнювати та поширювати на національному та міжнародному рівнях рекомендації щодо ведення та реабілітації таких пацієнтів [4].

В аспекті цього важливо розглянути механізми розвитку пост-COVID-19 та віддалених наслідків перенесеного COVID-19 [38].

Основні гіпотези розвитку пост-COVID-19 та його довгострокових наслідків пов'язують безпосередньо з особливостями патогенезу гострої фази COVID-19.

Важливим фактором розвитку COVID-19 є ліганд-рецепторна взаємодія вірусу SARS-CoV-2 з рецептором клітини-хазяїна, зокрема, рецепторами ангіотензинперетворюючого фактора 2 (АПФ2). Саме тому мішенями для COVID-19 є органи, клітини яких експресують АПФ2 — легені, серце, нирки, органи травного тракту, нервова система [18].

Вірус SARS-CoV-2 водночас і використовує протеїн АПФ2 для проникнення в середину клітини, і пригнічує його продукцію, що призводить до посилення запалення і до ушкодження легень. Протеїн АПФ2 переважно експресується на клітинах дихального тракту, особливо на альвеолоцитах I та II типів, що пояснює основну причину переважного ураження нижніх дихальних шляхів та розвиток пневмонії при COVID-19. При ураженні дихальних шляхів інюкуляція SARS-CoV-2 пригнічує активність мукоциліарного кліренсу за рахунок інгібування рухливості війок епітелію. Спочатку збудник

зв'язується поверхневими шипами з протеїном АПФ2, що розташований на клітинній мембрані альвеолоцитів, потім відбувається проникнення, реплікація вірусу з вивільненням нових віріонів. Уражені АПФ2-експресуючі клітини продукують прозапальні цитокіни, що активують ефекторні клітини (макрофаги, нейтрофіли) і вивільняють аларміни, які, своєю чергою, індукують активність інфламасом. Інфламасоми — це багатобілковий олігомерний комплекс, відповідальний за активацію запальної відповіді. Функціонування інфламасом супроводжується вивільненням значної кількості прозапальних цитокінів і розвитком «цитокінового шторму». Цитокіни підсилюють участь зазначених вище макрофагів і нейтрофілів, створюючи надзвичайно високий рівень запальної реакції і призводячи до розвитку набряку легень. «Цитокіновий шторм» лежить в основі розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та системної поліорганної недостатності [21,25].

Глікопротеїн вірусу SARS-CoV-2 є тропним і до ендотеліоцитів, які також мають рецептор АПФ2. Вірус SARS-CoV-2 атакує одношаровий ряд плоских клітин, що вистилають внутрішню поверхню кровоносних і лімфатичних судин, а також порожнин серця. Як наслідок, розвивається ендотеліальна мікросудинна дисфункція шляхом зміщення судинної рівноваги в напрямку вазоконстрикції з наступною ішемією органа, а також прокоагулянтним станом крові. Також важливу роль у пошкодженні ендотеліальних судин у пацієнтів із COVID-19 може відігравати індукція апоптозу і піроптозу клітин ендотелію. Паралельно відбуваються зміни в системі згортання крові — це неконтрольована надмірна продукція факторів згортання крові, яка проявляється тромбоцитопенією, тромбозом. Зазначене може пояснити системне ураження ендотелію з розвитком васкулітів, кардиту і порушенням мікроциркуляції в судинному руслі різних органів, систем [47]. Крім цього, припускають, що розвиток уражень серця, асоційованих з COVID-19, обумовлений станом ренін-ангіотензинової системи. Пригнічення синтезу АПФ2 призводить до токсичного надлишку ангіотензину II, який викликає розвиток блискавичного міокардиту [17].

Наявність АПФ2 на глії та нейронах кори головного мозку, смугастого тіла, гіпоталамусу і в стовбурі головного мозку робить ці клітини чутливими до інфікування вірусом SARS-CoV-2, що призводить до ураження центральної нерво-

вої системи у вигляді порушення свідомості й цереброваскулярних розладів (запаморочення, головного болю), зниження смакової (авгезії) і нюхової (аносмії) чутливості. Ураження нервової системи може відбуватися як безпосередньо з розвитком енцефаліту (переважно уражує клітини таламусу і стовбура), так і опосередковано, шляхом надмірної активації імунної системи («цитокіновий шторм») [23].

Ряд факторів, таких як: запальне ураження легень, макро- і мікроциркуляторного русла, серця, коагуляційного гемостазу, тривала токсична вірусемія, надмірна активація імунної відповіді з розвитком системного запалення в поєднанні з тривалою госпіталізацією і гіподинамією, пояснюють механізм розвитку симптомів у періоді пост-COVID-19 [14].

Вплив цих факторів є тривалим, і довгострокові наслідки є очевидними. Зміни функціонального стану дихальної, серцево-судинної, нервової систем після COVID-19 можуть призводити до розвитку різноманітних захворювань у подальшому.

Також описані фактори можуть впливати і на психологічну компоненту, тобто на рівень якості життя дітей після COVID-19. Показник якості життя — це важливий критерій оцінки стану здоров'я, коливання якого може бути пов'язане з тривалим застосуванням препаратів, персистенцією симптомів, змінами та появою обмежень звичного способу життя, фізичної активності [27]. Зниження якості життя після COVID-19 може бути обумовлене як індивідуальними ситуаціями розвитку пост-COVID-19, так і глобальним впливом пандемії на психосоціальне життя дітей і дорослих.

Отже, актуальним є питання вивчення впливу перенесеного COVID-19 на функціональний стан організму та здоров'я в цілому. Для дослідження цієї проблеми доцільно використовувати оцінку толерантності до фізичного навантаження. Толерантність до фізичного навантаження є одним із критеріїв якості життя, сумарним показником фізіологічних можливостей організму, що дає змогу оцінити процеси споживання кисню міокардом і міокардіальні резерви, що мають значення в загальній адаптації організму [19].

Існують різні сучасні методики оцінки толерантності до фізичного навантаження та фізичної підготовки. Розроблена класифікація залежно від методу фіксації показника максимального споживання кисню (VO_{2max}):

1. Тести з газоаналізатором видихуваної суміші газів: серцево-легенева проба з наван-

таженням (СЛПН), (*cardiopulmonary exercise test*, СРЕТ) є «золотим стандартом» оцінки толерантності до фізичного навантаження згідно з гайдлайном Американського торакального товариства (2003). Стандартизована методика включає виконання фізичного навантаження на велоергометрі або біговій доріжці. При цьому обстежуваний дихає через спеціальну маску, і проводиться аналіз видихуваної суміші газів із визначенням прямого VO_{2max} , VCO_{2max} . Крім цього, під час тесту записується частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), електрокардіограма (ЕКГ), сатурація (SpO_2) [1].

Серцево-легенева проба з навантаженням є дослідженням, яке входить до переліку діагностичних заходів, рекомендованих Європейським респіраторним товариством / Американським торакальним товариством для пацієнтів після COVID-19 [39].

Але існують певні недоліки — для проведення цих проб потрібне складне дороговартісне обладнання, спеціально підготовлений персонал, тривалий час на виконання [37].

2. Тести без газоаналізатора видихуваної суміші газів: це групи тестів, під час яких визначається непрямий VO_{2max} , що обчислюється за допомогою математичної формули залежно від протоколу виконання тесту:

2а. Проби з дозованим фізичним навантаженням на тренажерах, під час яких вимірюється ЧСС, АТ, обсяг виконаної роботи (А), максимальна потужність навантаження (Р), записується ЕКГ та комп'ютерно фіксується низка показників, що дають змогу оцінити рівень толерантності до фізичного навантаження. Це велоергометрія, тредміл-тест із використанням різних протоколів: протокол Брюса, протокол Астранда—Рімінга, PWC 170, максимальний велосипедний тест Сторера, MILFIT тест та інші.

Використання цих тестів є альтернативою СЛПН та оптимальним методом оцінки толерантності до фізичного навантаження в практичній медицині, оскільки дає можливість оцінити непрямий показник споживання кисню, міокардіальні резерви, зміни серцевого ритму та частоти у відповідь на фізичне навантаження [37].

Аналіз результатів дослідження порівняння прямого і непрямого VO_{2max} , виміряних у здорових молодих людей методом виконання велоергометрії за MILFIT протоколом, показав помірну кореляцію між обома показниками [42]. Отже, доцільно рекомендувати описану групу тестів для впровадження в практичну діяльність дослідників.

26. Проби з певним комплексом фізичних вправ під час яких фіксуються ЧСС (до виконання тесту, під час і після), кількість присідань або пройдена дистанція. Оновлені настанови (2021), опубліковані Центром з контролю та профілактики захворювань у США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) щодо оцінки фізичної толерантності в пацієнтів, які перенесли COVID-19, пропонують використання таких тестів: 1-хвилинний тест «сісти-встати», 2-хвилинний степ-тест, ходьба на дистанцію 10 метрів (10MWT), тест «6-хвилинна ходьба» [10]. Також можливе застосування й інших видів тестів, таких як проба Руфьє, біг 1,5 милі, ходьба на дистанцію 1 миля, тест «12-хвилинна ходьба», тест «перенесення сумки», 20-метровий човниковий біг та інші.

Переваги цієї групи тестів: простота виконання, відсутність додаткового обладнання, коротка тривалість за часом, будь-яке місце проведення (амбулаторія, медичний пункт, школа, спортивний зал). У разі виконання такої групи тестів також можливе визначення непрямого VO_{2max} який обчислюється за допомогою математичної формули — залежно від протоколу виконання тесту. Наприклад, під час виконання тесту «12-хвилинна ходьба» обстежуваний отримує вказівку якнайшвидше ходити з кінця в кінець приміщення протягом 12 хвилин. Після виконання проби вимірюється пройдена відстань у милях. VO_{2max} обчислюється за формулою:

$$VO_{2max} = 35,97 \times \text{дистанція (мили)} - 11,29 [7].$$

Звісно, діагностична цінність цієї групи тестів є нижчою, оскільки фіксуються лише ЧСС, або пройдена дистанція, на основі чого обчислюється VO_{2max} . У зв'язку з цим проаналізовано результати досліджень щодо наявності кореляції між визначенням прямого і непрямого VO_{2max} у разі виконання групи тестів 26.

Огляд дослідження, де аналізувалися прямий VO_{2max} під час велоергометрії й непрямий VO_{2max} у спортсменів, які виконували 20-метровий човниковий біг, встановив сильний кореляційний зв'язок між обома показниками ($r=0,78$). Отже, можна стверджувати, про рівнозначність обох методів для оцінки толерантності до фізичного навантаження [41].

Виходячи з цього, ряд авторів рекомендують групу тестів 26, як скринінгові для швидкої оцінки фізичної підготовки, виявлення груп ризику з порушенням толерантності до фізичного навантаження, проведення оцінки в динаміці [7,20].

Під час аналізу огляду літератури встановлено, що найчастіше для порівняння змін фізичної толерантності використовується показник споживання кисню (VO_2) у мл/хв, та різні його варіації [28,36]. Зокрема, є такі види VO_2 :

— *Максимальне VO_2 (VO_{2max})* у мл/хв або мл/кг/хв — максимальна кількість кисню, що поглинається та використовується організмом під час інтенсивних фізичних навантажень із залученням значної можливої частини м'язів, при яких подальше збільшення швидкості роботи не призводить до додаткового підвищення VO_2 (тобто плато).

— *Пікове VO_2 (VO_2)* у мл/хв або мл/кг/хв — найвище значення VO_2 , досягнуте під час високоінтенсивного одиночного тесту з фізичним навантаженням, призначеного для того, щоб підвести суб'єкта до межі толерантності. Пікове VO_2 — це показник, який характеризує окислювальну функцію серцево-судинної системи та скелетних м'язів, а також вентиляційну та дифузійну здатність легень і відображує інтегровану здатність транспортувати кисень з атмосферного повітря до мітохондрій для виконання роботи [8]. Визначається перед досягненням максимального VO_2 , відповідно показник пікового VO_2 менший за показник максимального VO_2 [15].

Обидва результати є прямими показниками споживання кисню під час фізичного навантаження.

— *Прогнозоване максимальне VO_2 ($VO_{2max} predicted$)* у % — показник споживання кисню обчислений, за відповідними формулами залежно від протоколу виконання фізичного навантаження. Він є непрямим показником оцінки толерантності до фізичного навантаження.

Наприклад, якщо оцінка толерантності до фізичного навантаження проводиться за MIFIT-тестом, тоді прогнозований VO_2 вираховується за таким рівнянням:

$$VO_{2max} predicted = 12.35 \times P_{max}/m + 3.5,$$

де P_{max} — це найвища потужність, досягнута під час випробування (Вт),

m — маса тіла обстежуваного (кг).

Для кожного протоколу дослідження існує окрема формула [7].

Діагностична цінність прогнозованого VO_2 полягає в можливості порівняти з прямим VO_2 і визначити відсоток пікового чи максимального VO_2 від прогнозованого VO_2 . Чим вищий цей показник, тим більша толерантність організму

до фізичного навантаження, тобто фізична тренуваність є задовільною [42].

— VO_2 на анаеробному порозі (*anaerobic threshold* VO_2) у % — це показник споживання кисню, що досягається в момент між помірними та високоінтенсивними фізичними вправами, тобто коли виникає зменшення достатнього постачання кисню працюючим м'язам і відбувається продукція гліколітичного АТФ та накопичення молочної кислоти [36]. Виражається у відсотках від максимального VO_2 . Середні показники — 50–60% для населення в цілому, 75% і вище для спортсменів. Цей показник є основним показником оцінки толерантності до фізичного навантаження в професійних спортсменів: чим вищий VO_2 на анаеробному порозі, тим вищу інтенсивність фізичного навантаження може витримати спортсмен без вироблення молочної кислоти [35].

Окрім цього, під час проведення проб із фізичним навантаженням можна оцінити й інші показники [31]:

1. Подвійний добуток (ПД), приріст якого характеризує міокардіальні резерви.

2. Хронотропний резерв (ХР) і індекс хронотропного резерву (ІХР) — характеризують серцевий компонент функціональних резервів.

3. Інотропний резерв (ІР) і індекс інотропного резерву (ІІР) — характеризують судинний компонент функціональних резервів.

4. Обсяг виконаної роботи (А).

5. Порогова потужність (Р).

6. Серцевий навантажувальний індекс (СНІ) — характеризує гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження.

7. Індекс енергетичних витрат (ІЕВ), коефіцієнт витрачання резервів міокарда (КВРМ), індекс ефективності роботи серця (ІЕРС) — характеризують міокардіальні резерви, тобто використання резервів скоротливої роботи серця.

Діагностична цінність цих показників полягає в можливості оцінки функціональних резервів та реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження, що робить їх широко застосовуваними в дослідницькій діяльності [29,32].

Нами проведено аналіз оглядів і результатів досліджень, що вивчали зміни фізичної толерантності в дітей та дорослих, які перенесли COVID-19.

Перше дослідження, що вивчало порушення толерантності до фізичного навантаження в дорослих, які перенесли COVID-19, прове-

дено в Мілані (Італія) у 2021 р. Оцінку проведено за допомогою СЛПН. Встановлено, що через 3 місяці після захворювання на COVID-19 середнє значення пікового VO_2 досліджуваної популяції становило 20,0 мл/кг/хв. 55% пацієнтів показали пікове $VO_2 < 85\%$ від прогнозованого. Отже, у тих дорослих пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігалось незначне зниження толерантності до фізичного навантаження, імовірно, викликане розслабленням м'язів [39].

Пізніше та ж група італійських вчених досліджувала зміни толерантності до фізичного навантаження в дорослих залежно від тяжкості перенесеного COVID-19. Результати їх дослідження показали, що тяжкість захворювання не впливає на порушення фізичної толерантності в пацієнтів після COVID-19 через 3 місяці після виписки (пікове VO_2 в мл/кг/хв 22,1 проти 18,4 проти 19,8, $p=0,127$, у пацієнтів із легким, середнім і тяжким ступенем тяжкості перебігу COVID-19 відповідно) [38].

Цікавим питанням є вивчення механізмів порушення толерантності до фізичного навантаження після COVID-19.

Центральні механізми зниження толерантності до фізичного навантаження включають гіпотетичну наявність міокардиту та мікросудинних уражень легень у гострій фазі COVID-19, тобто хронічний запальний процес у міокарді.

Периферичні механізми зниження толерантності до фізичного навантаження пов'язані з порушенням транспортування O_2 наприклад за рахунок анемії, периферичної утилізації або екстракції O_2 унаслідок пошкодження мітохондрій, як наслідок — негативний вплив на виробництво енергії під час клітинного дихання для утворення АТФ [14].

Результати дослідження Varatto та ін. показали, що пацієнти, які перенесли COVID-19, під час тренувань мали низький показник екстракції м'язового O_2 , при цьому збільшений серцевий викид, відсутність підвищення тиску в легеневій артерії, що пояснює низький показник пікового VO_2 [3].

Група американських вчених провела оцінку толерантності до фізичного навантаження в постковідних дорослих пацієнтів за допомогою інвазивного СЛПН. Результати дослідження показали, що пацієнти, які одужали від COVID-19, демонстрували помітно знижене пікове VO_2 порівняно з групою контролю

(70±11% прогнозованих проти 131±45% прогнозованих; $P < 0,0001$). Таке зниження пікового VO_2 пов'язано з порушенням системної екстракції кисню (тобто незначна різниця вмісту кисню у венах до співвідношення вмісту кисню в артерії) порівняно з учасниками контролю (0,49±0,1 проти 0,78±0,1; $P < 0,0001$). Це вказує на низьку дифузійну доставку O_2 до мітохондрій. Крім того, пацієнти, які одужали від COVID-19, продемонстрували більшу вентиляційну неефективність (тобто ненормальний нахил вентиляційної ефективності [VE/VCO₂]: 35±5 проти 27±5; $P = 0,01$) порівняно з учасниками контролю [44].

Отже, аналіз даних літератури показав, що перенесений COVID-19 призводить до зниження толерантності до фізичного навантаження, змін функціонального стану серцево-судинної, дихальної систем у дорослих.

Описуючи зміни толерантності до фізичного навантаження в дітей унаслідок COVID-19, варто вказати, що дані літератури пов'язують механізм розвитку вказаних порушень із впливом пандемії на загальний стиль життя, як дорослих, так і дітей. Ще в допандемічну еру різні автори публікували дані, що недостатній рівень фізичної активності мають до 75% дітей, у результаті чого сучасні діти та підлітки постійно перебувають в умовах рухового «голоду» [30]. Локдаун, значні карантинні обмеження, впровадження дистанційної освіти, обмеження роботи спортивних секцій, тренажерних залів значно погіршили цю ситуацію і ще більш знизили рівень фізичної активності серед дітей і підлітків, що також негативно позначилося на роботі серцево-судинної системи.

У 2022 р. в м. Філадельфія, США, провели одноцентрове ретроспективне пролонговане дослідження серед 122 пацієнтів віком від 6 до 22 років. Порівнювали результати СЛПН кожного пацієнта перед пандемією COVID-19 (з 1 січня 2019 року по 13 березня 2020 року) та під час пандемії COVID-19 (червень з 1 травня 2020 року по 7 травня 2021 року).

Результати дослідження показали, що під час пандемії відбулося збільшення індексу маси тіла порівняно з попередніми даними, як серед хлопчиків, так і серед дівчаток. Крім цього, значно знизилися показники аеробної здатності в обох досліджуваних групах. У групі юнаків до пандемії COVID-19 показник пікового VO_2 становив 96% від прогнозованого, під час пандемії — 92% від прогнозованого ($p = 0,008$).

Результати в групі дівчат — 92% від прогнозованого пікового VO_2 до пандемії та 82% під час пандемії COVID-19 ($p = 0,047$).

Автори дослідження пов'язали описані результати зі зміною якості життя пацієнтів — зменшенням фізичної активності [6].

В іншому одноцентровому ретроспективному дослідженні «випадок-контроль» також проведено порівняння показників максимального VO_2 і VO_2 на анаеробному порозі між досліджуваними групами до та після COVID-19. Максимальний VO_2 у групі після COVID-19 був значно нижчим, ніж у групі до COVID-19 (39,1 мл/кг/хв проти 44,7 мл/кг/хв, $p = 0,031$). Показник VO_2 на анаеробному порозі становив 24,6 мл/кг/хв у пацієнтів до COVID-19 і 21,5 мл/кг/хв після COVID-19 ($p = 0,082$). Відсоток прогнозованого VO_2 був значно нижчим у когорті пост-COVID-19 (94,6% проти 105%, $p = 0,042$) [11].

Подібні результати отримано в ході аналізу змін толерантності до фізичного навантаження серед юнаків — спортсменів Індонезійської національної збірної. Зазначено, що середній показник максимального VO_2 (51,9 мл/кг/хв) до пандемії належав до категорії «дуже високий», а під час пандемії становив 44,2 мл/кг/хв і знизився до категорії «добре» [2].

Нами вивчено і проаналізовано вплив перенесеного COVID-19 на толерантність до фізичного навантаження в дітей від 8 до 18 років. Обстежуваним дітям виконано велоергометрію за протоколом PWC 170. Використано метод оцінки непрямого показника максимального споживання кисню (VO_2 max), результат якого фіксували при досягненні частоти пульсу 170 уд/хв.

Обстежено 10 дітей групи дослідження, які перенесли COVID-19, та 18 дітей контрольної групи, які на COVID-19 не хворіли. Показано, що в дітей групи дослідження показник VO_2 max становив у середньому 24,75 мл/хв/кг. Результат був значно нижчим, ніж у дітей, які не хворіли, тобто контрольної групи, показник VO_2 max яких у середньому дорівнював 45,2 мл/хв/кг.

Такі перші дані проведеного нами дослідження можуть свідчити про різну вираженість зниження толерантності до фізичного навантаження в дітей після COVID-19, що вказує на погіршення стану здоров'я дітей, асоційоване з COVID-19.

Також нами проведено порівняння апаратного показника непрямого VO_2 max і прогно-

зованого VO_2 max, обчисленого за формулою. Встановлено, що у 70% дітей, які перенесли COVID-19, спостерігалися результати непрямого VO_2 max менше 90% від прогнозованого VO_2 max, на відміну від дітей контрольної групи. Такі дані можуть свідчити про нераціональне використання функціональних резервів організму, а особливо серцево-судинної системи в дітей після перенесеного COVID-19.

Проведене нами дослідження і виявлені дані співпадають із результатами низки інших досліджень та відображають наявність тенденції до зниження толерантності до фізичного навантаження в дітей після перенесеного COVID-19 [6,11].

Слід зазначити, що майже не вивченою є оцінка порушення фізичної толерантності в ді-

тей, які перехворіли на COVID-19, з точки зору визначення виду, тривалості та наслідків її змін залежно від ступеня тяжкості, ускладнень і тривалості періоду COVID-19. Подібні дослідження є актуальними і потребують подальшого вивчення.

Отже, узагальнені дані щодо перебігу COVID-19 та визначення змін толерантності до фізичного навантаження в дітей, які перенесли COVID-19, є важливою клінічною проблемою, вирішення якої шляхом розроблення лікувально-реабілітаційних заходів підвищить якість життя таких пацієнтів у значно коротші строки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 167 (2): 211–277. doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
- Ariestika E, Widiyanto W, Nanda FA. (2020). Physical activities and vo2 max: Indonesian national team, is there a difference before and after covid-19? *Jurnal SPORTIF. Jurnal Penelitian Pembelajaran.* 6 (3): 763–778.
- Baratto C, Caravita S, Faini A, Perego GB, Senni M, Badano LP, Parati G. (2021). Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985).* 130 (5): 1470–1478.
- Brackel CL, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande LJ, Langereis EJ, Terheggen-Lagro SW. (2021). Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatric Pulmonology.* 56 (8): 2495–2502.
- Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. (2021). Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 110 (7): 2208–2211.
- Burstein DS, Edelson J, O'Malley S, McBride MG, Stephens P, Paridon S, Brothers JA. (2022). Cardiopulmonary Exercise Performance in the Pediatric and Young Adult Population Before and During the COVID-19 Pandemic. *Pediatric Cardiology:* 1–6.
- Buttar KK, Saboo N, Kacker S. (2019). A review: Maximal oxygen uptake (VO_2 max) and its estimation methods. *IJPESH.* 6: 24–32.
- Cade WT, Bohnert KL, Reeds DN, Peterson LR, Bittel AJ, Bashir A, Taylor CL. (2018). Peak oxygen uptake (VO_2 peak) across childhood, adolescence and young adulthood in Barth syndrome: Data from cross-sectional and longitudinal studies. *PLoS One.* 13 (5): e0197776.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 324 (6): 603–605.
- Centers for disease control and prevention (CDC). (2021). Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-assessment-testing.html>.
- Dayton JD, Ford K, Carroll SJ, Flynn PA, Kourtidou S, Holzer RJ. (2021). The deconditioning effect of the COVID-19 pandemic on unaffected healthy children. *Pediatric cardiology.* 42 (3): 554–559.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. (2021). Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *International journal of environmental research and public health.* 18 (5): 2621.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine.* 92: 55–70.
- Ferreira EVM, Oliveira RK. (2021). Mechanisms of exercise intolerance after COVID-19: new perspectives beyond physical deconditioning. *Jornal Brasileiro de Pneumologia:* 47.
- Green S, Askew C. (2018). VO_2 peak is an acceptable estimate of cardiorespiratory fitness but not VO_2 max. *Journal of Applied Physiology.*
- Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, Husain L. (2020). Management of post-acute covid-19 in primary care. *Bmj:* 370.
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. (2020). Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clinical Infectious Diseases.* 71 (15): 870–874.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herberich S, Pöhlmann S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 181 (2): 271–280.
- Hyshchak TV. (2015). Stan toleranciji sertsjevo-sudynnoi systemy do fizychnoho navantazhennia ta kharakterystyka miokardialnykh rezerviv za rezultatamy velerhometrychnoi proby v ditei z pervynnoiu arterialnoi hipertenzieiu. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 1: 22–25. [Гищак ТВ. (2015). Стан толерантності серцево-судинної системи до фізичного навантаження та характеристика міокардальних резервів за результатами велоергометричної проби в дітей з первинною артеріальною гіпертензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 22–25]. doi: 10.11603/24116-4944.2015.1.4660.
- Jankowski M, Niedzielska A, Brzezinski M, Drabik J. (2015). Cardiorespiratory fitness in children: a simple screening test for population studies. *Pediatric cardiology.* 36 (1): 27–32.
- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Hsueh PR. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 53 (3): 404–412.
- Lambert H, Gupte J, Fletcher H, Hammond L, Lowe N, Pelling M, Shanks K. (2020). COVID-19 as a global challenge: towards an inclusive and sustainable future. *The Lancet Planetary Health.* 4 (8): e312–e314.
- Li Z, Huang Y, Guo X. (2020). The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Science China. Life Sciences.* 63 (5): 771.
- Ludvigsson JF. (2021). Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term

- effects to adults after clinical COVID-19. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway) : 1992. 110 (3): 914–921.
25. Maly VP, Asoyan IM, Sai IV, Andrusovych IV. (2020). Patohenez koronavirusnoi infektsii COVID-19. *Infektsiini khvoroby*. 3: 73–83. [Малий ВП, Асоян ІМ, Сай ІВ, Андрусович ІВ. (2020). Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*: 3: 73–83].
 26. Marshall M. (2020). The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 585 (7825): 339–342.
 27. Marushko Y, Hyschak T, Marushko T, Onufriev O, Zlobynets A, Khomych O, Moskovenko O. (2020). Health-related quality of life in pediatric patients with high-normal blood pressure and primary arterial hypertension. *Family Medicine & Primary Care Review*. 22 (4): 291–296.
 28. Marushko YuV, Kostynskaia NH, Hyschak TV. (2021). Tol'erantnist do fizychnoho navantazhennia pry arterialnii hipertenzii v ditei shkilnoho viku zalezno vid masy tila. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 23 (4): 509–515. [Марушко ЮВ, Костинская НГ, Гишак ТВ. (2021). Толерантність до фізичного навантаження при артеріальній гіпертензії в дітей шкільного віку залежно від маси тіла. *Запорожський медичинський журнал*. 23(4): 509–515].
 29. Marushko YV, Hyschak TV, Zlobynets AS, Boiko NS. (2016). Rezultaty velerhometrychnoi probe u ditei z pervynnoiu arterialnoiu hipertenzieiu na foni kompleksnoho likuvannia iz zastosuvanniam Mahne-B6. *Vrachebnoe delo*. 5–6 (1139): 137–145. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Злобинець АС, Бойко НС. (2016). Результати велоергометричної проби у дітей з первинною артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування із застосуванням Магне-В6. *Врачебное дело*. 5–6(1139): 137–145].
 30. Marushko YV, Hyschak TV. (2014). Diagnostic and correction problem of reduced exercise tolerance in school age children. *Sovremennaya pedyatriya*. 7(63): 34–40. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2014). Проблема діагностики і корекції зниженої толерантності до фізичного навантаження у дітей шкільного віку. *Современная педиатрия*. 7(63): 34–40]. doi 10.15574/SP.2014.63.34
 31. Marushko YV, Hyschak TV. (2014). Systemni mekhanizmy adaptatsii. *Stres u ditei*. Monohrafiia. Kyiv: 138. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2014). Системні механізми адаптації. *Стрес у дітей*. Монографія. Київ: 138].
 32. Marushko YV, Hyschak TV. (2017). Osoblyvosti funktsionalnykh rezerviv sertsevo-sudynnoi systemy za rezultatamy velerhometrii u ditei z pervynnoiu arterialnoiu hipertenzieiu i defitsytom mahniui ta vyjavlenykh porushen. *Sovremennaia pedyatriya*. 1 (81): 92–98. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2017). Особенности функциональных резервов сердечно-сосудистой системы по результатам велоэргометрии у детей с первичной артериальной гипертензией и дефицитом магния и коррекция выявленных нарушений. *Современная педиатрия*. 1 (81): 92–98]. doi 10.15574/SP.2017.81.92.
 33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). (2022). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>.
 34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2020). COVID-19 guideline scope: management of the long-term effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/documents/final-scope>.
 35. Pennington C, Kinesiology MS. (2015). The exercise effect on the anaerobic threshold in response to graded exercise. *International Journal of Health Sciences*. 3 (1): 225–234.
 36. Price S, Wiecha S, Ciešliński I, Sliž D, Kasiak PS, Lach J, Mamcarz A. (2022). Differences between treadmill and cycle ergometer cardiopulmonary exercise testing results in triathletes and their association with body composition and body mass index. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 19 (6): 3557.
 37. Raghuvver G, Hartz J, Lubans DR, Takken T, Wiltz JL, Mietus-Snyder M, American Heart Association Young Hearts Athero, Hypertension and Obesity in the Young Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. (2020). Cardiorespiratory fitness in youth: an important marker of health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 142 (7): e101-e118.
 38. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Baccelli A, Pitari F, Brambilla E, Centanni S. (2021). Severity does not impact on exercise capacity in COVID-19 survivors. *Respiratory Medicine*. 187: 106–577.
 39. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, Centanni S. (2021). Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *European Respiratory Journal*. 58: 2.
 40. Rubin R. (2020). As Their Numbers Grow, COVID-19 «Long Haulers» Stump Experts. *JAMA*. 324 (14): 1381–1383.
 41. Rusdiana A. (2020). Analysis differences of Vo2max between direct and indirect measurement in badminton, cycling and rowing. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 9 (3): 162–170.
 42. Santtila M, Häkkinen K, Pihlainen K, Kyröläinen H. (2013). Comparison between direct and predicted maximal oxygen uptake measurement during cycling. *Military medicine*. 178 (2): 234–238.
 43. Sanyaolu A, Marinkovic A, Prakash S, Zhao A, Balendra V, Haider N, Okorie C. (2022). Post-acute Sequelae in COVID-19 Survivors: an Overview. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 4 (1): 1–12.
 44. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, Waxman AB. (2022). Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 161 (1): 54–63.
 45. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. (2021). Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung*. 199 (2): 113–119.
 46. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, IVY Network Investigators. (2020). Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network-United States, March-June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 69 (30): 993.
 47. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Moch H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 395 (10234): 1417–1418.
 48. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. (2021). How common is long COVID in children and adolescents? *The Pediatric infectious disease journal*. 40 (12): e482.

Відомості про авторів:

Гишак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. 01601. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. 01601. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Дмитришин Ольга Андріївна — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

Костинська Наталія Георгіївна — PhD-аспірант каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-1922-3381>.

Дмитришин Богдана Ярославівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. 01601. <https://orcid.org/0000-0002-2360-6609>.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2022 р., прийнята до друку 19.09.2022 р.