

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДМИТРИШИН ОЛЬГА АНДРІЇВНА

УДК 612.766.1-053.5:[616.98:578.834COVID-19]-036.8-06

ДИСЕРТАЦІЯ

СТАН ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ І ЯКІСТЬ
ЖИТТЯ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19, ТА
ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

22 «Охорона здоров'я»

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело

_____ О.А. Дмитришин

Науковий керівник – Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних
наук, професор.

Київ - 2024

АНОТАЦІЯ

Дмитришин О.А. Стан толерантності до фізичного навантаження і якість життя дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19, та підходи до корекції виявлених порушень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2024.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена проблемі віддалених і довгострокових наслідків COVID-19 у дітей, що можуть проявлятися порушеннями стану толерантності до фізичного навантаження (ТФН), якості життя (ЯЖ), розвитком пост-COVID-19, змінами магнієвого статусу та впливати на функціональний стан дихальної, серцево-судинної, нервової систем. Важливим медико-соціальним завданням сучасної педіатрії є вчасна діагностика вказаних змін та розробка відповідних лікувально-реабілітаційних заходів для покращення стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19.

Метою даної роботи є удосконалення діагностики та оптимізація лікувально-реабілітаційних заходів дітям шкільного віку, які перенесли COVID-19, на основі клініко-інструментальних та біохімічних показників, оцінки функціональних резервів серцево-судинної системи при фізичному навантаженні та рівня якості життя в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Завдання дослідження:

1. Надати клінічну характеристику стану здоров'я та оцінити результати проби Руф'є у дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби.

2. Визначити показники максимального споживання кисню та міокардіальні резерви організму дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 за результатами велоергометричної проби.

3. Дослідити показники якості життя дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

4. Оцінити рівень магнію в сироватці крові у дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби з урахуванням ступеню тяжкості COVID-19, стану толерантності до фізичного навантаження.

5. Розробити рекомендації щодо покращення толерантності до фізичного навантаження і якості життя дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19.

У дослідженні взяли участь 155 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них 120 дітей, які перенесли COVID-19 (основна група), та 35 практично здорових дітей, які на COVID-19 не хворіли (група контролю). Розподіл дітей основної групи відбувався з урахуванням тяжкості перенесеного COVID-19. Діти, які перехворіли на COVID-19 легкого ступеня, сформували I групу (n=49). II група включала дітей, які перенесли COVID-19 середнього ступеня тяжкості (супроводжувався пневмонією, $SpO_2 \geq 94\%$) (n=40), III група – діти, які перехворіли на COVID-19 з тяжким перебігом (пневмонія з ознаками дихальної недостатності (ДН), $SpO_2 < 94\%$) (n=31).

Дизайн даного дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Застосовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні (аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження, оцінка скарг та виявлення симптомів пост-COVID-19, проба Руф'є), інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), велоергометрія (ВЕМ)), анкетування (оцінка ЯЖ за анкетною PedsQL 4.0., оцінка наслідків перенесеного COVID-19 за допомогою опитувальника «Long-COVID Paediatric Survey», оцінка рівня втоми за шкалою втоми Чалдер), лабораторні

(загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та визначення рівня магнію в сироватці крові), статистичні (статистичні пакети MedStat, EZR).

Перший етап виконання дисертаційного дослідження передбачав аналіз стану здоров'я, оцінку результатів ВЕМ, показників ЯЖ та рівня магнію в сироватці крові у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 різного ступеня тяжкості та порівняння отриманих результатів з групою контролю.

Частота постковідного стану у дітей, які перенесли COVID-19, становила 38,3% (95% ДІ 29,8-47,3). Найчастіше (71,0% (95% ДІ 53,3-85,9)) пост-COVID-19 визначався у дітей з тяжким COVID-19 в анамнезі. Медіана (Me [QI; QIII]) тривалості симптомів пост-COVID-19 становила 5 [4; 7] місяців. Спостерігався позитивний сильний ранговий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості COVID-19 і тривалістю симптомів пост-COVID-19 ($r=0,726$, $p<0,001$). Найчастішими клінічними проявами пост-COVID-19 серед дітей з постковідним синдромом були тривожність (39,1%, 95% ДІ 25,3-53,9), підвищена втомлюваність (34,8%, 95% ДІ 21,5-49,4), порушення сну (32,6%, 95% ДІ 19,7-47,1), депресивні розлади (30,4%, 95% ДІ 17,8-44,8), порушення концентрації уваги (28,3%, 95% ДІ 16,0-42,4).

Аналіз результатів проби Руф'є у дітей основної групи в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 та порівняння з показниками до коронавірусної хвороби показав статистично достовірне погіршення середнього значення ($\bar{X}\pm SD$) індексу Руф'є внаслідок перенесеного COVID-19 ($7,7\pm 1,4$ у.о.- до COVID-19; $10,5\pm 1,3$ у.о. - після COVID-19, $p<0,001$). Також у дітей основної групи визначалися достовірно гірші значення медіани Me [QI; QIII] балів за шкалою втоми Чалдер (12 [10; 16]), в порівнянні з дітьми з групи контролю (7 [6; 8], $p<0,001$) та сильний позитивний ранговий кореляційний зв'язок між даними значеннями і ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 ($r=0,777$, $p<0,05$).

Дослідження рівня ТФН згідно з результатами ВЕМ у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 показало, що середнє значення ($\bar{X}\pm SD$) VO_2

$VO_{2\max}$ в основній групі становило $26,86 \pm 6,69$ мл/кг/хв, в групі контролю – $38,29 \pm 5,54$ мл/кг/хв ($p < 0,001$), що свідчить про негативний вплив перенесеного COVID-19 на рівень ТФН у дітей. Достовірно найнижчий рівень ТФН визначався у хлопців та дівчат III групи ($19,19 \pm 2,86$ мл/кг/хв і $18,98 \pm 2,37$ мл/кг/хв, відповідно). Результати хлопців у I та II групі були достовірно гірші ($31,79 \pm 4,85$ мл/кг/хв і $26,04 \pm 3,03$ мл/кг/хв, відповідно) в порівнянні з контрольною групою ($40,42 \pm 3,44$ мл/кг/хв, $p < 0,01$). У дівчат II та III груп ($25,59 \pm 3,56$ мл/кг/хв і $18,98 \pm 2,37$ мл/кг/хв, відповідно) значення $VO_{2\max}$ були нижчі, ніж в контрольній групі ($36,04 \pm 6,49$ мл/кг/хв), проте показники I групи ($33,71 \pm 4,73$ мл/кг/хв) достовірно не відрізнялись від групи контролю ($p = 0,47$). Таким чином, визначено, що COVID-19 впливає на рівень ТФН у хлопців незалежно від ступеню тяжкості перенесеної SARS-CoV-2 інфекції ($p < 0,01$). У дівчат коронавірусна хвороба залишала по собі наслідки у вигляді зниженої ТФН переважно у випадку наявності пневмонії в анамнезі, тобто після перенесеного COVID-19 середнього ступеня і з тяжким перебігом.

Аналіз показників гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження та міокардіальних резервів у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 показав, що найгірші значення спостерігалися у II та III групі, тобто у дітей з пневмонією в анамнезі, з достовірно значимою відмінністю від групи контролю ($p < 0,01$).

У дітей, які мали пост-COVID-19, визначався статистично достовірно нижчий рівень ТФН, ніж у дітей без постковідного синдрому ($21,87 \pm 5,263$ мл/кг/хв проти $29,96 \pm 5,513$ мл/кг/хв ($p < 0,001$), що підтверджується негативним, ранговим, кореляційним зв'язком середньої сили ($r = -0,562$, $p < 0,001$).

Аналіз показників ЯЖ дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 виявив статистично достовірно нижчий рівень ЯЖ дітей, які перенесли COVID-19, порівняно з практично здоровими дітьми ($72,61 \pm 6,69$ проти $86,55 \pm 5,1$, $p < 0,001$). У дітей, які мали пост-COVID-19, визначався статистично достовірно

нижчий рівень ЯЖ ($70,71 \pm 7,329$), ніж у дітей без постковідного синдрому ($73,78 \pm 6,014$), $p=0,014$.

Найнижчий рівень ЯЖ визначався у дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом з достовірним зниженням загального балу за шкалою PedsQL 4.0. ($65,68 \pm 5,46$) в порівнянні з групою дітей, які перенесли COVID-19 з легким перебігом, середнім ступенем тяжкості та групою здорових дітей ($p < 0,01$). Діти, які перехворіли на COVID-19 середнього ступеня тяжкості, тобто з пневмонією без ознак ДН, мали нижчі показники загального балу за шкалою PedsQL 4.0. ($73,14 \pm 5,40$), ніж у групі контролю ($p < 0,05$), що також статистично достовірно відрізнялися від значень I, III групи ($p < 0,05$). Найвищі показники ЯЖ серед дітей, які перенесли COVID-19, спостерігалися у I групі (загальний бал за шкалою PedsQL 4.0. - $76,55 \pm 4,64$), що були достовірно вищі в порівнянні з результатами дітей III групи, та достовірно нижчі, ніж у групі контролю ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз взаємозв'язку між ступенем тяжкості COVID-19 та ЯЖ (загальним балом за шкалою PedsQL 4.0.) показав достовірний, негативний, ранговий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,615$, $p < 0,001$), що відображає погіршення рівня ЯЖ при збільшенні ступеня тяжкості коронавірусної хвороби.

Також, результати дослідження показали, що COVID-19 з легким перебігом та середнім ступенем тяжкості чинить вплив на психосоціальну компоненту ЯЖ в більшій мірі, ніж на фізичну її складову, що підтверджувалося достовірно нижчим значенням підсумкової оцінки психосоціального здоров'я в порівнянні з оцінкою стану фізичного здоров'я у дітей I та II груп ($p < 0,002$). У групі дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом, що супроводжувався пневмонією з ознаками ДН, такої різниці встановлено не було, що свідчить про негативний вплив COVID-19 з тяжким перебігом на всі компоненти ЯЖ дітей.

Оцінка магнієвого статусу дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 показала, що дефіцит магнію визначався у 95 дітей (79,2%, 95% ДІ 71,4%-86,0%) основної групи, та у 35 дітей групи контролю (34,3%, 95% ДІ 19,2%-51,2%), $p < 0,001$. Медіана (Me [QI-QIII]) рівня магнію в сироватці крові у дітей, які перенесли COVID-19, становила 0,82 ммоль/л [0,77-0,85], і була статистично вірогідно нижчою, ніж у групі контролю – 0,87 ммоль/л [0,85-0,9], $p < 0,001$.

Найнижчий рівень медіани рівня магнію в сироватці крові визначався у дітей III групи (0,75 ммоль/л [0,72-0,82]), спостерігалась тенденція до зростання показників в групі II (0,81 ммоль/л [0,78-0,84]), а в I групі - відмічено найвище значення серед дітей, які перенесли COVID-19 (0,85 ммоль/л [0,82-0,86]), ($p < 0,01$). Також встановлено негативний, слабкий кореляційний зв'язок між рівнем магнію та ступенем тяжкості COVID-19 ($r = -0,464$, $p < 0,001$).

У дітей з пост-COVID-19 визначався статистично достовірний нижчий рівень магнію (0,795 ммоль/л [0,72-0,84]) порівняно з дітьми без постковідного синдрому (0,84 ммоль/л [0,79-0,85], $p = 0,005$). Медіана рівня магнію у дітей з низьким рівнем ТФН, становила 0,8 ммоль/л [0,74;0,84] і була нижчою, ніж у дітей з задовільним станом ТФН (0,85 ммоль/л [0,82;0,86], $p < 0,001$), що свідчить про вплив магнію на показники $VO_{2 \max}$ та стан ТФН у дітей, які перенесли COVID-19, і підтверджується позитивним, слабким ранговим кореляційним зв'язком між даними значеннями ($r = 0,437$, $p < 0,001$).

Другий етап дослідження передбачав вивчення ефективності лікувально-реабілітаційних заходів (модифікації способу життя, фізичної активності та призначення магній-калієвого комплексу при лабораторно підтвердженому дефіциті магнію) в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19, а саме вплив на динаміку клінічних проявів пост-COVID-19, результати за шкалою втоми Чалдер, проби Руф'є, показники $VO_{2 \max}$, загального балу за шкалою PedsQL 4.0., рівень магнію в сироватці крові. До цього етапу дослідження увійшло 35 дітей: I/л група – 22 дитини з низьким рівнем ТФН та

зниженим рівнем магнію в сироватці крові (серед них 12 дітей з клінічними проявами пост-COVID-19); II/л група - 13 дітей з низьким рівнем ТФН та нормальним рівнем магнію в сироватці крові (серед них 5 дітей з клінічними проявами пост-COVID-19). Спостереження за дітьми тривало 60 днів (2 місяці).

Аналіз динаміки клінічних проявів постковідного стану показав, що на 30 день спостереження жодна дитина не відмічала симптоми пост-COVID-19. Визначався позитивний вплив призначених лікувально-реабілітаційних заходів на зміни відчуття втомлюваності, сонливості у дітей в лікувальних групах, що підтверджувалося статистично достовірним зниженням кількості балів за шкалою втоми Чалдер на 60-й день лікування порівняно з результатами при первинному анкетуванні ($p < 0,001$).

Також, відмічалась позитивна динаміка рівня ТФН у дітей в обох лікувальних групах. Зокрема, медіана (Me, [QI; QIII]) значень індексу Руф'є у дітей I/л групи до лікування становила 11 [10,2; 11,5] у.о., на 60-й день лікування - 9,65 [9,5; 10,5] у.о., ($p < 0,001$). Результати у II/л групі до лікування - 11 [10; 11,3] у.о., через 2 місяці виконання лікувально-реабілітаційних заходів - 10 [9,5; 10,2] у.о., ($p < 0,001$). Встановлено статистично достовірне покращення середнього значення $VO_2 \text{ max}$ у дітей I/л та II/л групи на 60-й день лікування ($27,14 \pm 4,89$ мл/кг/хв і $26,54 \pm 6,52$ мл/кг/хв, відповідно), порівняно з результатами при первинному обстеженні ($24,43 \pm 4,15$ мл/кг/хв і $23,88 \pm 5,05$ мл/кг/хв, відповідно), $p < 0,001$.

Призначені методи корекції дітям, які перенесли COVID-19, також мали позитивний вплив на рівень ЯЖ, що підтверджувалося статистично достовірним покращенням загального балу за анкету PedsQL 4.0. у дітей I/л та II/л груп через 2 місяці виконання лікувально-реабілітаційних заходів ($p < 0,001$).

Відмічалось достовірне покращення медіани (Me, [QI; QIII]) рівня магнію в дітей I/л групи через 2 місяці спостереження (0,83 ммоль/л [0,81; 0,86]), в порівнянні з результатами до лікування (0,79 ммоль/л [0,75; 0,81]), $p < 0,001$.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження стану здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 з оцінкою функціонального стану серцево-судинної системи за результатами велоергометрії за протоколом PWC 170 з аналізом максимального споживання кисню ($VO_2 \text{ max}$), показників гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження та міокардіальних резервів, рівня якості життя та магнієвого статусу. Визначений негативний вплив COVID-19 на стан серцево-судинної системи, адаптаційні можливості організму, а також рівень якості життя дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Доповнено наукові дані щодо змін рівня толерантності до фізичного навантаження, якості життя дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 та особливостей розвитку клінічних проявів пост-COVID-19 залежно від ступеня тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби.

Вперше доведено, що перенесений COVID-19 легкого і середнього ступеня тяжкості негативно впливає на психосоціальну складову якості життя дітей статистично достовірно в більшій мірі, ніж на її фізичну оцінку. Встановлено, що вплив коронавірусної хвороби з тяжким перебігом характеризується значним погіршенням показників як психосоціальної, так і фізичної компоненти якості життя дітей, що вивчалось в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Отримані нові дані щодо рівня магнію в сироватці крові дітей, які перенесли коронавірусну хворобу, що визначався в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, та його зв'язок зі ступенем тяжкості коронавірусної хвороби, пост-COVID-19, станом толерантності до фізичного навантаження, рівнем якості життя.

Вдосконалено підходи до лікувально-реабілітаційних заходів дітям, які перенесли COVID-19. Вперше доведено ефективність застосування магній-

калієвого комплексу у відновленні стану здоров'я, корекції клінічних проявів пост-COVID-19, покращення рівня толерантності до фізичного навантаження (зростання середнього значення $VO_2 \text{ max}$ на $2,69 \pm 1,02$ мл/кг/хв) і якості життя дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Практична значимість отриманих результатів.

Розроблені рекомендації щодо комплексного обстеження та вивчення стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19 із застосуванням клініко-інструментальних (визначення постковідних проявів, проведення функціональних проб з фізичним навантаженням, велоергометрії), лабораторних (визначення рівня магнію в сироватці крові) методів дослідження, а також визначення рівня якості життя за анкетною PedsQL 4.0., з метою розробки персоналізованої стратегії лікувально-реабілітаційних заходів.

Запропоновано та впроваджено в практику охорони здоров'я лікувально-реабілітаційні заходи дітям, які перенесли COVID-19, що включають модифікацію способу життя, фізичну активність та призначення магній-калієвого комплексу (при наявності відповідних показань) з метою корекції виявлених порушень стану здоров'я, клінічних проявів пост-COVID-19, покращення показників толерантності до фізичного навантаження і рівня якості життя.

Висновки

У дисертації наведено вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, яке полягає у виявленні наслідків перенесеного COVID-19 та обтяжливого впливу коронавірусної хвороби на стан толерантності до фізичного навантаження, рівень якості життя, магнієвий статус дітей, які перехворіли на COVID-19, та в обґрунтованому виборі методів корекції виявлених порушень, що полягають у модифікації способу життя, фізичній активності, призначення за показами магній-калієвого комплексу.

1. Доведено, що коронавірусна хвороба негативно впливає на стан здоров'я дітей і в періоді більше 12 тижнів після COVID-19. У дітей, які перенесли COVID-19, відмічалися статистично достовірно гірші показники за шкалою втоми Чалдер (Me [QI-QIII] = 12 [10; 16]), ніж у здорових дітей (Me [QI-QIII] = 7 [6; 8]), $p < 0,001$. Визначено статистично достовірну динаміку погіршення результатів проби Руф'є у дітей після COVID-19 ($10,5 \pm 1,3$ у.о.) в порівнянні з показниками до захворювання на COVID-19 ($7,7 \pm 1,4$ у.о.), $p < 0,001$.

2. Встановлено, що 38,3% (95% ДІ 29,8-47,3) дітей, які перенесли коронавірусну інфекцію, мали клінічні прояви пост-COVID-19. Серед клінічних проявів постковідного стану найчастіше реєструвалися тривожність (у 39,1%, 95% ДІ 25,3-53,9), підвищена втомлюваність (у 34,8%, 95% ДІ 21,5-49,4), порушення сну (у 32,6%, 95% ДІ 19,7-47,1), депресивні розлади (у 30,4%, 95% ДІ 17,8-44,8), порушення концентрації уваги (у 28,3%, 95% ДІ 16,0-42,4). Виявлено, що ризик розвитку пост-COVID-19 залежить від ступеню тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби. Постковідний стан виявлявся у 71% дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом, що достовірно вище в порівнянні з дітьми, які перенесли COVID-19 з легким перебігом та середнього ступеня тяжкості ($p < 0,001$).

3. Доведено, що у дітей, які хворіли на COVID-19, відмічалися статистично достовірно нижчі показники максимального споживання кисню ($VO_{2 \max}$) в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, в порівнянні з дітьми, які на COVID-19 не хворіли ($26,86 \pm 6,69$ мл/кг/хв проти $38,29 \pm 5,54$ мл/кг/хв, $p < 0,001$). Низький рівень ТФН визначався у 65,0% дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 (95% ДІ 56,2-73,3) та тільки у 2,9% практично здорових дітей (95% ДІ 0,0-11,2), $p < 0,001$. Встановлено, що рівень змін ТФН залежав від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19. Зокрема, найнижчі статистично достовірні ($p < 0,05$) значення $VO_{2 \max}$, серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження,

міокардіальних резервів спостерігалися у дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом. У дітей, які мали пост-COVID-19, визначався достовірно нижчий рівень ТФН ($21,87 \pm 5,26$ мл/кг/хв), ніж у дітей без постковідного синдрому ($29,96 \pm 5,51$ мл/кг/хв), $p < 0,001$.

4. Показано, що у дітей, які хворіли на COVID-19, відмічалися достовірно гірші показники ЯЖ в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, в порівнянні з дітьми, які не мали коронавірусної хвороби. Так, у дітей, які перенесли COVID-19, середнє значення балів підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я становило $76,64 \pm 8,62$; оцінки психосоціального здоров'я - $68,57 \pm 7,67$; загального балу за шкалою PedsQL 4.0 - $72,61 \pm 6,69$, що достовірно нижче, ніж у дітей, які на COVID-19 не хворіли ($p < 0,001$). Встановлено, що у дітей, які мали пост-COVID-19, визначався статистично достовірно нижчий рівень ЯЖ, ніж у дітей без постковідного синдрому (загальний бал за шкалою PedsQL 4.0. $70,71 \pm 7,33$ проти $73,78 \pm 6,01$, $p = 0,014$).

5. Отримано нові дані, щодо магнієвого статусу дітей, які перенесли COVID-19, що визначався в періоді більше 12 тижнів після COVID-19. Встановлено, що частота гіпомагніємії серед дітей, які хворіли на коронавірусну хворобу, була в 2,3 рази більшою, ніж серед дітей, які на COVID-19 не хворіли (79,2%, (95% ДІ 71,4%-86,0%) проти 34,3%, (95% ДІ 19,2%-51,2%), $p < 0,001$). Медіана рівня магнію в сироватці крові у дітей, які перенесли COVID-19, була статистично достовірно нижчою, ніж у групі практично здорових дітей ($p < 0,001$). У обстежених, які мали пост-COVID-19, визначався статистично достовірно нижчий рівень магнію в сироватці крові ($0,79$ ммоль/л [$0,72-0,84$]), ніж у дітей без постковідного синдрому ($0,84$ ммоль/л [$0,79-0,85$]), $p < 0,001$.

6. Застосування диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів, що включають модифікацію способу життя, фізичну активність та призначення магній-калієвого комплексу за показаннями, призводило до позитивної динаміки змін клінічних проявів пост-COVID-19, статистично достовірного покращення

самопочуття за шкалою втоми Чалдер ($p < 0,001$), стану ТФН за результатами проби Руф'є ($p < 0,001$) та значеннями $VO_2 \text{ max}$ ($p < 0,001$), рівня ЯЖ за анкетною PedsQL 4.0. ($p < 0,001$).

Ключові слова: діти, коронавірусна хвороба, COVID-19, SARS-CoV-2, постковідний синдром, ступінь тяжкості, пневмонія, стан серцево-судинної системи, лабораторно-інструментальна діагностика, велоергометрія, толерантність до фізичного навантаження, міокардіальні резерви, якість життя, лікування, магній.

ABSTRACT

Dmytryshyn O.A. Condition of tolerance to physical activity and quality of life in school-age children who have had COVID-19 and approaches to correction of defined impairments. – The qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

The thesis is submitted as a qualification paper for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 «Health care», specialty 228 «Pediatrics». - O.O. Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

Lay Summary of Thesis

The dissertation is devoted to the problem of long-term consequences of COVID-19 in children, which can be manifested by impaired tolerance to physical activity (TPA), quality of life (QoL), post-COVID-19 development, changes in magnesium status, and affect the functional state of the respiratory, cardiovascular, and nervous systems. An important medical and social task of modern pediatrics is the timely diagnosis of these changes and the development of appropriate treatment and rehabilitation measures for health status improvement of children suffered from COVID-19.

The purpose of the research is to improve the diagnosis and optimize treatment and rehabilitation measures for school-age children who have had COVID-19, based on clinical, instrumental, and biochemical parameters, assessment of functional reserves of the cardiovascular system during exercise, and the level of quality of life in the period of more than 12 weeks after COVID-19.

The objectives of the research are as follows:

1. To provide a clinical characterization of the health status and evaluate the results of the Ruffier test in school-age children in the period of more than 12 weeks after coronavirus disease;

2. Determine the indicators of maximum oxygen consumption and myocardial reserves of school-age children in the period of more than 12 weeks after COVID-19 according to the results of the cycle ergometer test;

3. To study the quality of life of school-age children in the period of more than 12 weeks after COVID-19;

4. To evaluate the level of magnesium in the blood serum of school-age children in the period of more than 12 weeks after coronavirus disease, taking into account the severity of COVID-19, and the condition of tolerance to physical activity.

5. To develop recommendations for improving tolerance to physical activity and quality of life of school-age children after COVID-19.

A total of 155 children aged 6 to 18 years participated in the study. Among them were 120 children who had COVID-19 (the main group) and 35 practically healthy children who had not been ill with COVID-19 (the control group). The distribution of children in the intervention group was based on the severity of transferred COVID-19. Children with mild COVID-19 formed I group (n=49). II group included children who had moderate COVID-19 (accompanied by pneumonia, $SpO_2 \geq 94\%$) (n=40), and III group included children who had severe COVID-19 (pneumonia with signs of respiratory failure (RF), $SpO_2 < 94\%$) (n=31).

This research design was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Scientific Research Ethics of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

The following research methods were used: clinical (analysis of anamnesis data, objective examination, assessment of complaints and detection of post-COVID-19 symptoms, Ruffier test), instrumental (electrocardiography (ECG), cycle ergometer test (CET)), questionnaire (assessment of QoL using the PedsQL 4.0. questionnaire, assessment of the consequences of transferred COVID-19 using the «Long-COVID Paediatric Survey» questionnaire, assessment of fatigue level by the Chalder Fatigue

Scale), laboratory (complete blood count, biochemical blood count, and determination of serum magnesium level), statistical (MedStat, EZR statistical packages).

The first stage of the dissertation study involved analyzing the health status, assessing the results of CET, QoL indicators, and serum magnesium levels in children in periods more than 12 weeks after COVID-19 of varying severity, and comparing the results with the control group.

The incidence of post-COVID-19 in children after COVID-19 was 38.3% (95% CI 29.8-47.3). Most often (71.0% (95% CI 53.3-85.9)), post-COVID-19 was detected in children with a history of severe COVID-19. The median (Me [QI; QIII]) duration of post-COVID-19 symptoms was 5 [4; 7] months. There was a positive strong rank correlation between the severity of COVID-19 and the duration of post-COVID-19 symptoms ($r=0.726$, $p<0.001$). The most frequent clinical manifestations of post-COVID-19 among children with post-COVID-19 syndrome were anxiety (39.1%, 95% CI 25.3-53.9), fatigue (34.8%, 95% CI 21, 5-49.4), sleep disturbances (32.6%, 95% CI 19.7-47.1), depressive disorders (30.4%, 95% CI 17.8-44.8), impaired concentration (28.3%, 95% CI 16.0-42.4), and headache (21.7%, 95% CI 10.9-35.0).

Analysis of the Ruffier test results in children of the main group in the period of more than 12 weeks after COVID-19 and comparison with the indicators before coronavirus disease showed statistically significant deterioration in the mean value ($X\pm SD$) of the Ruffier index due to COVID-19 (7.7 ± 1.4 units - before COVID-19; 10.5 ± 1.3 units - after COVID-19, $p<0.001$). Also, children in the main group had significantly worse values of the median Me [QI; QIII] score by the Chalder Fatigue Scale (12 [10; 16]) compared to children in the control group (7 [6; 8], $p<0.001$) and a strong positive rank correlation between these values and the severity of COVID-19 ($r=0.777$, $p<0.05$).

The study of the level of TPA according to the results of CET in children for more than 12 weeks after COVID-19 showed that the mean value ($X\pm SD$) of $VO_{2\max}$ in the main group was 26.86 ± 6.69 ml/kg/min, in the control group - 38.29 ± 5.54

ml/kg/min ($p < 0.001$), which indicates a negative effect of COVID-19 on the condition of TPA in children. Significantly lower levels of TPA were determined in boys and girls of the III group (19.19 ± 2.86 ml/kg/min and 18.98 ± 2.37 ml/kg/min, respectively). The results of boys in groups I and II were significantly worse (31.79 ± 4.85 ml/kg/min and 26.04 ± 3.03 ml/kg/min, respectively) compared to the control group (40.42 ± 3.44 ml/kg/min, $p < 0.01$). $VO_2 \text{ max}$ values were lower in girls of groups II and III (25.59 ± 3.56 ml/kg/min and 18.98 ± 2.37 ml/kg/min, respectively) than in the control group (36.04 ± 6.49 ml/kg/min), but the indicators of I group (33.71 ± 4.73 ml/kg/min) did not differ significantly from the control group ($p = 0.47$). Thus, it was determined that COVID-19 affects the level of TPA in boys regardless of the severity of SARS-CoV-2 infection ($p < 0.01$). In girls, coronavirus disease left consequences in the form of reduced TPA mainly in the presence of pneumonia in the anamnesis, that is, after moderate and severe COVID-19.

Analysis of hemodynamic support of physical exertion and myocardial reserve parameters in children in the period of more than 12 weeks after COVID-19 showed that the worst values were observed in groups II and III, i.e. in children with a history of pneumonia, with a significant difference from the control group ($p < 0.01$).

A statistically significantly lower level of TPA was determined in children with post-COVID-19 than in children without post-COVID-19 syndrome (21.87 ± 5.263 ml/kg/min vs. 29.96 ± 5.513 ml/kg/min ($p < 0.001$), which is confirmed by a negative, ranked, correlation of medium strength ($r = -0.562$, $p < 0.001$).

The analysis of QoL indicators in children in the period of more than 12 weeks after COVID-19 revealed a statistically significantly lower level of QoL in children with COVID-19 compared to practically healthy children (72.61 ± 6.69 vs. 86.55 ± 5.1 , $p < 0.001$). Children with post-COVID-19 had a statistically significantly lower level of QoL (70.71 ± 7.329) than children without post-COVID-19 syndrome (73.78 ± 6.014), $p = 0.014$).

The lowest level of QoL was determined in children who had severe COVID-19 with a significant decrease of the total PedsQL 4.0. scale score (65.68 ± 5.46) compared to the group of children who had mild, moderate COVID-19, and healthy children ($p < 0.01$). Children with moderate COVID-19, i.e. with pneumonia without signs of RF, had lower total PedsQL 4.0. scale scores (73.14 ± 5.40) than the control group ($p < 0.05$), which also statistically significantly differed from the values of groups I and III ($p < 0.05$). The highest QoL among children with COVID-19 was observed in the I group (total PedsQL 4.0. scale score - 76.55 ± 4.64), which was significantly higher compared to the results of children in group III, and significantly lower than in the control group ($p < 0.05$).

Correlation analysis of the relationship between the severity of COVID-19 and QoL (total PedsQL 4.0. scale score) showed a significant, negative, rank correlation of medium strength ($r = -0.615$, $p < 0.001$), which reflects a deterioration of QoL with increasing severity of coronavirus disease.

Also, the results of the study showed that mild and moderate severity COVID-19 affects the psychosocial component of QoL to a greater extent than its physical component, which was confirmed by a significantly lower value of the Psychosocial Health Summary Score compared to the Physical Health Summary Score in children of groups I and II ($p < 0.002$). No such difference was found in the group of children who had severe COVID-19 accompanied by pneumonia with signs of RF, which indicates a negative impact of severe COVID-19 on all components of children's QoL.

Assessment of the magnesium status of children in the period of more than 12 weeks after COVID-19 showed that magnesium deficiency was detected in 95 children (79.2%, 95% CI 71.4%-86.0%) of the main group and 35 children of the control group (34.3%, 95% CI 19.2%-51.2%), $p < 0.001$. The median (Me [QI-QIII]) serum magnesium level in children with COVID-19 was 0.82 mmol/L [0.77-0.85],

and was significantly lower than in the control group - 0.87 mmol/L [0.85-0.9], $p < 0.001$.

The lowest median level of serum magnesium was recorded in children of the III group (0.75 mmol/L [0.72-0.82]), there was a tendency to increase in the II group (0.81 mmol/L [0.78-0.84]), and the highest value was noted in the I group among children who had COVID-19 (0.85 mmol/L [0.82-0.86]), ($p < 0.01$). A negative, weak correlation between magnesium levels and COVID-19 severity was also found ($r = -0.464$, $p < 0.001$).

Children with post-COVID-19 had statistically significant lower magnesium levels (0.795 mmol/L [0.72-0.84]) compared to children without post-COVID-19 syndrome (0.84 mmol/L [0.79-0.85], $p = 0.005$). The median magnesium level in children with low TPA was lower and amounted to 0.8 mmol/L [0.74; 0.84] than in children with satisfactory TPA (0.85 mmol/L [0.82; 0.86], $p < 0.001$), which indicates the effect of magnesium on $VO_{2\max}$ and the state of TPA in children with COVID-19 and is confirmed by a positive, weak rank correlation between these values ($r = 0.437$, $p < 0.001$).

The second stage of the research involved the study of the effectiveness of lifestyle modification, physical activity, and appointment of a magnesium-potassium complex in case of laboratory-confirmed magnesium deficiency in correcting the health status of children who have had COVID-19, namely the impact on the dynamics of post-COVID-19 clinical manifestations, results of the Chalder Fatigue Scale, Ruffier test, $VO_{2\max}$, total PedsQL 4.0. scale score and serum magnesium level. This stage of the study included 35 children: I/t group - 22 children with low levels of TPA and low serum magnesium (including 12 children with clinical manifestations of post-COVID-19); II/t group - 13 children with low levels of TPA and normal serum magnesium (including 5 children with clinical manifestations of post-COVID-19). The children were followed for 60 days (2 months).

The analysis of the post-COVID-19 clinical manifestations dynamics showed that on day 30 of the observation, no one from I/t and II/t groups reported post-COVID-19 symptoms. The positive effect of the prescribed treatment and rehabilitation measures on changes in fatigue and drowsiness in children in the treatment groups was determined, which was confirmed by a significant decrease number of points on the Chalder Fatigue Scale on day 60 compared to the results of the initial questionnaire ($p < 0.001$).

Also, there was a positive dynamic of TPA levels in children of both treatment groups. In particular, the median (Me, [QI; QIII]) of the Ruffier index values in children of the I/t group before treatment was 11 [10.2; 11.5] units, on day 60 of treatment - 9.65 [9.5; 10.5] units ($p < 0.001$). The results in the II/t group before treatment were 11 [10; 11.3] units, in 2 months of treatment and rehabilitation measures - 10 [9.5; 10.2] units ($p < 0.001$). A statistically significant improvement in the mean value of $VO_{2 \max}$ in children of I/t and II/t groups on day 60 of treatment (27.14 ± 4.89 ml/kg/min and 26.54 ± 6.52 ml/kg/min, respectively) was found compared to the results at the initial examination (24.43 ± 4.15 ml/kg/min and 23.88 ± 5.05 ml/kg/min, respectively), $p < 0.001$.

The prescribed methods of correction for children with COVID-19 also had a positive effect on the level of QoL, which was determined by a statistically significant improvement in the total PedsQL 4.0. scale score in children of I/t and II/t groups, which was determined on day 60 of the treatment and rehabilitation measures implementation ($p < 0.001$).

There was a significant improvement in the median (Me, [QI; QIII]) level of magnesium in children of the I/t group after 2 months of observation (0.83 mmol/L [0.81; 0.86]), compared to the results before treatment (0.79 mmol/L [0.75, 0.81]), $p < 0.001$.

The Scientific Novelty of the Research

For the first time, a comprehensive clinical, instrumental, and laboratory examination of children's health status in the period of more than 12 weeks after COVID-19 was performed, with an assessment of the functional state of the cardiovascular system based on the results of the cycle ergometer test according to the protocol PWC 170 with an analysis of maximum oxygen consumption ($VO_2 \text{ max}$), indicators of physical activity hemodynamic support and myocardial reserves, quality of life and magnesium status. The negative impact of COVID-19 on the state of the cardiovascular system, the adaptive capacity of the body, as well as the level of quality of life of children in the period of more than 12 weeks after COVID-19 was determined.

The scientific data about changes in the tolerance to physical activity conditions, quality of life of children in the period of more than 12 weeks after COVID-19, and the peculiarities of the post-COVID-19 clinical manifestations development depending on the severity of the coronavirus disease have been supplemented.

For the first time, it was proved that mild and moderate COVID-19 negatively affects the psychosocial assessment of children's quality of life statistically significantly more than its physical assessment. It has been established that the impact of severe coronavirus disease is characterized by a significant deterioration in both the psychosocial and physical components of children's quality of life, which was studied in the period of more than 12 weeks after COVID-19.

New data were obtained about the level of magnesium in the blood serum of children with coronavirus disease, which was determined in the period of more than 12 weeks after COVID-19, and its relationship with the severity of coronavirus disease, post-COVID-19, the state of tolerance of physical activity, and quality of life.

Approaches to medical and rehabilitation measures for children with COVID-19 have been improved. For the first time, the effectiveness of the magnesium-potassium complex in restoring health, correcting clinical manifestations of post-

COVID-19, improving tolerance of physical activity (increasing the average $\text{VO}_2 \text{ max}$ by 2.69 ± 1.02 ml/kg/min) and quality of life of children in the period of more than 12 weeks after COVID-19 was proved.

The Practical Significance of the Research.

Recommendations have been developed for a comprehensive examination and study of the health status of children who have had COVID-19 using clinical and instrumental (determination of post-COVID-19, functional tests with physical activity, cycle ergometer test), laboratory (determination of magnesium levels in the blood serum) research methods, as well as determination of the level of quality of life using the PedsQL 4.0. questionnaire, in order to develop a personalized strategy for treatment and rehabilitation measures.

Therapeutic and rehabilitation measures for children with COVID-19, including lifestyle modification, physical activity, and the administration of magnesium-potassium complex (if indicated), have been proposed and implemented in healthcare practice to correct the identified health disorders, clinical manifestations of post-COVID-19, improve tolerance of physical activity and quality of life.

Conclusions.

The dissertation presents a solution to the urgent task of modern pediatrics, which is to identify the consequences of COVID-19 and the burdensome impact of coronavirus disease on the state of tolerance of physical activity, quality of life, magnesium status of children with COVID-19, and to make a reasonable choice of methods for correcting the identified disorders, which consist of lifestyle modification, physical activity, and prescription of magnesium-potassium complex according to indications.

1. It has been proven that coronavirus disease has a negative impact on children's health even in the period of more than 12 weeks after COVID-19. Children with COVID-19 had statistically significantly worse scores on the Chalder Fatigue Scale (Me [QI-QIII] = 12 [10; 16]) than healthy children (Me [QI-QIII] = 7 [6; 8]),

$p < 0.001$. A statistically significant deterioration in the results of the Ruffier test in children after COVID-19 (10.5 ± 1.3 units) was determined compared to the indicators before COVID-19 (7.7 ± 1.4 units), $p < 0.001$.

2. It was found that 38.3% (95% CI 29.8-47.3) of children with coronavirus infection had clinical manifestations of post-COVID-19. Among the clinical manifestations of the post-COVID-19 condition, the most commonly reported were anxiety (39.1%, 95% CI 25.3-53.9), fatigue (34.8%, 95% CI 21.5-49.4) sleep disturbance (32.6%, 95% CI 19.7-47.1), depressive disorders (30.4%, 95% CI 17.8-44.8), impaired concentration (28.3%, 95% CI 16.0-42.4). It was found that the risk of post-COVID-19 developing depends on the severity of the coronavirus disease. The post-COVID-19 condition was detected in 71% of children with severe COVID-19, which is significantly higher compared to children with mild and moderate COVID-19 ($p < 0.001$).

3. It was proved that children with COVID-19 had statistically significantly lower values of maximum oxygen consumption ($VO_{2 \max}$) in the period of more than 12 weeks after coronavirus disease compared to children who did not have COVID-19 (26.86 ± 6.69 ml/kg/min vs. 38.29 ± 5.54 ml/kg/min, $p < 0.001$). A low level of TPA was determined in 65.0% of children in the period of more than 12 weeks after COVID-19 (95% CI 56.2-73.3) and only in 2.9% of practically healthy children (95% CI 0.0-11.2), $p < 0.001$. It was found that the level of TPA changes depended on the severity of COVID-19. In particular, the lowest statistically significant ($p < 0.05$) values of $VO_{2 \max}$, cardiac and vascular components of physical activity hemodynamic support, and myocardial reserves were observed in children with severe COVID-19. In children who had post-COVID-19 a significantly lower level of TPA was determined (21.87 ± 5.26 ml/kg/min), than in children without post-COVID-19 syndrome (29.96 ± 5.51 ml/kg/min), $p < 0.001$.

4. It has been shown that children with COVID-19 had significantly worse QoL in the period of more than 12 weeks after COVID-19 compared to children who did

not have coronavirus disease. Thus, in children who had COVID-19, the mean physical health summary score was 76.64 ± 8.62 ; the psychosocial health summary score – was 68.57 ± 7.67 ; the total PedsQL 4.0. scale score - 72.61 ± 6.69 , and it was significantly lower than in children who did not have COVID-19 ($p < 0.001$). It was found that in children with post-COVID-19 QoL was statistically lower than in children without post-COVID syndrome (total score on the PedsQL 4.0. scale 70.71 ± 7.33 vs. 73.78 ± 6.01 , $p = 0.014$).

5. New data were obtained on the magnesium status of children with COVID-19, which was determined in the period of more than 12 weeks after COVID-19. It was found that the incidence of hypomagnesemia among children with coronavirus disease was 2.3 times higher than among children who did not have COVID-19 (79.2%, (95% CI 71.4%-86.0%) vs. 34.3%, (95% CI 19.2%-51.2%), $p < 0.001$). The median serum magnesium level in children with COVID-19 was statistically significantly lower than in the group of practically healthy children ($p < 0.001$). The subjects with post-COVID-19 had a statistically significantly lower serum magnesium level (0.79 mmol/L [0.72-0.84]) than children without post-COVID-19 syndrome (0.84 mmol/L [0.79-0.85]), $p < 0.001$.

6. The use of differentiated therapeutic and rehabilitation measures, including lifestyle modification, physical activity, and the administration of magnesium-potassium complex according to indications, led to positive dynamics of post-COVID-19 clinical manifestations changes, statistically significant improvement of well-being according to the Chalder fatigue scale ($p < 0.001$), the state of TPA according to the results of the Ruffier test ($p < 0.001$) and $VO_{2 \max}$ values ($p < 0.001$), the level of QoL according to the PedsQL 4.0. questionnaire ($p < 0.001$).

Keywords: *children, coronavirus disease, COVID-19, SARS-CoV-2, post-acute-COVID-19 syndrome, severity, pneumonia, cardiovascular system, laboratory and instrumental diagnostics, cycle ergometer test, tolerance to physical activity, myocardial reserves, quality of life, treatment, magnesium.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гищак ТВ, Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Костинська НГ, Дмитришин БЯ. Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2022;5(125):108-116. doi 10.15574/SP.2022.125.108.
2. Марушко Ю, Дмитришин О, Гищак Т, Іовіца Т, Бовкун О. Особливості методики проведення, діагностична цінність та світові рекомендації з оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей (огляд літератури, власні дослідження). Здоров'я дитини = Zdorov'e Rebenka. 2023;17(8):401–410. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>
3. Марушко ЮВ, Дмитришин ОА. Оцінка ефективності магній-калієвого комплексу в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;4(132):7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7.
4. Марушко ЮВ, Гищак ТВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БЯ, Мика МЮ. Роль магнію в організмі здорової людини в перебігу і реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19 (відомості літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5(133):90-96. doi 10.15574/SP.2023.133.90.
5. Dmytryshyn , O., & Marushko , Y. (2023). Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with the transmission of COVID-19. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 142(4), 112-120. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120)
6. Марушко ЮВ, Гищак ТВ, Дмитришин ОА. (2023). Стан толерантності до фізичного навантаження та характеристика міокардіальних резервів у дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 6(134): 91-97. doi 10.15574/SP.2023.134.91.

7. Марушко, Ю., & Дмитришин, О. (2023). Оцінка показників якості життя у дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості. Сімейна Медицина. Європейські практики, (4), 14–20. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.295431>.

8. Тарасенко О, Дмитришин О, Бовкун О, Марушко Ю. Вплив пандемії COVID-19 на стан тривожності у дітей та наслідки виявлених змін. В: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ», with Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference, Cambridge, December 9, 2022. Cambridge-Vinnitsia: P.C. Publishing House & European Scientific Platform, 2022. p. 225-228

9. Sodyl M, Dmytryshyn O. Exercise intolerance in children after COVID-19. В: Матеріали II Міжнародної студентської наукової конференції, м. Черкаси, 21 жовтня, 2022 рік / ГО «Молодіжна наукова ліга. Вінниця: Європейська наукова платформа; 2022. с. 296-297.

10. Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Чабанович ОВ, Бовкун ОА. Порушення толерантності до фізичного навантаження у дітей, які перенесли COVID-19. В: Кучин ЮЛ. редактор. Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди, м. Київ, 16 вересня 2022 року : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2022 р. Київ : Медінформ; 2022. с. 81-82.

11. Marushko Yu, Hyschak T, Dmytryshyn O, Yesipova S, Sodyl M. Characteristics of magnesium levels in the blood serum of children after an acute episode of COVID-19. В: Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів : матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю до 100-річчя кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця та всесвітнього дня безпеки пацієнтів, 2023 року (15.09.2023). Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023;140(3):10-11.

12. Марушко ЮВ, Содиль МВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БЯ, Бовкун ОА, Іовіца ТВ. Особливості клінічної картини пост-COVID-19 синдрому у дітей. В: Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів : матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю до 100-річчя кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця та всесвітнього дня безпеки пацієнтів, 2023 року (15.09.2023). Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023;140(3):69-70.

13. Marushko Yu, Dmytryshyn O, Sodyl M, Dmytryshyn B, Bovkun O. Characterization of changes in the results of the Ruffier test because of transferred COVID-19 in children. Grundlagen der modernen wissenschaftlichen Forschung der Sammlung wissenschaftlicher Arbeiten «ΛΟΓΟΣ» zu den Materialien der Vinternationalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz, Zürich, 27. Oktober, 2023. Zürich-Vinnytsia: BOLESWA Publishers & Europäische Wissenschaftsplattform, 2023. p.226-228

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	30
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я, ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19 (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	40
1.1. Основні аспекти патогенезу та клінічної картини наслідків інфекції SARS-CoV-2 у дітей.	40
1.2. Методи визначення толерантності до фізичного навантаження у дітей шкільного віку та її зміни у дітей після перенесеного COVID-19.....	48
1.3. Характеристика змін якості життя дітей, які перенесли COVID-19.....	54
1.4. Роль магнію в патогенезі гострого COVID-19 та пост-COVID-19 у дітей.	57
1.5. Підходи до корекції змін толерантності до фізичного навантаження, якості життя, магнієвого статусу у дітей, які перенесли COVID-19.....	61
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	68
2.1. Дизайн дослідження.	68
2.2. Клінічна характеристика хворих.	70
2.3. Методи дослідження.....	72
2.3.1. Клінічне обстеження.....	72
2.3.2. Визначення толерантності до фізичного навантаження та міокардіальних резервів.	74
2.3.3. Оцінка якості життя.	77
2.3.4. Лабораторні дослідження.....	78

	29
2.3.4.1. Загальноклінічні аналізи.....	78
2.3.4.2. Визначення рівня магнію в сироватці крові.....	79
2.3.5. Статистичний аналіз.....	79
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.....	82
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА СТАНУ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА МІОКАРДІАЛЬНИХ РЕЗЕРВІВ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.....	101
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.....	120
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА РІВНІВ МАГНІЮ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.....	135
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ В КОРЕКЦІЇ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.....	150
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	168
ВИСНОВКИ.....	186
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	189
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	190
ДОДАТКИ.....	215
Додаток А.....	215
Додаток Б.....	218
Додаток В.....	219
Додаток Г.....	220

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АПФ 2 – ангіотензинперетворюючий фермент 2;
АТ – артеріальний тиск;
ВЕМ – велоергометрія;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
ДН – дихальна недостатність;
ЕКГ – електрокардіографія;
ІЕВ – індекс енергетичних витрат;
ІР – індекс інотропного резерву;
ІМТ – індекс маси тіла;
ІР – інотропний резерв;
ІХР – індекс хронотропного резерву;
КВРМ - коефіцієнт витрачання резервів міокарда;
ПД – подвійний добуток;
САТ – систолічний артеріальний тиск;
СВ – серцевий викид;
СНІ – серцевий навантажувальний індекс;
ССС – серцево-судинна система;
ТФН – толерантність до фізичного навантаження;
УО – ударний об'єм;
ХР – хронотропний резерв;
ЧСС – частота серцевих скорочень;
ЯЖ – якість життя;
COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019;
PedsQL 4.0. – Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, version 4.0.;
SARS-CoV-2 – коронавірусна інфекція 2019.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Спалах COVID-19 характеризувався Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як «пандемія», яка тривала від 11 березня 2020 року до 5 травня 2023 року, коли її статус було скасовано. За цей час пандемія COVID-19 встигла стати надзвичайною ситуацією міжнародного значення у сфері охорони здоров'я [148]. Проблема коронавірусної хвороби полягала у її багатогранному впливі на різні сфери життя, браку інформації щодо особливостей її клінічного перебігу, лікування, можливих шляхів профілактики, а також наслідків перенесеного COVID-19 [55].

Незважаючи на ліквідацію статусу пандемії, підтвержені випадки COVID-19 продовжують реєструватися і в наші дані. За даними ВООЗ, станом на жовтень 2023 року кількість хворих на коронавірусну хворобу всього становила близько 772 млн., серед яких реєструвалося майже 7 млн. смертей [150]. За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України за період від початку пандемії і до середини жовтня 2023 року в Україні було зафіксовано 5 млн. підтверджених випадків COVID-19. Серед них на вікову категорію 0-17 років припадало 7% випадків, тобто близько 351 тис. дітей в Україні мали COVID-19 [28].

Важливою проблемою сучасної педіатрії є стан здоров'я дітей, які перехворіли на COVID-19, та віддалені наслідки перенесеної SARS-CoV-2 інфекції, що можуть бути довготривалими з наступним розвитком медичних і соціально-економічних проблем [102].

Персистенція клінічних проявів коронавірусної хвороби протягом тривалого часу є поширеним явищем серед когорти пацієнтів, які перенесли COVID-19 [94, 97].

Такий новий маловивчений феномен отримав назву постковідний стан (пост-COVID-19) і означає наявність симптомів COVID-19, які турбують пацієнта довше 12 тижнів та не менше 2 місяців [92, 149].

Згідно з даними огляду літератури, поширеність постковідного стану серед дітей дуже різна і варіюється від 0,4% [70] до 66,5% [132] у різних дослідженнях, з середнім значенням частоти - 25% [84].

Маловивченим і актуальним питанням сучасної педіатрії є не тільки явні клінічні прояви постковідного стану, що тривають довше 12 тижнів після COVID-19, але і так звані «приховані» наслідки перенесеного COVID-19 в цьому періоді, тобто зміни стану здоров'я, якості життя, які не супроводжуються клінічними симптомами і не можуть бути охарактеризовані як пост-COVID-19, але впливають на функціональний стан дихальної, серцево-судинної, нервової систем [46].

Відомо, що порушення адаптаційних можливостей організму та непереносимість фізичного навантаження – одні з наслідків коронавірусної хвороби [35]. Зокрема, результати дослідження, що вивчали наслідки COVID-19 у дітей, які перенесли пневмонію, викликану інфекцією SARS-CoV-2, показали, що через більше, ніж 3 місяці після одужання у 57,1% дітей визначали зниження рівня толерантності до фізичного навантаження [39].

Небезпека даного прояву полягає у серцево-судинних ускладненнях, що можуть розвиватися раптово, у відповідь на повсякденне фізичне навантаження [9]. Надмірна втома і порушення звичної фізичної активності можуть призводити до проблем навчання, спілкування з однолітками, розладів емоційної сфери здоров'я. Як наслідок - погіршення фізичної та психосоціальної оцінки якості життя і можливий розвиток різноманітних психосоматичних захворювань у подальшому [106].

На сьогодні актуальним питанням є оцінка толерантності до фізичного навантаження і визначення якості життя дітей, які перенесли COVID-19, саме у

віддаленому періоді, тобто через більш, ніж 12 тижнів після коронавірусної хвороби, в тому числі з урахуванням ступеню тяжкості перенесеного COVID-19. Наукових робіт, присвячених даній проблемі, практично немає [3].

Відомо, що певне значення в перебігу COVID-19 та в подальшому розвитку постковідних наслідків має стан макроелементного гомеостазу, зокрема рівня магнію в сироватці крові у дітей, які перенесли COVID-19 [68].

Дефіцит магнію може супроводжуватися симптомами, подібними до клінічних астенічних та інших проявів пост-COVID-19, таких як: тривога, безсоння, гіперемоційність, депресивні розлади, головний біль, запаморочення, м'язова слабкість та міалгія [52]. Також дефіцит магнію може бути асоційований з низьким рівнем толерантності до фізичного навантаження [16]. На сьогодні наукові дані, щодо вивчення рівня магнію у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 практично відсутні [110].

Вивчення рівня магнію в сироватці крові у дітей, які перенесли COVID-19 та аналіз його взаємозв'язку з іншими змінами стану здоров'я, виявленими в періоді більше 12 тижнів після гострого епізоду COVID-19, може стати одним із напрямків лікувально-реабілітаційних заходів дітям з коронавірусною хворобою в анамнезі, що на сьогодні є маловивченим [16].

Незважаючи на те, що пандемія COVID-19 офіційно завершилася, значна частина дитячого населення України, яка перехворіла на COVID-19, а також виявлення нових випадків захворювання серед дітей в наші дні зумовлює необхідність подальшого вивчення впливу коронавірусної хвороби на стан здоров'я дітей. Тому аналіз клінічної картини пост-COVID-19, стану толерантності до фізичного навантаження, магнієвого статусу і якості життя дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 з метою розробки та впровадження лікувально-реабілітаційних заходів, становить актуальність теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Характеристика стану здоров'я дітей, що перенесли КОВІД-19, та обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів» (№ державної реєстрації 0122U000486).

Мета дослідження: удосконалення діагностики та оптимізація лікувально-реабілітаційних заходів дітям шкільного віку, які перенесли COVID-19, на основі клініко-інструментальних та біохімічних показників, оцінки функціональних резервів серцево-судинної системи при фізичному навантаженні та рівня якості життя в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Завдання дослідження:

1. Надати клінічну характеристику стану здоров'я та оцінити результати проби Руф'є у дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби.
2. Визначити показники максимального споживання кисню та міокардіальні резерви організму дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 за результатами велоергометричної проби.
3. Дослідити показники якості життя дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.
4. Оцінити рівень магнію в сироватці крові у дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, з урахуванням ступеню тяжкості COVID-19, стану толерантності до фізичного навантаження.
5. Розробити рекомендації щодо покращення толерантності до фізичного навантаження і якості життя дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19.

Об'єкт дослідження – стан здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Предмет дослідження – клінічні особливості пост-COVID-19, стан серцево-судинної системи, толерантності до фізичного навантаження, результати проби Руф'є та велоергометрії, якість життя, рівень магнію в сироватці крові у дітей шкільного віку в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, підходи до корекції виявлених порушень, модифікація способу життя, фізичне навантаження, магній-калієвий комплекс.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні: аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження, оцінка скарг та виявлення симптомів постковідного стану, проба Руф'є;
2. Інструментальні: електрокардіографія (ЕКГ), велоергометрія за протоколом PWC 170;
3. Лабораторні: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та визначення рівня магнію в сироватці крові;
4. Анкетування: оцінка якості життя за анкетною PedsQL 4.0. та рівня втоми за шкалою втоми Чалдер; оцінка наслідків перенесеного COVID-19 за допомогою опитувальника «Long-COVID Paediatric Survey»;
6. Статистичні методи обробки інформації (статистичні пакети MedStat, EZR).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження стану здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 з оцінкою функціонального стану серцево-судинної системи за результатами велоергометрії за протоколом PWC 170 з аналізом максимального споживання кисню ($VO_2 \text{ max}$), показників гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження та міокардіальних резервів, рівня якості життя та магнієвого статусу. Визначений негативний вплив COVID-19 на стан серцево-судинної системи, адаптаційні можливості організму, а також рівень якості життя дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Доповнено наукові дані щодо змін рівня толерантності до фізичного навантаження, якості життя дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 та особливостей розвитку клінічних проявів пост-COVID-19 залежно від ступеня тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби.

Вперше доведено, що перенесений COVID-19 легкого і середнього ступеня тяжкості негативно впливає на психосоціальну складову якості життя дітей статистично достовірно в більшій мірі, ніж на її фізичну оцінку. Встановлено, що вплив коронавірусної хвороби з тяжким перебігом характеризується значним погіршенням показників як психосоціальної, так і фізичної компоненти якості життя дітей, що вивчалось в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Отримані нові дані щодо рівня магнію в сироватці крові дітей, які перенесли коронавірусну хворобу, що визначався в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, та його зв'язок зі ступенем тяжкості коронавірусної хвороби, пост-COVID-19, станом толерантності до фізичного навантаження, рівнем якості життя.

Вдосконалено підходи до лікувально-реабілітаційних заходів дітям, які перенесли COVID-19. Вперше доведено ефективність застосування магній-калієвого комплексу у відновленні стану здоров'я, корекції клінічних проявів пост-COVID-19, покращення рівня толерантності до фізичного навантаження (зростання середнього значення $VO_{2\text{ max}}$ на $2,69 \pm 1,02$ мл/кг/хв) і якості життя дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Практична значимість отриманих результатів.

Розроблені рекомендації щодо комплексного обстеження та вивчення стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19, із застосуванням клініко-інструментальних (визначення постковідних проявів, проведення функціональних проб з фізичним навантаженням, велоергометрії), лабораторних (визначення рівня магнію в сироватці крові) методів дослідження, а також

визначення рівня якості життя за анкетною PedsQL 4.0., з метою розробки персоналізованої стратегії лікувально-реабілітаційних заходів.

Запропоновано та впроваджено в практику охорони здоров'я лікувально-реабілітаційні заходи дітям, які перенесли COVID-19, що включають модифікацію способу життя, фізичну активність та призначення магній-калієвого комплексу (при наявності відповідних показань) з метою корекції виявлених порушень стану здоров'я, клінічних проявів пост-COVID-19, покращення показників толерантності до фізичного навантаження і рівня якості життя.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені у КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 міста Києва», КНП «Дитяча клінічна лікарня №3 міста Києва». Розробки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є особистою працею авторки. Дисертантка сумісно з науковим керівником обрали тему дисертаційного дослідження та склали план його виконання. Дисертантка самостійно здійснила інформаційно-аналітичний огляд літератури з обраної теми, визначила мету, завдання та дизайн дослідження. Дисертанткою самостійно проведено відбір пацієнтів до участі у дослідженні, сформовано клінічні групи, виконано весь обсяг клінічного обстеження, анкетування, спостереження за дітьми в лікувальних групах. Дисертантка оволоділа методикою велоергометричної проби за протоколом RWC 170, самостійно виконала первинну обробку результатів клінічних, лабораторних, інструментальних методів обстеження та результатів анкетування. Дисертанткою проведений аналіз і узагальнення результатів дослідження, статистична обробка отриманих даних, підготовлені наукові

публікації, написані та оформлені всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертанткою забезпечено впровадження розробок наукового дослідження у клінічну практику. За матеріалами дисертаційної роботи дисертанткою підготовлено виступи на конгресах та конференціях.

Робота виконувалась на кафедрі педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: д.мед.н., професор Марушко Ю.В.), клінічна база кафедри – КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 міста Києва».

Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах: XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 15-16 вересня 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвяченій пам'яті Академіка НАМН України Б.Я. Резніка (м. Одеса, 24-25 листопада 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м. Київ, 11-12 квітня 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (м. Київ, 27-28 квітня 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвяченій пам'яті Академіка НАМН України Б.Я. Резніка (м. Одеса, 27-29 квітня 2023 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 7 статей, в тому числі 5 статей в журналах, які належать до наукометричної бази Scopus, 2 статті у наукових фахових виданнях України, 6 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 220 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (156, з них: 31 кирилицею, 125 латиницею), 4 додатків. Роботу ілюстровано 33 таблицями і 38 рисунками, що займають 32 сторінки. Додатки займають 6 сторінок.

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я, ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19 (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Основні аспекти патогенезу та клінічної картини наслідків інфекції SARS-CoV-2 у дітей.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) – це гостре вірусне респіраторне захворювання, що викликається новим коронавірусом 2019 року (SARS-CoV-2) і характеризується лихоманкою, кашлем, підвищеною втомлюваністю, втратою чи зміною нюху/смаку, головним болем, болем у м'язах, суглобах та іншими проявами [1].

Відомо, що клінічна картина коронавірусної хвороби у дітей є подібною до дорослих, але характеризується менш вираженими симптомами та незначною кількістю ускладнень [7, 24].

Зокрема, згідно з даними мета-аналізу, що вивчав особливості перебігу COVID-19 у дітей, встановлено, що 20% дітей мали безсимптомну форму COVID-19, 33% – коронавірусну хворобу легкого ступеня тяжкості, 51% – середнього, 7% – тяжкого, 5% – критично тяжкого. Найпоширенішими клінічними проявами COVID-19 у дітей були підвищення температури тіла (51%) та кашель (41%). Також відмічалися такі прояви коронавірусної хвороби як: закладеність носа (17%), ринорея (14%), біль в горлі (16%), біль в м'язах, підвищена втомлюваність (12%), тахікардія (12%), тахіпное (9%), біль в грудній клітці (3%), діарея (8%), блювання (7%) [55].

Більшість авторів сходяться в твердженні, що COVID-19 є легкою хворобою для дітей, при цьому зазначаючи, що вплив перенесеного COVID-19 на стан фізичного, психоемоційного здоров'я та якість життя є важливими та маловивченими аспектами [69, 109, 155].

Відомо, що можливі три механізми завершення гострого епізоду COVID-19, а саме: повне видужання, розвиток гострих пост-інфекційних ускладнень, таких як мультисистемний запальний синдром (MIS-C), нейро-психіатричні захворювання та розвиток COVID-19 з тривалим перебігом [42].

В цілому за роки пандемії змінився акцент актуальних проблем коронавірусної хвороби з вивчення особливостей гострого епізоду COVID-19 та аналіз наслідків коронавірусної хвороби, зокрема постковідного стану. Актуальність даної проблеми є настільки значною, що дослідники у своїх роботах публікують заяви щодо початку епідемії пост-COVID-19, а таких пацієнтів називають “довгожителі з COVID-19” (long-haulers) [95, 123].

Згідно з рекомендацією National Institute for Health and Care Excellence (NICE) щодо класифікації COVID-19 залежно від тривалості симптомів, виділяють:

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 [53].

Також NICE рекомендує до використання термін «лонг-COVID-19» (long-COVID-19), що означає період персистенції ознак і симптомів коронавірусної хвороби, які тривають після гострого перебігу COVID-19, і включає як постійний симптоматичний COVID-19, так і пост-COVID-19 [53].

Загалом, діти з пост-COVID-19 можуть бути охарактеризовані як пацієнти які, очевидно, одужують після первинної інфекції, але мають помітну клінічну картину, що впливає на їх повернення до звичної діяльності [42].

Консенсусне визначення пост-COVID-19 у дітей та молоді, запропоноване ВООЗ, звучить наступним чином: «стан після COVID-19, що виникає у молодих людей з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі, з принаймні одним стійким фізичним симптомом протягом мінімум 12 тижнів після первинного тестування, який не можна пояснити альтернативним діагнозом. Симптоми впливають на повсякденне функціонування, можуть розвиватися після ймовірного одужання від COVID-19 і змінюватись, або рецидивувати з часом». При цьому вказується, що поняття пост-COVID-19 та лонг-COVID-19 є ідентичними [131].

В настанові щодо визначення клінічного випадку пост-COVID-19 ухваленій експертами ВООЗ 16 лютого 2023 року, до вказаного вище визначення постковідного стану у дітей додається необхідна умова щодо тривалості даних клінічних проявів щонайменше 2 місяці [149].

Патогенез розвитку постковідного стану ще не є до кінця вивченим [99]. Основні гіпотези розвитку пост-COVID-19 та його довгострокових наслідків пов'язують безпосередньо з особливостями патогенезу гострої фази COVID-19 [3].

Важливим фактором розвитку COVID-19 є ліганд-рецепторна взаємодія вірусу SARS-CoV-2 з рецептором клітини-хазяїна, а саме рецепторами ангіотензинперетворюючого фермента 2 (АПФ2). Саме тому мішенями для COVID-19 є органи, клітини яких експресують АПФ2 - легені, серце, нирки, органи шлунково-кишкового тракту, нервова система [73].

Вірус SARS-CoV-2 одночасно і використовує протеїн АПФ2 для проникнення в середину клітини, і пригнічує його продукцію, що призводить до посилення запалення і сприяє ушкодженню 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

інокуляція SARS-CoV-2 пригнічує активність мукоциліарного кліренсу за рахунок інгібування рухливості війок епітелію. Спочатку збудник зв'язується поверхневими шипами із 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, в свою чергу, індукують активність інфламасом. 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 сприяючи розвитку набряку легень. “Цитокіновий шторм” лежить в основі розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та системної поліорганної недостатності [8, 85].

Глікопротеїн вірусу SARS-CoV-2 є тропним і до ендотеліоцитів, які також мають рецептор АПФ2. Вірус SARS-CoV-2 атакує одношаровий ряд пласких 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 органу, а також прокоагулянтним станом крові. Також важливу роль у пошкодженні ендотеліальних судин у пацієнтів з 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 [140]. 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 [71].

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 ЦНС 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 уражає клітини таламусу і стовбура), так і опосередковано, шляхом надмірної активації імунної системи («цитокіновий шторм») [87].

Фонове системне запалення, як відлуння «цитокінового» шторму й оксидативного стресу, що спостерігалися під час спалаху хвороби, а також запальне ураження легень, зміни макро- і мікроциркуляторного русла, коагуляційного гемостазу, з розвитком хронічного ендотелііту і мікротромбозу, тривала токсична вірусемія, надмірна активація імунної відповіді з розвитком системного запалення в поєднанні з тривалою госпіталізацією і гіподинамією, пояснюють механізми розвитку симптомів в періоді пост-COVID-19 [65].

Також у розвитку постковідного стану припускають роль і інших факторів, а саме: латентну персистенцію SARS-CoV-2 в тканинах організму, можливу реактивацію вірусів герпесу, розвиток дисбалансу імунної відповіді, кишковий дисбактеріоз, субклітинні аномалії в метаболічних шляхах [99].

Частота поширеності лонг-COVID-19 і пост-COVID-19 є різною відповідно до даних науковців, що пояснюється різними визначеннями даних станів, які використовуються дослідниками і, відповідно, різним часом спостереження та значною гетерогенністю досліджень присвячених даній проблемі [80].

Згідно з даними огляду літератури відомо, що поширеність персистенції клінічних проявів COVID-19 більше 4 тижнів після підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції у дітей є дуже різною і коливається від 1,6% [98] до 70% [120] у численних дослідженнях. Дані систематичного огляду, що включав 21 дослідження за участю 80071 дитини вказують, що рівень поширеності лонг-COVID-19 становить 25,2% (95% ДІ 18,2-33,0) [92].

Поширеність пост-COVID-19 у дітей, тобто персистенція клінічних проявів коронавірусної хвороби більше 12 тижнів після її початку, також є варіабельною і становить від 0,4% [70] до 66,5% [132]. В середньому тривалість пост-COVID-19 у дітей становить 25% [84].

Ризик розвитку постковідного стану залежить від багатьох факторів, а саме тяжкості перенесеного COVID-19, кількості клінічних проявів під час гострого епізоду коронавірусної хвороби, наявності супутніх захворювань та преморбідного фону. Наприклад, результати багатоцентрового дослідження, що проводилося у 2022 році визначили вік старше 14 років, наявність більше як чотирьох початкових симптомів під час гострої фази коронавірусної хвороби та госпіталізацію, що тривала більш ніж 48 год факторами ризику розвитку пост-COVID-19 у дітей [66].

Клінічні прояви постковідних наслідків описуються широким спектром симптомів і характеризуються змінами зі сторони всіх органів та систем [84].

Найпоширенішими проявами пост-COVID-19 і лонг-COVID-19 у дітей згідно з результатами багатьох досліджень є психоневрологічні зміни, що включали загальну слабкість, зміни настрою, підвищену втомлюваність. Поширеність відчуття втоми серед дітей з лонг-COVID-19 становить від 0,7 до 84,4% [66, 84, 92, 115]. Головний біль, когнітивні проблеми та втрату нюху виявляли у 35%, 26% та 18% дітей відповідно [84]. Порушення сну реєстрували у 2–63% дітей [84, 92, 155]. Дані мета-аналізу 2022 року вказували, що найпоширенішими клінічними проявами лонг-COVID-19 були смуток, гнів,

депресія та тривога (16,50%) [92]. В описовому огляді автори підкреслили збільшення поширеності депресії (94%), розладу поведінки (92%), тривоги (87%) і посттравматичного стресового розладу (66%) після перенесеного COVID-19 [90]. Також відмічалися такі неврологічні скарги, як відчуття оніміння, поколювання кінцівок, тремор частин тіла (0,86%) [92]. Частота виявлення міалгії або артралгії коливалася від 25% до 61% в різних дослідженнях [38, 155].

Найбільш поширеними респіраторними симптомами лонг-COVID-19 були кашель (3,8%), біль у грудях (4,62%), утруднене дихання (7,62%), задишка при фізичному навантаженні (5,73%), виділення з носа (4,15%) та біль у горлі (2,47%). Зі сторони серцево-судинної системи (ССС) клінічні прояви включали коливання частоти серцевих скорочень (2,29%) і серцебиття (2,45%). Шлунково-кишкові симптоми проявлялися закрепками (2,05%), діареєю (1,68%), нудотою (1,53%) та болем у животі (2,91%). Також повідомлялося про порушення менструального циклу у дівчат-підлітків (1,27%) [92].

Частими змінами стану шкіри та її придатків після COVID-19 були поява висипу (2,61%), гіпергідроз (4,66%) і випадання волосся (1,17%). Офтальмологічні (кон'юнктивіти, синдром «сухого» ока, затуманення зору) та оториноларингологічні (біль, шум у вухах) прояви відмічалися у 3% та 3,41% відповідно [92].

Згідно з даними систематичного огляду стійких клінічних проявів після SARS-Cov-2 інфекції у дітей найбільш поширеними симптомами пост-COVID-19 були біль у горлі (14,8%), стійка лихоманка (10,9%), порушення сну (10,3%), втома (9,4%), м'язова слабкість (8,7%), кашель (6,8%), головний біль (4,6%), задишка (4,3%), біль у животі (3,7%), та діарея (3,5%) [80]. При цьому зазначається, що в дослідженнях з тривалістю спостереження від 3 до 6 місяців після COVID-19 найпоширенішими симптомами пост-COVID-19 були біль у горлі, постійна лихоманка, м'язова слабкість, втома та кашель. Дослідження, що

мали тривалість спостереження від 6 до 12 місяців, відмічали найчастіші ознаки постковідного стану, такі як порушення сну, втрата ваги, озноб, втома та м'язова слабкість. Дослідження, під час якого проводилось спостереження за всіма його учасниками щодо будь-яких симптомів пост-COVID-19 протягом понад 12 місяців, виявило втому, серцебиття, біль у м'язах та суглобах найчастішими проявами пост-COVID-19 [80].

Дані іншого систематичного огляду частоти персистенції клінічних ознак пост-COVID-19, що тривали більше 12 тижнів після гострого періоду коронавірусної хвороби, свідчать про значну варіабельність даних показників відповідно до результатів різних науковців. Вказується, що частота втоми становила від 2% до 87%, головного болю від 3,5% до 80%, артроміалгії - від 5,4% до 66%, болю в грудях - від 1,4% до 51%, задишки - від 2% до 57,1% [109].

Таким чином, існує понад 70 симптомів, пов'язаних із пост-COVID-19 і лонг-COVID-19, що можуть чинити негативний вплив на стан здоров'я дітей, які перенесли коронавірусну хворобу. Частота виявлення даних проявів є різною. Актуальним питанням є діагностика та моніторинг таких патологічних змін [61, 99].

Складнощі діагностики пост-COVID-19 пов'язані з тим, що не існує жодного валідованого лабораторного тесту в клінічних умовах, який міг би остаточно відрізнити пост-COVID-19 від станів іншої етіології. При цьому, варто відмітити, що зміни стану здоров'я, асоційовані з COVID-19, можуть розвиватися не лише у дітей з постковідними проявами [34]. Враховуючи, що переважна кількість симптомів пост-COVID-19 є неспецифічними та розповсюдженими серед дитячого населення, більшість дітей можуть навіть не пов'язувати появу даних скарг з перенесеним COVID-19 або не помічати їх взагалі [155].

Саме тому актуальною діагностичною проблемою є визначення стану фізичного та психоемоційного здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після

COVID-19, з метою вивчення біопсихосоціального ефекту COVID-19 та раннього виявлення довгострокових і віддалених наслідків коронавірусної хвороби, в тому числі поза межами стану пост-COVID-19 [136].

1.2. Методи визначення толерантності до фізичного навантаження у дітей шкільного віку та її зміни у дітей після перенесеного COVID-19.

Оцінка стану здоров'я дітей після гострого епізоду COVID-19 є важливим аспектом реабілітаційного процесу та визначення віддалених наслідків коронавірусної хвороби [11]. Саме з цієї метою більшість вчених формулюють рекомендацію щодо обов'язкового клінічного огляду дітей після COVID-19, щоб визначити чи є у них стійкі симптоми постковідного стану, які впливають на повсякденне життя [42].

Наприклад, група італійських вчених пропонує обов'язкове фізикальне обстеження і опитування за анкетною оцінкою наслідків перенесеного COVID-19 «Long-COVID Paediatric Survey», запропонованою Міжнародним консорціумом з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium, ISARICA) через 1 місяць після гострого періоду коронавірусної хвороби. За наявності персистуючих проявів COVID-19 рекомендується повторити клінічне обстеження та опитування через 3 місяці. У випадку, якщо симптоми постковідного стану знову визначаються, рекомендовано призначення ряду обстежень: загального та біохімічного аналізу крові, коагулограми, електрокардіографії (ЕКГ), ультразвукового дослідження легень та серця. Далі, залежно від виду персистуючих проявів пост-COVID-19 можливе призначення холтерівського моніторингу, тесту «6-хвилинної ходьби», серцево-легеневої проби з фізичним навантаженням або іншого функціонального тесту, полісомнографії, консультації вузьких спеціалістів (дитячий ревматолог, невролог, дерматолог, гастроентеролог). Таким чином, вчені рекомендують індивідуальну мультидисциплінарну діагностику стану

здоров'я дітей з клінічними проявами пост-COVID-19 на основі їх домінуючих скарг з метою виключення інших причин даного патологічного стану [42].

Рекомендації щодо оцінки стану здоров'я дітей після COVID-19 від Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics, AAP) є схожими, але включають важливу та принципову відмінність. В настанові «Post-Covid-19 conditions in children and adolescents» від 2022 року вказано про важливість обстеження всіх дітей після перенесеного COVID-19. При цьому рекомендується, щоб це обстеження відбулося до відновлення занять спортом чи фізичної активності або протягом 2-4 тижнів після позитивного результату тесту на SARS-CoV-2, залежно від того, що відбудеться раніше. Важливим моментом такого обстеження є оцінка функціонального стану ССС, а саме визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) [34, 156].

Визначення ТФН – це один із методів клінічної діагностики стану здоров'я людини, що дає можливість оцінити та комплексно проаналізувати ступінь фізичної тренуваності пацієнта, його здатність переносити фізичне навантаження, адаптаційні можливості дихальної (ДС) та ССС, адже саме від функціональної здатності цих систем залежить ступінь ТФН [30].

Для оцінки ТФН використовуються проби з дозованим фізичним навантаженням, що включають декілька різновидів [9].

Стандартизована методика оцінки ТФН – це виконання серцево-легеневої проби з фізичним навантаженням та газовим аналізом видихуваної суміші газів з визначенням максимального споживання кисню ($VO_{2\max}$) [108, 113].

Згідно з рекомендаціями «Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health» від Американської асоціації серця (American Heart Association, АНА) допускається і використання інших видів проб, а саме групи тестів, під час яких визначається $VO_{2\max}$ з використанням непрямого методу: польові тести (Field-Based Tests) та офісні тести (Office-Based Tests) [116]. Ці діагностичні проби є альтернативою для оцінки функціональної здатності ССС і мають такі

переваги, як низькі експлуатаційні витрати, простота застосування та доступ до тестових місць [45].

Одним із різновидів офісних тестів з дозованим фізичним навантаженням є велоергометрія (ВЕМ) [9]. Під час виконання ВЕМ є можливість не тільки визначати $VO_2 \text{ max}$, а і фіксувати зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ), проводити запис ЕКГ під час фізичного навантаження та в періоді відновлення. Отримані значення роботи ССС можуть використовуватися для обчислення показників резервних можливостей міокарда та оцінки раціональності їх використання [9, 14].

Показник $VO_2 \text{ max}$ є «золотим стандартом» оцінки рівня ТФН та оптимальний маркер здоров'я ССС і загальної фізичної форми людини. Він означає максимальний об'єм кисню, який споживається, транспортується та доставляється до працюючих скелетних м'язів під час інтенсивних вправ [36].

Фізіологія отримання показника $VO_2 \text{ max}$ складається з двох основних елементів: центрального та периферичного і виглядає наступним чином. Центральний компонент включає серцевий викид (СВ), який, в свою чергу складається з добутку ЧСС і ударного об'єму (УО) – це кількість крові, яку накачує серце за один удар. Зі збільшенням інтенсивності вправ лінійно зростає і ЧСС, доки не буде досягнуто максимального ЧСС, і УО. У відповідь на раптове фізичне навантаження СВ досягає плато у нетренованих осіб на рівні приблизно 40% від $VO_2 \text{ max}$ [112]. Це плато виникає, коли ЧСС настільки швидка, що шлуночки не мають достатньо часу, щоб повністю наповнитися кров'ю до наступного скорочення. Як наслідок, зафіксований результат $VO_2 \text{ max}$ не є коректним. Саме тому, при проведенні проби необхідно акцентувати увагу на поступовому збільшенню фізичного навантаження, з метою формування часу, необхідного для адаптації СВ і отримання достовірного $VO_2 \text{ max}$ [130].

Робота периферійного компоненту $VO_2 \text{ max}$ залежить від наступних факторів: тонус та щільність капілярів і мітохондрій, швидкість окисного

фосфорилування, концентрація гемоглобіну. Порушена робота цих факторів, обумовлена генетично або наявністю низької фізичної підготовки чи анемії, погіршує транспорт кисню до периферичних тканин, які виконують роботу, і, відповідно, результат $\text{VO}_2 \text{ max}$ буде заниженим [145].

Існують два методи визначення $\text{VO}_2 \text{ max}$ – прямий (у складі видихуваного повітря під час виконання фізичного навантаження за допомогою газоаналізаторного обладнання) та непрямий (спортивне обладнання вимірює $\text{VO}_2 \text{ max}$ на основі результатів ЧСС, АТ під час виконання фізичного навантаження) [3].

Важливо відмітити, що за даними огляду літератури та наукових робіт, в яких проводився аналіз результатів $\text{VO}_2 \text{ max}$, отриманих прямим і непрямим методом обрахунку, визначався сильний кореляційний зв'язок між $\text{VO}_2 \text{ max}$, що вимірювався прямим методом під час велоергометрії і $\text{VO}_2 \text{ max}$, що був отриманий непрямим методом у спортсменів, які виконували 20 метровий човниковий біг ($r = 0,78$, $p < 0,05$) [124]. Схожі дані наводяться і в дослідженні бразильських вчених, які не виявили істотних відмінностей між $\text{VO}_2 \text{ max}$ методом прямого і непрямого вимірювання [89].

Також можливе визначення прогнозованого $\text{VO}_2 \text{ max}$ ($\text{VO}_2 \text{ max predicted}$) - показника споживання кисню, обчисленого за відповідними формулами залежно від протоколу виконання фізичного навантаження. Діагностична цінність прогнозованого VO_2 полягає у можливості порівняти з прямим VO_2 і визначити відсоток максимального VO_2 від прогнозованого. Чим вищий цей показник, тим більша толерантність організму до фізичного навантаження, тобто фізична тренуваність є задовільною [3, 125].

Діагностична цінність визначення ТФН є значною. Рівень ТФН відіграє велику роль у оцінці стану здоров'я та якості життя дітей, оскільки залежить від цілого комплексу чинників, а саме: функціональних можливостей ССС, ДС, кістково-м'язової системи та рівня фізичної підготовки. Низький рівень ТФН у

дітей є ознакою їх фізичної детренованості та підвищує ризик несприятливого прогнозу щодо появи патологій з боку ССС у майбутньому. Чим більше навантаження та довшу його тривалість може переносити дитина, тим менший ризик смерті від серцево-судинної патології або інших причин.

Варто також розуміти, чи виникли зміни рівня ТФН через спосіб життя і недостатню фізичну активність, чи вони асоційовані з перенесеними захворюваннями, зокрема COVID-19 [3]. Саме тому важливою є оцінка ТФН та раннє виявлення її незадовільного рівня з метою попередження негативних наслідків у відповідь на повсякденне фізичне навантаження та визначення порушень фізичного стану здоров'я, особливо у дітей після COVID-19 [26].

В 2022 році у м. Філадельфія, США проводилося одноцентрове ретроспективне пролонговане дослідження серед 122 пацієнтів віком від 6 до 22 років. Порівнювалися результати серцево-легеневого тестування з навантаженням 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 (ІМТ) порівняно з попередніми даними, як серед хлопців, так і серед дівчат. Крім цього, значно знизились показники аеробної здатності в обох досліджуваних групах. В 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 ($p = 0,047$) [44].

В іншому одноцентровому ретроспективному дослідженні “випадок-контроль” також було проведено порівняння показників $\text{VO}_2 \text{ max}$ між досліджуваними групами до та після COVID-19. $\text{VO}_2 \text{ max}$ в групі після COVID-19 був значно нижчим, ніж у групі до COVID-19 (39,1 мл/кг/хв проти 44,7 мл/кг/хв,

$p = 0,031$). Відсоток прогнозованого $VO_{2\max}$ був значно нижчим у когорті після COVID-19 (94,6% проти 105%, $p = 0,042$) [56].

Таким чином, дані огляду літератури можуть свідчити про різну вираженість зниження ТФН у дітей після COVID-19, що вказує на погіршення стану здоров'я дітей, асоційоване з COVID-19 [3].

Проте, не з'ясованими залишаються питання зміни стану ТФН, а також міокардіальних резервів у дітей, які перенесли COVID-19, залежно від ступеню тяжкості коронавірусної хвороби, наявності або відсутності постковідного стану.

Отже, сучасні рекомендації щодо діагностики змін стану здоров'я дітей після COVID-19 включають поетапний підхід, при якому клінічне обстеження має проводитися в період від 4 до 12 тижнів після інфікування SARS-CoV-2. Під час цього обстеження важливо визначити наявність проявів постковідного стану та їх рівень впливу на повсякденне функціонування, зацентувати увагу на необхідності повернення до звичок здорового способу життя (нормалізація режиму сну та відпочинку, дотримання правил здорового харчування, легка фізична активність). За необхідності можливе призначення загального аналізу крові [99].

Якщо симптоми пост-COVID-19 зберігаються довше 12 тижнів (3 місяців) і/або впливають на здатність пацієнта виконувати звичайні дії, слід розглянути додаткове діагностичне тестування, розроблене на основі основних скарг постковідного стану [42].

Визначення ТФН є обов'язковим для оцінки фізичного стану здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після гострого COVID-19, навіть за умови відсутності пост-COVID-19, з метою виявлення віддалених наслідків коронавірусної хвороби, формування рекомендацій щодо подальшої фізичної активності, повернення до занять спортом, визначення персоналізованої

стратегії лікувально-реабілітаційних заходів, що допоможуть повернутися до звичного життя якомога скоріше [34].

1.3. Характеристика змін якості життя дітей, які перенесли COVID-19.

Оцінка якості життя є важливим показником здоров'я та благополуччя людини. Дитинство та підлітковий вік є досить вразливими і чутливими періодами розвитку та становлення особистості, і вплив пошкоджуючих зовнішніх чинників, стресових факторів та перенесених захворювань в цей період можуть мати довгострокові наслідки для психічного здоров'я [93]. Ще до початку пандемії COVID-19 депресія, підвищена тривожність та інші психо-емоційні розлади становили значну проблему серед дітей та молоді в Європі [17, 47].

Надзвичайна ситуація у сфері охорони здоров'я, що склалася в зв'язку з пандемією вірусу SARS-CoV-2, різко загострила ці проблеми. Аналіз наслідків пандемії COVID-19 показав, що негативний вплив перенесеної коронавірусної хвороби проявлявся не лише у зміні стану фізичного здоров'я, а і його психологічного/емоційного компоненту [33].

За даними звіту Центру з контролю та профілактики захворювань (Centers for disease control and Prevention, CDC), у 2020-2021 році спостерігалось збільшення частоти звернень дітей до педіатричного відділення невідкладної допомоги з наступними проблемами: розлади харчової поведінки, тіки, obsесивно-компульсивні розлади, депресія, підвищена тривожність [114]. Мета-аналіз, що вивчав частоту розладів психічного здоров'я у дітей на основі 191 дослідження з 1 389 447 дітьми виявив загальну поширеність симптомів депресії, надмірної тривожності та порушення сну – 31%, 31% та 42% відповідно [59].

Особливо тривожними є повідомлення про збільшення спроб самогубства серед дітей та молоді за час пандемії COVID-19. Публікуються дані, що в США у період з 21 лютого по 20 березня 2021 року серед дівчат віком 12–17 років кількість звернень до медичного закладу з підозрою на спробу самогубства була на 50,6% вищою, ніж за той самий період 2019 року. Серед хлопців того ж віку цей показник збільшився на 3,7% [154].

Описані зміни зумовлюють необхідність оцінки, контролю і підтримки психологічного і емоційного здоров'я дітей. При цьому наслідки пандемії підкреслили нагальну потребу впроваджувати цю інтеграцію в стандартну педіатричну допомогу, насамперед методом оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖ) (health-related quality of life, HRQoL) [33].

ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям, є багатовимірною концепцією, що враховує фізичні, психічні та соціальні аспекти благополуччя та функціонування і може бути важливою характеристикою впливу певної хвороби [41].

Існує дві основні категорії вимірювання ЯЖ – це загальні інструменти та інструменти для конкретних захворювань. Загальні інструменти визначення ЯЖ використовуються найчастіше і являють собою анкети, що складаються з питань для оцінки різних сфер життя. Інструменти, призначені для конкретних захворювань, - це анкети, розроблені для оцінки ЯЖ, що зосереджуються на окремо взятій патології, наприклад бронхіальна астма чи цукровий діабет [86].

Для визначення рівня ЯЖ дитини, яка перенесла COVID-19, доцільно застосовувати методи з групи загальних інструментів з метою комплексної оцінки ЯЖ, що враховує всі аспекти життя [20].

Одним із таких опитувальників є анкета PedsQL 4.0. (Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0.), що має хороші психометричні властивості, прийнятність, надійність, чутливість та валідність [17, 20]. Безумовною перевагою опитувальника PedsQL 4.0. є її модель, що бездоганно інтегрує як

загальні базові шкали, так і модулі, пов'язані з конкретними захворюваннями, в одну систему вимірювання [141].

Опитувальник включає 23 питання, розроблені для оцінки фізичного, емоційного та соціального функціонування і функціонування в школі та три підсумкові оцінки: фізичного, психосоціального здоров'я і загальний бал за даною шкалою. Чим вище значення підсумкової загальної оцінки, тим кращою є ЯЖ дитини [144].

Порівняння показників ЯЖ дітей в Німеччині в репрезентативних, тривалих загальнонаціональних дослідженнях до та під час пандемії показало зниження рівня ЯЖ та психічного благополуччя дітей та збільшення ризику проблем із психічним здоров'ям. Зокрема, якщо до COVID-19 15% дітей мали низьку ЯЖ, 68% - задовільну та 17% - високу, то в 2020 році, під час пандемії, низьку ЯЖ мали – 40% дітей, задовільну – 54%, високу – 6% [118].

Подібні результати були отримані і в більшості інших досліджень, що показали, суттєвий вплив локдауну на ЯЖ, рівень відчуття щастя та оптимізму ($p < 0,001$), а також сприйнятий стрес [37, 58, 62].

Висновки відповідного систематичного огляду також свідчать про те, що пандемія COVID-19 могла значно знизити якість життя дітей [105].

Проте, важливо відмітити, що в попередньо проведених дослідженнях виявлені відмінності пояснювалися зміною способу життя дітей, ініційовані пандемією, а саме карантинні обмеження та локдаун, впровадження онлайн-навчання, відсутність соціальної взаємодії, зменшення фізичної активності, збільшення частоти випадків домашнього насильства [105].

Дискутабельним залишається питання щодо того, чи однаково вплинула пандемія COVID-19 на хлопців і дівчат. Результати деяких досліджень показали, що ЯЖ знижувалася незалежно від статі [117, 153]. Поруч з цим, інші науковці стверджували, що дівчата частіше відчували погіршення психічного здоров'я, ніж хлопці під час пандемії COVID-19, оскільки є більш вразливими до

психологічного стресу [57, 137]. Тому доцільним є вивчення статевих відмінностей щодо впливу пандемії COVID-19 на ЯЖ дітей [105].

Малодосліджуваним є і питання вивчення рівня ЯЖ у дітей, які перенесли COVID-19, з урахуванням ступеня тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби, наявності постковідного стану та інших факторів. Це обумовлює актуальність подібного дослідження з метою поглиблення знань щодо змін ЯЖ, що асоційовані з перенесеним COVID-19 та визначалися в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби для виявлення довгострокових наслідків, розробки підходів до лікування та реабілітації дітей для їх повноцінного відновлення [20].

1.4. Роль магнію в патогенезі гострого COVID-19 та пост-COVID-19 у дітей.

Актуальним питанням є патогенез впливу перенесеного COVID-19 на різні сфери здоров'я дітей. Детальне вивчення цих механізмів дасть можливість розробити лікувально-реабілітаційні заходи спрямовані на відновлення стану здоров'я і покращення ЯЖ дітей після коронавірусної хвороби [16].

Активно вивчається роль мікро- і макроелементів в певних ланках патогенезу виявлених змін. Це пов'язано з їх широким спектром біологічних функцій, а особливо імуномодулюючими властивостями [18, 27]. Зокрема такі мікроелементи, як залізо (Fe), цинк (Zn), мідь (Cu), селен (Se), марганець (Mn) та хром (Cr) впливають на збільшення проліферації та активації Т-лімфоцитів, CD4, CD8, і NK-клітин та підвищення рівня інтерлейкінів. Вказані елементи є важливими медіаторами запальної відповіді, які здатні виконувати захисну дію під час гострої фази запалення [128].

Магній (Mg), як важливий компонент макроелементного гомеостазу, здатний підвищувати рівень фагоцитарної активності клітин-макрофагів, збільшувати проліферативні властивості CD4 Т-клітин, знижувати продукцію

цитокінів шляхом зменшення рівня активації ядерного фактора каппа В (NF- κ B). Також магній стимулює експресію протизапальних маркерів та інгібує секрецію інтерлейкіну-4 і 10 [60, 88, 135]. Крім цього, магній впливає на ступінь вираженості запального процесу та регенерацію аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) після цитокінового шторму, що підтверджує зв'язок між гіпомагніємією та надмірною запальною відповіддю, характерною для хворих на COVID-19 [68, 146].

Таким чином, роль певних елементів у процесі регуляції імунних відповідей може мати значення для адекватної імунної активності та впливати на перебіг COVID-19 і процеси відновлення після нього [68].

Доведено, що інфекція SARS-CoV-2 може впливати на гомеостаз деяких основних макро- і мікроелементів, і контроль їх рівнів у крові пацієнтів з COVID-19 є необхідним для виявлення потенційно незбалансованого мінерального гомеостазу та прогресування захворювання. Деякі елементи (магній, натрій, калій, кальцій) можуть бути важливими для ідентифікації пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 або високим ризиком летального випадку. Призначення магнію, цинку, селену пацієнтам з COVID-19 є ефективним і може скоротити тривалість одужання після гострого епізоду коронавірусної хвороби [128].

Однак маловивченим є питання зміни балансу цих елементів в періоді після гострої фази COVID-19, а особливо в постковідному стані [49].

Фонове системне запалення, оксидативний стрес та надмірна активація імунної відповіді під час гострого епізоду COVID-19 призводить до метаболічних змін і енергетичного виснаження клітин, порушення регенерації АТФ. Це зумовлює надмірне використання запасів макроелемента, що забезпечує відновлення цих процесів, а саме магнію [52].

В цілому, магній володіє протизапальними, антиоксидативними, спазмолітичними, вазодилатативними та нейропротективними властивостями,

бере активну участь у роботі дихальної, серцево-судинної, нервової, травної, репродуктивної систем, підтримуючи нормальне функціонування організму людини [13, 138].

Метаболізм магнію в організмі людини виглядає наступним чином: при вживанні із продуктами харчування або у вигляді дієтичних добавок близько 30-50% спожитого магнію всмоктується у тонкому кишківнику, решта (50-70%) виводиться з фекальними масами. Частка абсорбованого та засвоєного магнію розподіляється у такий спосіб: 50–60% акумулюється в кістковій тканині, де він служить резервуаром для підтримки рівноваги з його позаклітинною концентрацією, а решта міститься в м'язах (30%), головному мозку та інших м'яких тканинах (10-20%) [122]. Лише 1% загального магнію є позаклітинним, і 0,3% цього магнію циркулює в сироватці крові у трьох різних варіантах: вільним (60%), який є біологічно активним; зв'язаним з альбуміном (30%) або в комплексі з іншими іонами (10%) [79]. Провідна роль у контролі рівня магнію належить ниркам, які, зазвичай, щодня виділяють із сечею близько 120 мг магнію та коригують рівень його екскреції залежно від надлишку чи дефіциту цього макроелемента [122]. Таким чином, гомеостаз магнію залежить від динамічного балансу між кишковим всмоктуванням спожитого магнію, екскрецією нирками та акумуляцією у кістковій тканині [122].

Баланс рівня магнію в сироватці крові підтримується тоді, коли врівноважуються процеси надходження та утилізації магнію в процесі життєдіяльності [5]. У випадку неповноцінного надходження даного макроелемента, що не відповідає потребам організму дитини, або надмірне використання, як під час гострої інфекції SARS-CoV-2, розвивається дефіцит магнію. Гіпомагніємія, в свою чергу, може призводити до порушення відновлення організму після гострого запального процесу, зумовленого COVID-19, і сприяти затяжному перебігу та персистенції постковідних симптомів [64].

Дана гіпотеза підтверджується тим, що клінічні прояви пост-COVID-19 та дефіциту магнію є схожими, а саме: втомлюваність, підвищена тривожність, головокружіння, дратівливість, когнітивні розлади, головний біль, запаморочення, м'язова слабкість [100]. Крім цього, підтверджена роль дефіциту магнію у виникненні та загостренні нейропсихіатричних ускладнень COVID-19 [52].

Низький рівень магнію може бути асоційований з розладами пам'яті у пацієнтів з COVID-19. Призначення препаратів магнію може запобігати або відновлювати цей процес за рахунок підвищення нейропластичності тканин головного мозку, активації синаптичних зв'язків, зниження окислювального стресу, підвищення рівня глутатіону, знижений синтез і вивільнення прозапальних цитокінів [147]. Зниження рівня магнію у пацієнтів з COVID-19 може спричинити зниження, зміну або повну втрату смаку, нюху [52]. Зменшення демієлінізації нервових шляхів, проявів оксидативного стресу, утворення вільних радикалів, спазму гладких м'язів церебральних і перикраніальних судин, що забезпечується магнієм, може позитивно впливати на динаміку таких симптомів, як головний біль, запаморочення, розлади координації рухів, відчуття оніміння/поколювання кінцівок [52].

Таким чином, доцільно проводити визначення рівня магнію у дітей, які перенесли COVID-19, особливо якщо були виявлені ознаки постковідного стану, з метою пошуку можливих шляхів корекції виявлених порушень [25, 139].

Проте, існує певна проблема, що стосується питання визначення рівня магнію. Вона пов'язана з неоднорідністю розподілу магнію в організмі і його переважною внутрішньоклітинною локалізацією [13, 19.]. Саме тому, референтні значення гіпомагніємії різняться за даними багатьох дослідників. Це може призводити до недооцінення проблеми гіпомагніємії у пацієнтів, коли низькі значення інтерпретуються як нормальний рівень магнію в організмі [121].

За даними літератури, референтний інтервал концентрацій магнію в сироватці крові коливається від 0,75 до 0,955 ммоль/л із середнім значенням 0,85 ммоль/л [32]. Саме рівень 0,85 ммоль/л визначено найнижчим пороговим значенням для визначення гіпомagneмії згідно з «Рекомендацією щодо оновленої стандартизації контрольних діапазонів магнію в сироватці крові» від 2022 року, запропонованою MaGNet (The Magnesium global network) [121].

Отже, вплив перенесеного COVID-19 на стан здоров'я дітей та можлива роль дефіциту магнію в цьому є актуальною проблемою, що потребує подальшого вивчення та вирішення. Доцільним є визначення рівня магнію в сироватці крові у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 з метою аналізу взаємозв'язку між змінами магнієвого статусу і порушеннями стану здоров'я, асоційованими з коронавірусною хворобою, та розробки лікувально-реабілітаційних заходів для дітей, які перенесли COVID-19 [12, 16].

1.5. Підходи до корекції змін толерантності до фізичного навантаження, якості життя, магнієвого статусу у дітей, які перенесли COVID-19.

В контексті аналізу виявлених змін стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19, актуальним питанням є алгоритм лікувально-реабілітаційних заходів, що має на меті покращення стану ТФН та ЯЖ [16]. На сучасному етапі не існує стратегії лікування або загальновизнаних стандартизованих клінічних рекомендацій щодо покращення рівня ТФН і ЯЖ, а також терапії постковідного стану у дітей. Вирішенням даної проблеми є розробка індивідуального плану лікування, що буде включати корекцію виявлених змін в кожній окремо взятої дитини, з урахуванням рівня ТФН, ЯЖ, наявності чи відсутності пост-COVID-19 та магнієвого статусу [42].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації педіатрії (AAP) важливим підходом до корекції виявлених порушень є модифікація та

формування звички здорового способу життя [156]. Необхідно пояснити значущість і допомогти сформувати правильний розпорядок дня, а також заохочувати дітей притримуватися його. Обов'язковими пунктами щоденної рутини має бути повноцінний сон, фізична активність, прогулянки, час на навчання, спілкування з друзями і однолітками [83].

З метою корекції рівня ТФН рекомендують призначати індивідуальне поступове повернення до фізичної активності. Важливо пояснити дитині про обережність під час виконання фізичних вправ, важливість не виконувати більше запланованого і понад силу. Марні надзусилля можуть стимулювати втому, виснаження, перешкоджати подальшому виконанню фізичного навантаження і збивати загальну траєкторію процесу відновлення [156]. Важливо приділяти багато уваги кардіотренуванню. Також рекомендовано застосування протоколів фізичних вправ, розроблених для пацієнтів з синдромом постуральної ортостатичної тахікардії [76], синдромом хронічної втоми [103].

Літературні джерела вказують на переважно симптоматичну стратегію лікування пост-COVID-19 у дітей. Допустиме призначення седативних препаратів, дихальних вправ, що допоможуть боротися з тривожністю, агресивністю, порушеннями сну. За наявності виражених психоневрологічних розладів, когнітивних порушень доцільно призначати консультацію невролога, психолога, психотерапевта [42].

З огляду на можливу біологічну роль окислювального стресу та імунної дисрегуляції при пост-COVID-19 доцільно визначати рівень магнію у дітей після гострої фази коронавірусної хвороби та проводити корекцію виявленої гіпомагніємії [16].

Методи корекції дефіциту магнію включають дієтичні заходи і фармакотерапію, поєднання яких є найоптимальнішим варіантом для лікування недостатності магнію [19].

Продуктами харчування, які є лідерами за вмістом магнію, є гарбузове насіння (містить 168 мг магнію в 28 г насіння), мигдаль (80 мг в 28 г), гречана крупа (200 мг в 100 г), вівсяна крупа (118 мг в 100 г), пшенична крупа (88 мг в 100 г), шпинат (78 мг в 100 г), кеш'ю (74 мг в 28 г), арахіс (63 мг в 28 г) [10, 51].

Рекомендації щодо прийому магнію містяться в Рекомендаціях із харчування (The Dietary Reference Intake, DRI), розроблених Радою з питань харчування при Інституті медицини Національних академій (the Institute of Medicine (IOM) of the National Academy of Medicine (NAM)), і включають наступні показники рекомендованої дієтичної норми (Recommended Dietary Allowance, RDA), наведені в таблиці 1.5.1. [75].

Таблиця 1.5.1.

Рекомендована добова норма магнію для дітей різного віку

Вік	Хлопці	Дівчата
Від народження до 6 місяців	30 мг	30 мг
7–12 місяців	75 мг	75 мг
1–3 роки	80 мг	80 мг
4–8 років	130 мг	130 мг
9–13 років	240 мг	240 мг
14-18 років	410 мг	360 мг

Наведені в таблиці 1.5.1. рекомендовані добові норми споживання магнію включають магній, отриманий з продуктами харчування та у вигляді дієтичних добавок [75].

Варто відмітити, що лабораторно визначений дефіцит магнію потребує обов'язкового призначення препаратів даного макроелемента і не може бути скомпенсованим лише підвищеним вживанням магній-вмісних продуктів [138].

За даними літератури, для корекції магнієвого дефіциту застосовують різні сполуки магнію: магнію сульфат, магнію аскорбінат, магнію хлорид, магнію

цитрат, магнію аспаргінат, магнію гідроксид, магнію глюконат, магнію оротат, магнію тіосульфат, магнію гідроаспартат тетрагідрат тощо. При виборі дієтичної добавки для корекції магнію доцільно обирати препарати з високою біодоступністю, доведеною ефективністю і безпечністю, а також належним дозуванням [10].

Також допустиме використання комбінацій магнію з піридоксином гідрохлоридом, калієм. Саме комбінація магнію і калію є особливо ефективною в терапевтичному значенні [16].

З даних огляду літератури відомо, що гіпомагніємія часто асоціюється з гіпокаліємією та може посилювати її. Зокрема, повідомляється, що на тлі дефіциту магнію неможлива корекція зниженої концентрації внутрішньоклітинного калію, так само як дефіцит калію неможливо лікувати, не усунувши дефіцит магнію [21, 74]. Повідомляється також, що ізольовані порушення балансу калію не призводять до вторинних порушень гомеостазу магнію, а первинні порушення балансу магнію, особливо виснаження його запасів, ведуть до вторинного виснаження калію [2]. Це пояснюється особливостями обміну обох макроелементів. Зменшення вмісту внутрішньоклітинного магнію послаблює опосередковане магнієм інгібування АТФ-залежних калієвих каналів і збільшує дистальну секрецію калію в ниркових каналцях [74].

Крім цього, калій є важливим електролітом, необхідним для підтримки об'єму внутрішньоклітинної рідини, кислотного та електролітного балансу та забезпечення нормального функціонування клітин за допомогою трансмембранних електрохімічних градієнтів, що має вирішальне значення для передачі нервових імпульсів, скорочення м'язів та роботи серця. Описані функції роблять калій одним із основних макроелементів, що забезпечує задовільне функціонування ССС [151].

Однчасне призначення магнію та калію чинить відповідну адитивну дію і робить ефективним використання даної комбінації [4, 21, 74]. Важливо враховувати і її безпечність, що визначається дозою калію, яка одночасно здатна потенціювати засвоєння магнію і не створювати передумови розвитку гіперкаліємії [16].

Відповідно до рекомендацій Національної академії наук, техніки та медицини (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine), рекомендована дієтична норма (Recommended Dietary Allowance, RDA) калію у дітей різного віку є наступною і представлена в таблиці 1.5.2. [104].

Таблиця 1.5.2.

Рекомендована добова норма калію для дітей різного віку

Вік	Хлопці	Дівчата
Від народження до 6 місяців	400 мг	400 мг
7–12 місяців	860 мг	860 мг
1–3 роки	2000 мг	2000 мг
4–8 років	2300 мг	2300 мг
9–13 років	2500 мг	2300 мг
14-18 років	3000 мг	2300 мг

Дані рекомендовані добові потреби споживання калію необхідно враховувати при підборі магній-калієвого комплексу для безпечної корекції дефіциту магнію [104].

Застосування магній-калієвого комплексу сприяє нормалізації функціонального стану нервової та серцево-судинної систем при надмірних фізичних та психічних навантаженнях, при хронічній втомі, безсонні,

дратівливості, станах постійної тривоги, м'язових спазмах, відчутті поколювання в тілі [16].

Підводячи підсумок огляду літератури, можна зробити висновок, що перенесений COVID-19 негативно впливає на стан фізичного та психоемоційного здоров'я дітей. Також можливий розвиток довгострокових і віддалених наслідків коронавірусної хвороби, особливості та вплив яких на стан здоров'я дітей на сьогодні достеменно не відомий. Саме тому доцільним є визначення ТФН та рівня ЯЖ у дітей, які перенесли COVID-19, особливо в періоді більш, ніж 12 тижнів після гострої коронавірусної хвороби і вивчення даних змін з урахуванням ступеня тяжкості перенесеного COVID-19, наявності постковідного стану, оцінки магнієвого статусу та інших факторів, що розглянуто в цій роботі.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Гищак ТВ, Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Костинська НГ, Дмитришин БЯ. Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2022;5(125):108-116. doi 10.15574/SP.2022.125.108.

2. Марушко ЮВ, Гищак ТВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БЯ, Мика МЮ. Роль магнію в організмі здорової людини в перебігу і реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19 (відомості літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5(133):90-96. doi 10.15574/SP.2023.133.90.

3. Тарасенко О, Дмитришин О, Бовкун О, Марушко Ю. Вплив пандемії COVID-19 на стан тривожності у дітей та наслідки виявлених змін. В: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ», with Proceedings of the IV International

Scientific and Practical Conference, Cambridge, December 9, 2022. Cambridge-Vinnytsia: P.C. Publishing House & European Scientific Platform; 2022. p. 225-228

4. Марушко ЮВ, Содиль МВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БЯ, Бовкун ОА, Іовіца ТВ. Особливості клінічної картини пост-COVID-19 синдрому у дітей. В: Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів : матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю до 100-річчя кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця та всесвітнього дня безпеки пацієнтів, 2023 року (15.09.2023). Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023;140(3):69-70.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини у відповідності з принципами належної клінічної практики та з дотриманням вимог конфіденційності.

Дизайн дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №164 від 21.11.2022 року). Діагностичні обстеження та лікувальні рекомендації не містять підвищеного ризику для суб'єктів дослідження. Всі суб'єкти дослідження підписували інформовану згоду на участь у дослідженні (при залученні у дослідження дітей віком менше 14 років інформовану згоду підписували батьки, або їх законні представники; діти віком від 14 до 18 років підписували інформовану згоду самостійно).

Дослідження проводилось з 2022 р. по 2023 р. на базі Комунального некомерційного підприємства «Дитяча клінічна лікарня №5 міста Києва» - клінічній базі кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: д.мед.н., професор Марушко Ю.В.)

В дослідженні взяло участь 155 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них 120 дітей, які перенесли COVID-19, та 35 здорових дітей, які на COVID-19 не хворіли.

2.1. Дизайн дослідження.

Дослідження включало 2 підготовчі та 2 основні етапи виконання.

Підготовчий етап №1 виконання дисертаційного дослідження включав аналітичний огляд літературних джерел, вивчення даних наукових праць, присвячених особливостям впливу перенесеного COVID-19 на стан здоров'я дітей, рівня ТФН, ЯЖ, а також аналіз сучасних алгоритмів корекції виявлених

порушень. Ключові слова пошуку: COVID-19, пост-COVID-19, толерантність до фізичного навантаження, якість життя, магній, лікування, довгострокові наслідки, діти.

Підготовчий етап № 2 виконання дисертаційного дослідження передбачав формування теми, визначення мети та завдань дослідження, планування дизайну дослідження, визначення об'єкта та предмета дослідження, обґрунтування використання методів дослідження, аналіз практичного значення та наукової новизни. Також даний етап передбачав розробку критеріїв включення, невключення та виключення дітей у дане дисертаційне дослідження.

Критерії включення в дослідження: вік 6-18 років; наявність в анамнезі підтвердженого випадку COVID-19 (відповідні клініко-анамнестичні дані і позитивний ПЛР зразка носоглотки або швидкий тест на антиген SARS-CoV-2), про що є запис в первинній обліковій документації - історії розвитку дитини- № 112/о чи виписці з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого № 027/о); термін після відповідного запису більше 12 тижнів; наявність інформованої згоди батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні. Також в дослідження були включені соматично здорові діти того ж віку, які на COVID-19 не хворіли (група контролю).

Критерії невключення пацієнтів до дослідження - дошкільний вік; відсутність інформації в медичній документації щодо виявлення COVID-19; безсимптомний або критично тяжкий перебіг COVID-19; супутні захворювання (серцево-судинної, травної, сечовидільної, нервової, ендокринної систем), що були діагностовані до COVID-19 та обтяжували преморбідний фон; виявлення ознак астеничного синдрому протягом року до гострого епізоду COVID-19; низькі результати проби Руф'є згідно з даними первинної медичної документації; гострі та хронічні захворювання в стадії загострення на момент обстеження згідно з планом дослідження (в тому числі стани, що є протипоказами до проведення велоергометрії); надмірно низький рівень ЯЖ,

особливо за рахунок показників соціальної і шкільної взаємодії, що потребував допомоги дитячого психолога; відсутність інформованої згоди дитини або батьків/законних представників дитини на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: відмова дитини або її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Основний етап №1 виконання дисертаційного дослідження передбачав аналіз стану здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, та порівняльну оцінку результатів велоергометричної проби, показників ЯЖ та рівня магнію в сироватці крові у дітей, які хворіли та не хворіли на COVID-19. До цього етапу дослідження увійшло 155 дітей: 120 дітей, які перенесли COVID-19 (основна група), та 35 дітей, які на COVID-19 не хворіли (група контролю).

Основний етап №2 виконання дисертаційного дослідження передбачав призначення лікувально-реабілітаційних заходів спрямованих на корекцію виявлених порушень дітям основної групи. До цього етапу дослідження увійшло 35 дітей, які були розподілені на дві лікувальні групи: I/л група – 22 дитини з низьким рівнем ТФН та зниженим рівнем магнію в сироватці крові (серед них 12 дітей з клінічними проявами пост-COVID-19); II/л група - 13 дітей з низьким рівнем ТФН та нормальним рівнем магнію в сироватці крові (серед них 5 дітей з клінічними проявами пост-COVID-19). Спостереження за дітьми тривало 60 днів (2 місяці).

Оцінка ефективності лікувально-реабілітаційних заходів проводилася методом аналізу динаміки клінічних проявів пост-COVID-19 на 7, 14 та 30 день виконання призначених заходів. Також проводилося порівняння результатів велоергометрії, проби Руф'є, анкетування за шкалою оцінки втоми Чалдер, оцінки ЯЖ (анкета PedsQL 4.0.), рівня магнію в сироватці крові, зафіксованих при первинному зверненні та на контрольному візиті - на 60-й день лікування.

2.2. Клінічна характеристика хворих.

До дисертаційного дослідження було включено 155 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них 120 дітей, які перенесли COVID-19 і сформували основну групу, та 35 здорових дітей, які на COVID-19 не хворіли і склали групу контролю. Статевий розподіл досліджуваної когорти був рівномірний (77 хлопців (49,7%), 78 дівчат (50,3%)); середній вік дітей склав $14,43 \pm 2,62$ роки.

Аналізуючи дані анамнезу та медичної документації при включенні дітей у дослідження, зверталась увага на відсутність медичних даних про наявність будь-яких хронічних захворювань (неврологічні захворювання, хвороби органів дихання та серцево-судинної системи, ожиріння, імунодефіцитні стани, прояви астеничного синдрому), що могли б погіршити перебіг COVID-19 та стан здоров'я після нього у якості обтяжливого преморбідного фону, а також ознак астеничного синдрому протягом року до гострого епізоду COVID-19, та низьких значень проби Руф'є згідно з даними первинної медичної документації [54].

Діти основної групи були додатково розподілені на I, II та III групу, залежно від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19. Розподіл відбувався з урахуванням даних медичної документації (історії розвитку дитини- № 112/о чи виписки з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого № 027/о) та відповідності перебігу гострого COVID-19 наступним критеріям:

1. Легкий перебіг COVID-19 - наявність будь-яких ознак та симптомів COVID-19 (наприклад, лихоманка, кашель, біль у горлі, нездужання, головний біль, біль у м'язах, нудота, блювання, діарея, втрата смаку та нюху), але відсутні ознаки захворювання нижніх дихальних шляхів (пневмонії): задишки або інших змін, виявлених при клінічному обстеженні чи візуалізації.

2. Середній ступінь тяжкості COVID-19 - виявлення ознак захворювання нижніх дихальних шляхів (пневмонії), що визначалося під час клінічної оцінки або візуалізації, та насиченість крові киснем ($SpO_2 \geq 93\%$).

3. Тяжкий перебіг COVID-19 - супроводжувався захворюванням нижніх дихальних шляхів (пневмонією), що виявлялося під час клінічної оцінки або

візуалізації, присутні 1 або більше з наступних ознак дихальної недостатності (ДН): частота дихання більше 30 вдихів/хв, задишка, ціаноз та насиченість крові киснем (SpO_2) менше 93%, наявність легневих інфільтратів площею більше 50% [23, 54, 55].

Критеріям легкого перебігу COVID-19 відповідали 49 дітей (40,9%), які склали I групу. Середній ступінь тяжкості COVID-19 визначався у 40 дітей (33,3%), які сформували II групу. III група включала 31 дитину (25,8%), які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом.

2.3. Методи дослідження.

Для виконання завдань дослідження було використано наступні методи: загальноклінічні (аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження, оцінка скарг та виявлення симптомів пост-COVID-19, проба Руф'є), інструментальні (ЕКГ, велоергометрія з оцінкою максимального споживання кисню і міокардіальних резервів серця), анкетування (оцінка якості життя за анкетною PedsQL 4.0., оцінка наслідків перенесеного COVID-19 за допомогою опитувальника «Long-COVID Paediatric Survey», оцінка рівня втоми за шкалою втоми Чалдер), лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та визначення рівня магнію в сироватці крові), статистичні методи обробки інформації (статистичні пакети MedStat, EZR).

2.3.1. Клінічне обстеження.

В ході обстеження пацієнтів проводили оцінку даних анамнезу життя (аналіз даних історії розвитку дитини № 112/о щодо стану здоров'я та показників проби Руф'є до коронавірусної хвороби), даних анамнезу хвороби, а саме особливостей перебігу гострого епізоду COVID-19 і терміну після нього. За загально прийнятою методикою проводилося фізикальне обстеження всіх органів та систем, а також виконувалася проба Руф'є.

Функціональна проба виконувалася згідно з чинною “Інструкцією розподілу учнів на групи для занять на уроках фізичної культури”, затвердженою Наказом Міністерства охорони здоров’я України та Міністерства освіти і науки України №518/674 від 20.07.2009 року [6, 22]. Діти основної групи та групи контролю виконували пробу Руф’є однократно. Дітям з лікувальних груп проба проводилася повторно, на другому етапі дослідження, з метою вивчення динаміки показників індексу Руф’є під впливом виконання призначених лікувально-реабілітаційних заходів.

З метою визначення змін стану здоров’я дітей, які перенесли COVID-19 (основна група), виявлення постковідних проявів і оцінки наслідків перенесеного COVID-19 використано опитувальник «Long-COVID Paediatric Survey» розроблений робочою групою ISARIC Global Paediatric COVID-19 при Міжнародному консорціумі з тяжких гострих респіраторних захворювань та нових інфекцій (International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium, ISARICA), що був наданий нам розробниками за персональним запитом [77].

Опитувальник включає ряд питань щодо особливостей перебігу гострого епізоду COVID-19, наявності клінічних проявів пост-COVID-19 з обов’язковою вказівкою їх тривалості. В даному дослідженні пост-COVID-19 визначався за умови наявності клінічних проявів COVID-19, що тривали більше 12 тижнів та не менше 2 місяців після підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції [149]. Динаміка клінічних проявів постковідного стану враховувалася і на другому етапі дослідження. Також анкета містить блоки питань, в яких респондентам пропонується дати відповіді та порівняти свій стан фізичного та психологічного/емоційного здоров’я до та після COVID-19. Шкала оцінки включала 5 пунктів: «дуже поганий», «поганий», «нормальний», «добрий», «дуже добрий» [77].

Крім цього, в даний опитувальник включено шкалу оцінки втоми Чалдер (Chalder Fatigue Scale), що може бути використана, як окремий інструмент оцінки самопочуття і включає 11 питань стосовно проблем, пов'язаних з відчуттям втоми, слабкості, відсутності енергії та погіршення пам'яті [48]. Шкала використовувалася з метою порівняння суб'єктивної оцінки стану здоров'я дітей основної групи та групи контролю, а також оцінки ефективності призначених лікувально-реабілітаційних заходів у дітей з лікувальних груп.

Інтерпретація отриманих результатів проводилася за методикою, описаною авторкою опитувальника, що передбачає оцінку відповіді на кожне питання у 0, 1, 2 і 3 бали відповідно до відмітки у колонці зліва-направо. Таким чином, діапазон балів за шкалою втоми Чалдер становить від 0 до 33 балів, чим вищий бал визначається, тим більш виражене відчуття втоми турбує респондента [48].

Дітям з клінічними проявами пост-COVID-19 (персистенція відповідних ознак протягом більше 12 тижнів та не менше 2 місяців після гострого епізоду коронавірусної хвороби), що турбували пацієнтів на момент включення в дослідження, також призначалися додаткові методи обстеження (ЕКГ, ультразвукове дослідження щитовидної залози, органів черевної порожнини та нирок, ехокардіографія, добове моніторування АТ, холтерівське моніторування, біохімічний аналіз крові з визначенням глюкози, холестерину, печінкових і ниркових проб, загального білку, рівня калію, С-реактивного білку, ревматоїдного фактора та інших показників), консультації вузьких спеціалістів (дитячого невролога, кардіоревматолога, гастроентеролога, дерматолога, ендокринолога, психолога) з метою виключення інших причин даного патологічного стану і підтвердження пост-COVID-19.

2.3.2. Визначення толерантності до фізичного навантаження та міокардіальних резервів.

Оцінка ТФН проводилась при виконанні велоергометрії на базі відділення функціональної діагностики КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 міста Києва» у дітей основної групи та групи контролю однократно. Діти з лікувальних груп виконували велоергометричну пробу повторно, на другому етапі дослідження, з метою вивчення динаміки показників ТФН.

Велоергометрична проба (ВЕМ) виконувалася на велоергометричному комплексі «Кардіолаб Вело» із застосуванням велоергометра Kettel за протоколом PWC 170. Методика виконання ВЕМ була наступною: дитина крутила педалі велоергометра зі швидкістю 60-80 обертів на хвилину з початковим робочим навантаженням 1 Вт/кг маси тіла. Далі навантаження збільшувалося на 20-25 Вт кожні 3 хвилини. Виконання проби припинялося завчасно при досягненні ЧСС 170 ударів за хвилину, появі будь-яких скарг зі сторони пацієнта, патологічних змін на ЕКГ, різкого підйому АТ до високих цифр. Тривалість виконання проби згідно з даною методикою не більше 9 хв. По завершенню виконання фізичного навантаження розпочиналася фаза відновлення тривалістю 10 хв [9].

На початку дослідження, під час фізичного навантаження та в фазі відпочинку проводився моніторинг ЧСС (постійно), АТ (в спокої, кожні 3 хвилини під час навантаження і щохвилино у фазі відновлення) з фіксацією максимально високих значень систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Також проводився запис ЕКГ у спокої та безперервно під час навантаження з наступним аналізом запису на предмет виявлення патологічних змін, а також ознак гіпо-, і гіперкаліємії. Крім цього, фіксувалося значення максимального споживання кисню ($VO_{2 \max}$) в мл/кг/хв, найвища потужність, досягнута під час випробування (P) у Вт, PWC 170, та об'єм виконаної роботи (A) у кгм [9, 12]. Оцінка рівня ТФН проводилася згідно з нормативними показниками $VO_{2 \max}$ у дітей (таблиця 2.3.2.1) [72].

Таблиця 2.3.2.1

Нормативні показники $VO_2 \text{ max}$ (мл/кг/хв) у дітей

Оцінка рівня ТФН	Хлопці	Дівчата
Низький	<35,0	<25,0
Нижче середнього	35,0-38,3	25,0-30,9
Середній	38,4-45,1	31,0-34,9
Добрий	45,2-50,9	35,0-38,9
Відмінний	51,0-55,9	39,0-41,9
Найкращий	>55,9	>41,9

На основі зафіксованих результатів обчислювалося прогнозоване $VO_2 \text{ max}$ за формулою: $VO_2 \text{ max predicted} = 3,5 + 12 * P_{\text{max}}/m$, де P_{max} – це, m – маса тіла обстежуваного (кг), з наступним визначенням відсотка $VO_2 \text{ max}$ від прогнозованого [9, 45].

Також за допомогою результатів гемодинамічних показників, зафіксованих під час ВЕМ, обчислювалися значення міокардіальних резервів та проводилася оцінка раціональності їх використання:

1. Подвійний добуток ($ПД = САТ * ЧСС / 100$), приріст якого характеризує міокардіальні резерви (у.о.);
2. Хронотропний резерв ($ХР = ЧСС_{\text{макс}} - ЧСС_0$) та індекс хронотропного резерву ($ІХР = (ЧСС_{\text{макс.}} - ЧСС_0) / ЧСС_0$) – описують серцевий компонент гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження (пошт./хв.);
3. Інотропний резерв ($ІР = САТ_{\text{макс.}} - САТ_0$) і індекс інотропного резерву ($ІІР = (САТ_{\text{макс.}} - САТ_0) / САТ_0$) – описують судинний компонент гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження (мм.рт.ст.).
4. Серцевий навантажувальний індекс ($СНІ = ПД / W$, де W – це максимальна потужність фізичного навантаження, що виконане пацієнтом у Вт) – характеризує гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження (у.о.);

5. Індекс енергетичних витрат ($IEB = PD * 100 / A$) – є одним із міокардіальних резервів, що характеризує енергетичні витрати організму на досягнення порогового навантаження та раціональність використання резервів скоротливої роботи серця (у.о.). Чим вище значення IEB, тим більша потреба міокарда у кисні і менш економне використання його енергетичних резервів під час фізичного навантаження;

6. Коефіцієнт витрачання резервів міокарда - ($KBPM = \text{приріст } PD * 100 / A$) це один із міокардіальних резервів, високе значення якого свідчить про нераціональне використання хроноінотропного резерву міокарда, що зумовлено скоротливою недостатністю міокарду (у.о.) [15].

2.3.3. Оцінка якості життя.

Оцінка ЯЖ проводилася однократно у дітей основної групи та групи контролю за допомогою опитувальника PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory) Generic Core Scales, version 4.0. («PedsQL 4.0.») та їх відповідних версій залежно від віку респондентів (від 5 до 7 років, від 8 до 12 років та від 13 до 18 років.) [141]. Діти, що були включені в загальну лікувальну групу на другому етапі дослідження повторно проходили анкетування після призначення та виконання лікувальних рекомендацій. Валідована україномовна версія анкети була надана організацією Mari Research Trust (м. Ліон, Франція) - представниками автора анкети, професора James W. Varni за персональним запитом.

Анкета включає 23 питання, 8 з яких стосуються фізичного функціонування, 5 – соціального, 5 – емоційного та 5 – щодо функціонування в школі. На кожне запитання дитина повинна дати відповідь самостійно. В кожному питанні коротко описується відчуття, емоції чи ситуація і дитині пропонується обрати, як часто це трапляється – «ніколи», «майже ніколи», «іноді», «часто», «майже завжди». Письмова відмітка конвертується у бали

залежно від того, біля якого слова вона поставлена – 100, 75, 50, 25 і 0 балів відповідно.

Інтерпретацію результатів проведено за стандартною методикою [144]. Середнє арифметичне значення відповідей на 8 питань про фізичне функціонування формує підсумковий бал за фізичний стан здоров'я. Середнє значення відповідей на питання про соціальне, емоційне функціонування та життя в школі – складає підсумкову оцінку психосоціального здоров'я. Середнє двох підсумкових оцінок є загальним балом ЯЖ за анкетною PedsQL 4.0.

2.3.4. Лабораторні дослідження.

2.3.4.1. Загальноклінічні аналізи.

Всім дітям основної групи були призначені загальноклінічні лабораторні аналізи, які включали загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, що виконувалися за загальноприйнятими методиками. Забір крові для вказаних досліджень проводили вранці натще. Біохімічний аналіз крові проводився з метою дослідження скринінгових показників: печінкові ферменти (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза), загальний білірубін з фракціями, загальний білок, креатинін плазми крові, сечовина, холестерин, рівень глюкози крові натще, ревмопроби. Також дітям з низьким рівнем ТФН визначали рівень калію в сироватці крові, що враховувалося для включення дітей в лікувальні групи на другому етапі дослідження та призначення відповідних лікувальних-реабілітаційних заходів.

2.3.4.2. Визначення рівня магнію в сироватці крові.

Визначення рівня магнію в сироватці крові проводилося у дітей основної групи та групи контролю однократно. Дітям І/л групи, які мали знижений рівень

магнію на початку участі у дослідженні, проводилось повторне його визначення через 60 днів після виконання лікувальних рекомендацій. Також вказаній групі дітей проводилося повторне визначення рівня калію в сироватці крові. Біохімічний аналіз крові та визначення рівня магнію в сироватці крові проводилось на базі лабораторії КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 міста Києва», що є клінічною базою кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Визначення вмісту рівня магнію в сироватці крові проводили ензиматичним, колориметричним методом із використанням реактиву «MAGNESIUM LR» (Gesan Production, Італія) та напівавтоматичного біохімічного аналізатора «Chem-100» (Gesan Production, Італія).

Інтерпретація результатів проводилася з урахуванням “Рекомендації щодо оновленої стандартизації контрольних діапазонів магнію в сироватці крові” від 2022 року, запропонованій MaGNet (The Magnesium global network). Згідно з даною настановою гіпомагніємія визначалася при рівні магнію в сироватці крові 0,85 ммоль/л і менше [121].

2.3.5. Статистичний аналіз.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету MedStat v.5.2 (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г.) та EZR версія 1.54 (Y. Kanda) [81]. Базу даних дослідження було систематизовано в редакторі Microsoft Excel.

Статистичний аналіз кількісних даних передбачав перевірку на нормальність за критеріями Д'Агостіно-Пірсона, Шапіро-Уїлка. У випадку нормального розподілу для статистичного аналізу використовувалися параметричні критерії: для представлення даних - середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$); для попарних порівнянь – критерій Стюдента

для двох пов'язаних або незалежних вибірок; для множинних порівнянь – дисперсійний аналіз та метод множинних порівнянь Шеффе.

У випадку розподілу даних, відмінному від нормального, для статистичного аналізу використовувалися непараметричні критерії: для представлення даних – медіана та квартилі [перший; третій] – Me [QI; QIII]; для попарних порівнянь - W -критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок та U -критерій Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок; для множинних порівнянь - ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса, критерій Данна, процедура МЛГ (Мараскуїло-Лях-Гур'янов).

Якісні змінні були представлені абсолютними числами, частотою кожного із значень, 95% довірчим інтервалом (ДІ) та значенням рівня значущості відмінності за методом кутового перетворення Фішера.

Для оцінки кореляційного зв'язку – використовувалися коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (при нормальному розподілі даних) та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (при розподілі даних відмінному від нормального). Інтерпретація результатів кореляційного аналізу проводилась за шкалою Чеддока: сила зв'язку визначалася за значенням коефіцієнту кореляції r (0,00-0,29 – «дуже слабкий», 0,30-0,49 – «слабкий», 0,50-0,69 – «середній», 0,70-0,89 – «сильний», 0,90-1,0 – «дуже сильний»); напрямок кореляційного зв'язку визначався за знаком коефіцієнта кореляції (- чи +).

Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

Отже, дизайн дослідження, а також методи, що використовувалися, відповідали меті та завданням дисертаційної роботи.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

Марушко Ю, Дмитришин О, Гишак Т, Іовіца Т, Бовкун О. Особливості методики проведення, діагностична цінність та світові рекомендації з оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей (огляд літератури, власні дослідження). *Здоров'я дитини = Zdorov'e Rebenka*. 2022;17(8):401–410. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

Мета даного етапу дослідження - оцінка впливу перенесеного COVID-19 на загальний стан здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби.

Аналіз виявлених змін проводився у дітей основної групи, що включала 120 дітей шкільного віку, які перехворіли на COVID-19, серед них 61 дівчина (50,8%) та 59 хлопців (49,2%). Отже, гендерний розподіл дітей основної групи був рівномірний. Медіана віку $Me [QI; QIII]$ основної групи становила 15 [12; 17] років.

Розподіл дітей основної групи відбувався з урахуванням тяжкості коронавірусної хвороби. Діти, які перехворіли на COVID-19 легкого ступеня, сформували I групу ($n=49$). II група включала дітей, які перенесли COVID-19 середнього ступеня тяжкості ($n=40$), III група – діти, які перехворіли на COVID-19 з тяжким перебігом ($n=31$). Відносний розподіл дітей основної групи залежно від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 представлений на рисунку 3.1.

Медіана віку $Me [QI; QIII]$ в I групі складала 14 [11; 16] років, у II групі — 15 [12,5; 17] років, в III групі – 16 [16; 17] років. Отже, за віком діти I, II та III груп були порівнянними.

Також проводився аналіз розподілу дітей основної групи залежно від терміну після COVID-19. 35 дітей (29,2%) мали термін від 3 до 6 місяців, 57 (47,5%) – від 7 до 11 місяців та 28 дітей (23,3%) – більше 12 місяців. Розподіл I, II та III груп залежно від терміну після COVID-19 представлено в таблиці 3.1.

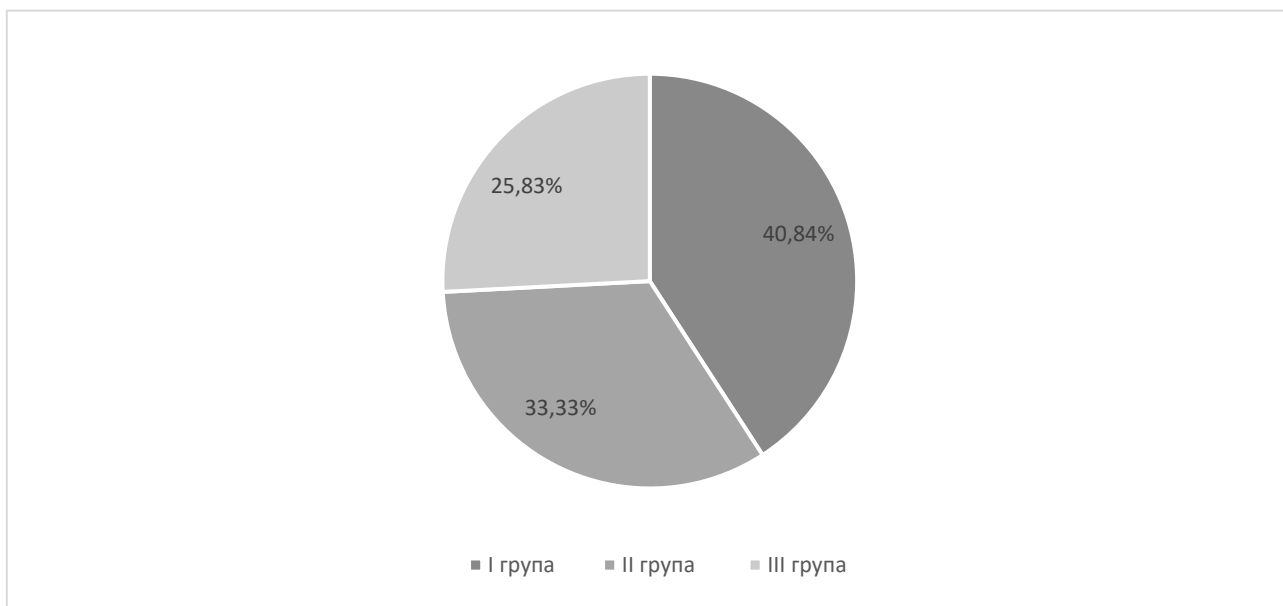


Рисунок 3.1. Розподіл дітей основної групи залежно від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 (%)

Таблиця 3.1.

Розподіл дітей в досліджуваних групах залежно від терміну після COVID-19 (абс.,%)

Досліджувана група	Термін після COVID-19		
	3-6 місяців	7-11 місяців	12 місяців і більше
I група (n=49)	17 (34,7%)	19 (38,8%)	13 (26,5%)
II група (n=40)	14 (35%)	17 (42,5)	9 (22,5%)
III група (n=31)	4 (12,9%)	21 (67,7%)	6 (19,4%)

При порівнянні груп за критерієм χ -квадрат встановлено, що відмінність груп за періодом після COVID-19 не є статистично значимою на рівні значимості, $p=0,095$.

Середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$) терміну після коронавірусної хвороби у дітей основної групи становило в загальному $8,59 \pm 3,57$ місяців. У дітей I групи – $8,45 \pm 3,53$ місяців, II групи – $8,35 \pm 3,67$ місяців, III групи – $9,13 \pm 2,68$ (відмінність між групами не є статистично значимою, $p=0,584$.) Отже, досліджувані групи за показником періоду після COVID-19 були порівнянними.

Аналіз стану здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 включав результати клінічного обстеження та тестування за опитувальником «Long-COVID Paediatric Survey» з метою оцінки наслідків перенесеного COVID-19.

Результати порівняння стану фізичного здоров'я до та після COVID-19 у дітей основної групи представлено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Порівняльний аналіз оцінки фізичного стану здоров'я до та після гострого COVID-19 (абс.,%, 95% ДІ)

Оцінка	До COVID-19	Після COVID-19	Рівень значимості відмінності, p
«Дуже добрий»	22 18,3 (11,9-25,8)	0	p=0,05
«Добрий»	68 56,7 (47,6-65,5)	0	
«Нормальний»	30 25 (17,6-33,2)	17 14,2 (8,5-21,0)	
«Поганий»	0	84 70 (61,4-77,9)	
«Дуже поганий»	0	19 15,8 (9,8-23,0)	

Таким чином, виявлено що до гострого захворювання на COVID-19 діти розцінювали свій стан здоров'я переважно, як «нормальний», «добрий» та «дуже добрий». В періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби жоден з опитаних пацієнтів не визначили стан свого фізичного здоров'я як «добрий» чи «дуже добрий». Натомість більша частина дітей (85,8%) оцінила його як «поганий» та «дуже поганий».

На запитання «Чи відновили Ви ваше здоров'я після COVID-19?» ствердно відповіли лише 15 (12,5%) дітей.

Результати порівняльного аналізу стану психологічного/емоційного здоров'я до та після COVID-19 у дітей основної групи представлено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Порівняльний аналіз оцінки психологічного/емоційного стану здоров'я до та після гострого COVID-19 (абс.,%, 95% ДІ)

Оцінка	До COVID-19	Після COVID-19	Рівень значимості відмінності, p
«Дуже добрий»	15 12,5 (7,2-19,1)	0	p=0,05
«Добрий»	91 75,8 (67,7-83,1)	8 6,7 (2,9-11,9)	
«Нормальний»	14 11,7 (6,5-18,1)	79 65,8 (57,0-74,1)	
«Поганий»	0	27 22,5 (15,4-30,5)	
«Дуже поганий»	0	6 5,0 (1,8-9,7)	

Аналіз даних опитування щодо змін психологічного/емоційного стану здоров'я також виявив погіршення результатів після COVID-19, в порівнянні зі станом до коронавірусної хвороби. Зменшилась частка дітей, яка оцінювала стан психологічного здоров'я, як «дуже добрий» та «добрий». З'явилася група дітей, що визначили стан свого психологічного здоров'я як «поганий» і «дуже поганий», чого не було виявлено до COVID-19. Найбільша кількість дітей (65,8%) оцінила психологічну/емоційну компоненту здоров'я, як «нормальну».

Графічне зображення виявлених змін фізичного та психологічного/емоційного стану здоров'я, асоційовані з перенесеним COVID-19, наведено на рисунку 3.2.

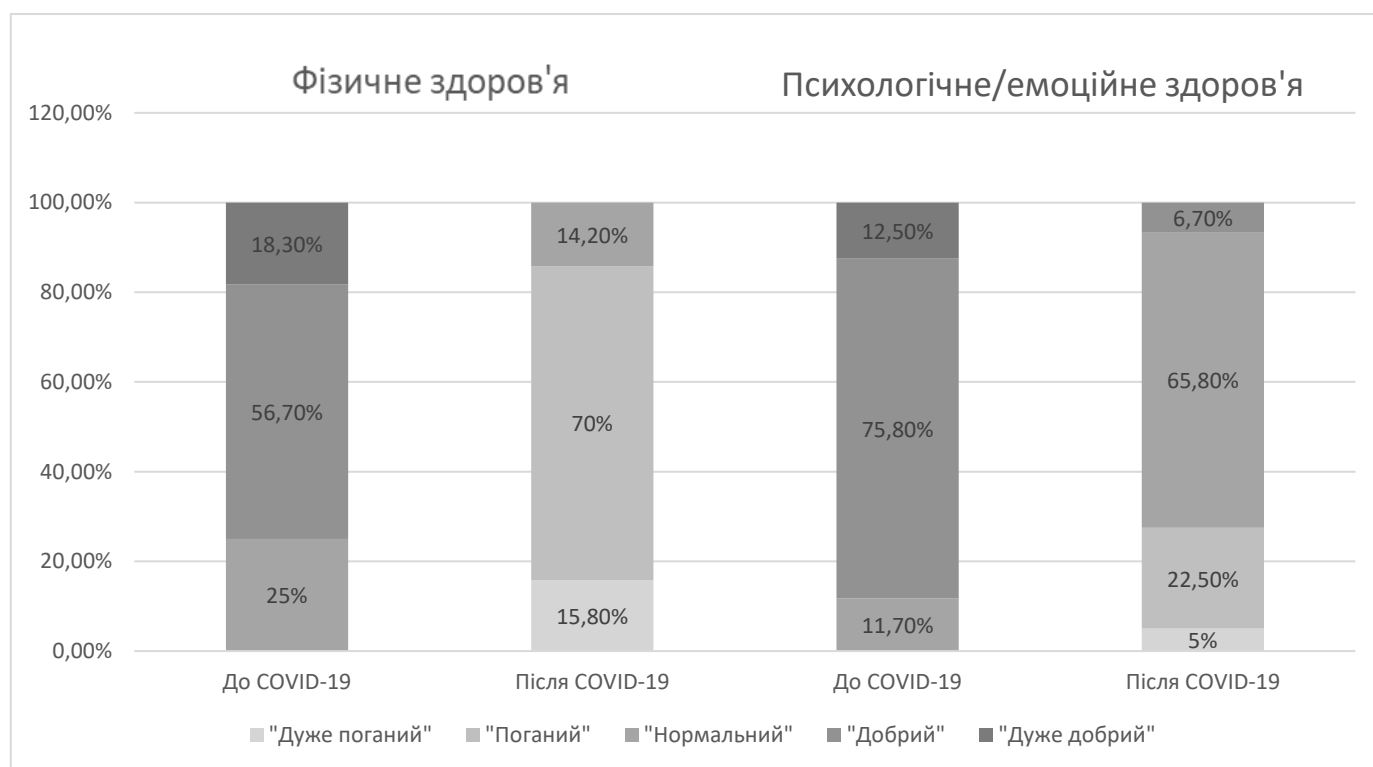


Рисунок 3.2. Діаграма змін фізичного та психологічного/емоційного стану здоров'я до та після COVID-19 у дітей основної групи (%).

Отже, аналіз результатів оцінки стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19, виявив тенденцію до погіршення характеристик стану фізичного та

психологічного/емоційного здоров'я у дітей основної групи до та після COVID-19.

З метою визначення впливу перенесеного COVID-19 на стан здоров'я та рівень функціонального резерву ССС проводився аналіз зміни показників індексу Руф'є. Порівнювалися результати проби Руф'є до гострого COVID-19 (дані з медичної документації) та в періоді більше 12 тижнів після перенесеної коронавірусної хвороби.

Розподіл отриманих даних за критерієм Д'Агостіно-Пірсона не відрізнявся від нормального на рівні значимості $p=0,016$, тому для їх представлення було використано середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$).

Середнє значення індексу Руф'є у дітей основної групи до COVID-19 становило $7,7\pm 1,4$ у.о., після COVID-19 – $10,5\pm 1,3$ у.о. ($p<0,001$ за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок).

До гострого COVID-19 середнє значення індексу Руф'є у дітей I групи становило $7,6\pm 1,6$ у.о., в II групі – $7,7\pm 1,4$ у.о., в III групі – $7,9\pm 1,1$ у.о. При цьому результати дисперсійного аналізу в трьох групах показали, що відмінність між групами не була статистично значимою ($p=0,632$), тобто за показниками індексу Руф'є до COVID-19 групи були порівнянними.

Після гострого епізоду COVID-19 середнє значення індексу Руф'є у дітей I групи становило $10,2\pm 1,6$ у.о., в II групі – $10,7\pm 1,3$ у.о., в III групі – $10,8\pm 0,9$ у.о. Порівняння кожної окремої групи за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок показало відмінність середніх значень індексу Руф'є до та після COVID-19 на рівні значимості $p<0,001$. Графічне зображення динаміки змін показників проби Руф'є внаслідок перенесеного COVID-19 зображено на рисунку 3.3.

Аналіз значень проби Руф'є в I, II та III групі показав погіршення результатів індексу Руф'є у дітей в періоді більше 12 тижнів після перенесеного COVID-19, в порівнянні з показниками до коронавірусної хвороби у всіх групах.

Це може свідчити про зміну функціонального резерву ССС внаслідок перенесеної коронавірусної хвороби.

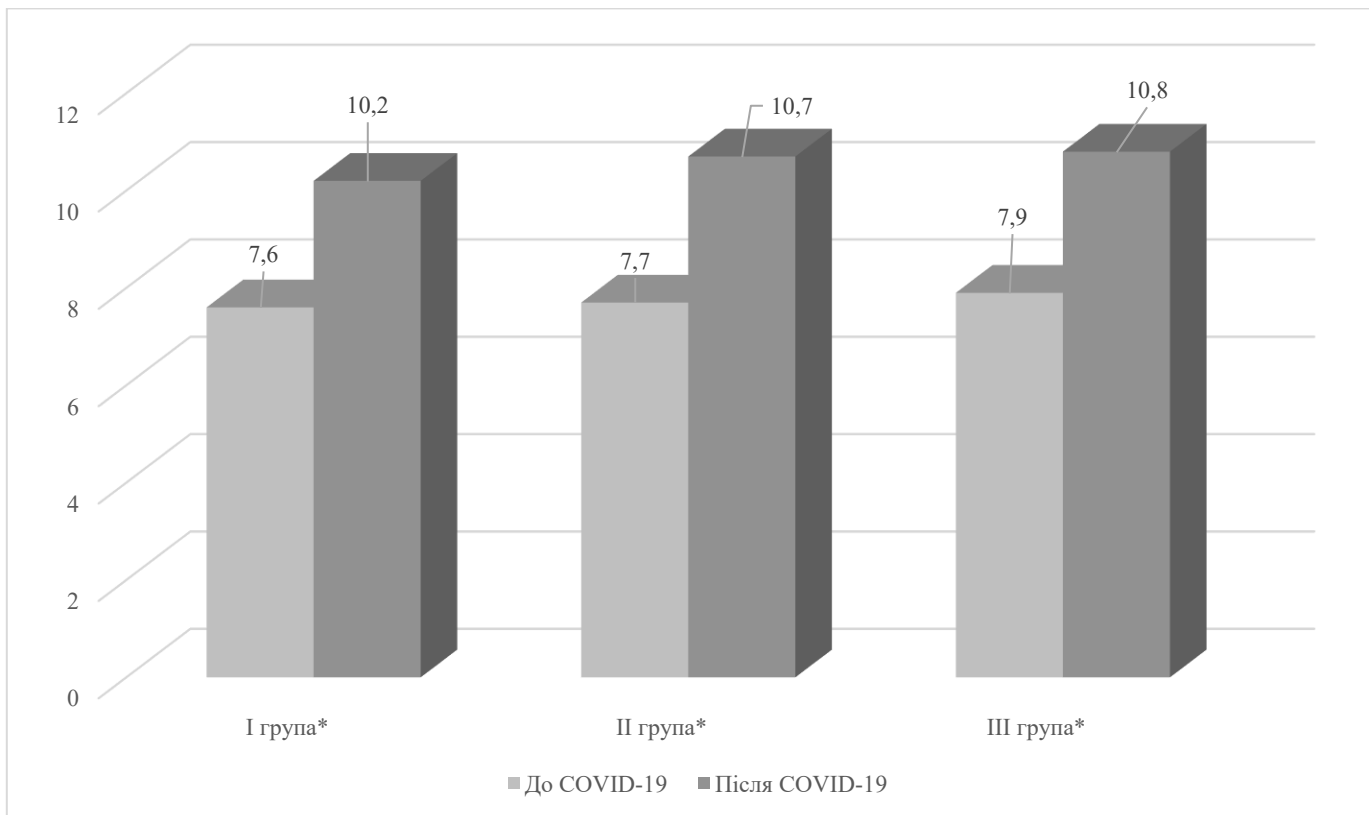


Рисунок 3.3. Середні значення індексу Руф'є у дітей в проаналізованих групах до та після COVID-19 (* - $p < 0,001$ за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок).

Множинні порівняння середнього значення індексу Руф'є визначеного в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 у дітей I, II та III групи не виявили статистично значимої відмінності між отриманими результатами, що свідчить про відсутність залежності виявлених змін від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19.

Також проводилася оцінка стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19, за шкалою втоми Чалдер. Розподіл даних отриманих балів відрізнявся від нормального на рівні значимості $p \leq 0,001$ за критерієм Д'Агостіно-Пірсона, тому дані були представлені через медіану і квартилі (Me [QI; QIII]).

Медіана балів за шкалою втоми Чалдер у дітей основної групи становила 12 [10; 16], у групі контролю – 7 [6; 8] ($p < 0,001$ за W-критерієм Вілкоксона для двох незалежних вибірок). Аналіз результатів за шкалою втоми Чалдер в I, II та III групі представлено в таблиці 3.4 та на рисунку 3.4.

Таблиця 3.4.

Результати оцінки рівня втоми за шкалою втоми Чалдер у пацієнтів в обстежуваних групах (Me [QI; QIII]).

Показник	I група	II група	III група	Група контролю
Медіана балів за шкалою втоми Чалдер	10 [8; 12] ^{2,3,4}	14 [11; 16] ^{1,3,4}	16 [15; 17] ^{1,2,4}	7 [6; 8] ^{1,2,3}

Примітка. Множинні порівняння. Критерій Данна. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,01$; ²- відмінність від II групи, $p < 0,01$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,05$; ⁴- відмінність від групи контролю, $p < 0,01$.

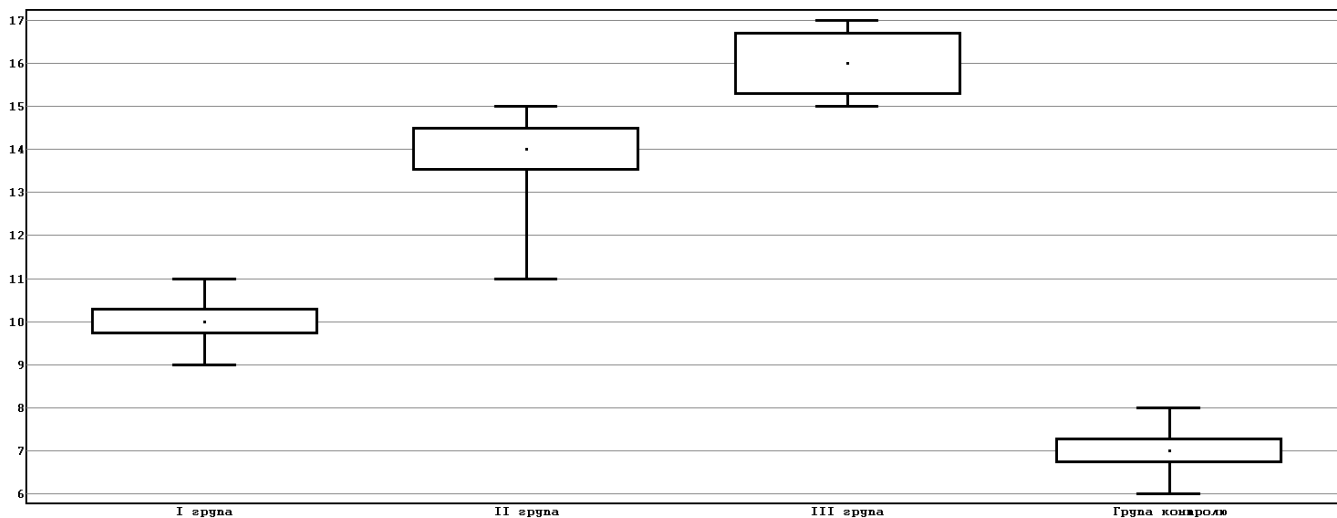


Рисунок 3.4. Інтервальна оцінка медіани балів за шкалою втоми Чалдер у пацієнтів в обстежуваних групах, указані медіана, похибка медіани та 95%

ДІ.

Таким чином, найбільша кількість балів за шкалою втоми Чалдер була виявлена у дітей III групи, найменша – в I групі. Відмічалась тенденція зростання кількості балів у дітей від I до III групи. При порівнянні з групою контролю статистично значуща різниця була виявлена у всіх групах ($p < 0,05$), що свідчить про гірші характеристики самопочуття дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, в порівнянні з дітьми, які на SARS-CoV-2 інфекцію не хворіли, а також залежність виявлених змін від ступеню тяжкості гострого COVID-19.

Кореляційний аналіз зв'язку між результатами за шкалою втомою Чалдер та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 виявив сильний, позитивний, ранговий кореляційний зв'язок (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r = 0,777$, $p < 0,05$) (рисунок 3.5.).

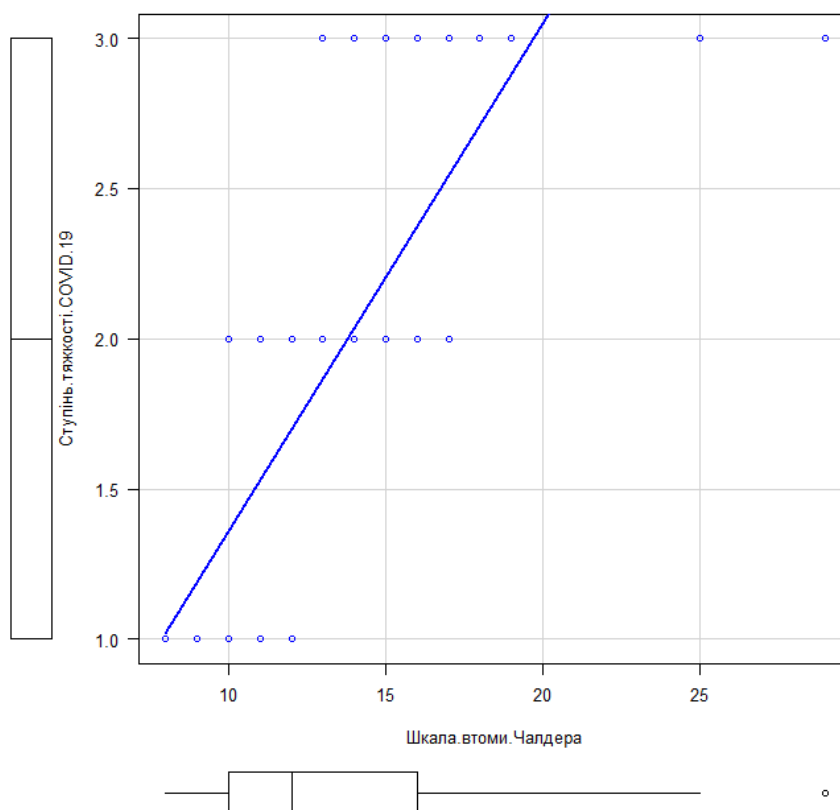


Рисунок 3.5. Поле кореляції показників за шкалою втоми Чалдер та ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 ($r = 0,777$, відмінний від нуля, $p < 0,05$).

Отже, встановлено залежність між ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 та рівнем вираженості втоми за шкалою втоми Чалдер.

Також важливою частиною аналізу стану здоров'я дітей після COVID-19 становило виявлення та вивчення особливостей постковідного стану в пацієнтів досліджуваної групи. Всього пост-COVID-19 виявлявся у 46 дітей (38,3%, 95% ДІ 29,8%-47,3%) основної групи. Серед них 17 дітей (14,2%, 95% ДІ 8,5-21,0) відмічали наявність клінічних проявів пост-COVID-19 на момент включення в дослідження. Частота виявлення постковідного стану в окремих групах представлено в таблиці 3.5. та на рисунку 3.6.

Таблиця 3.5.

**Частота виявлення пост-COVID-19 у дітей в досліджуваних групах
(абс.,%, 95% ДІ)**

Досліджувана група	Частота виявлення пост-COVID-19	Рівень значимості відмінності, p
I група	10 20,4% (95% ДІ 10,2-33,0)	p=0,05
II група	14 35,0% (95% ДІ 20,8-50,8)	
III група	22 71,0% (95% ДІ 53,3-85,9)	

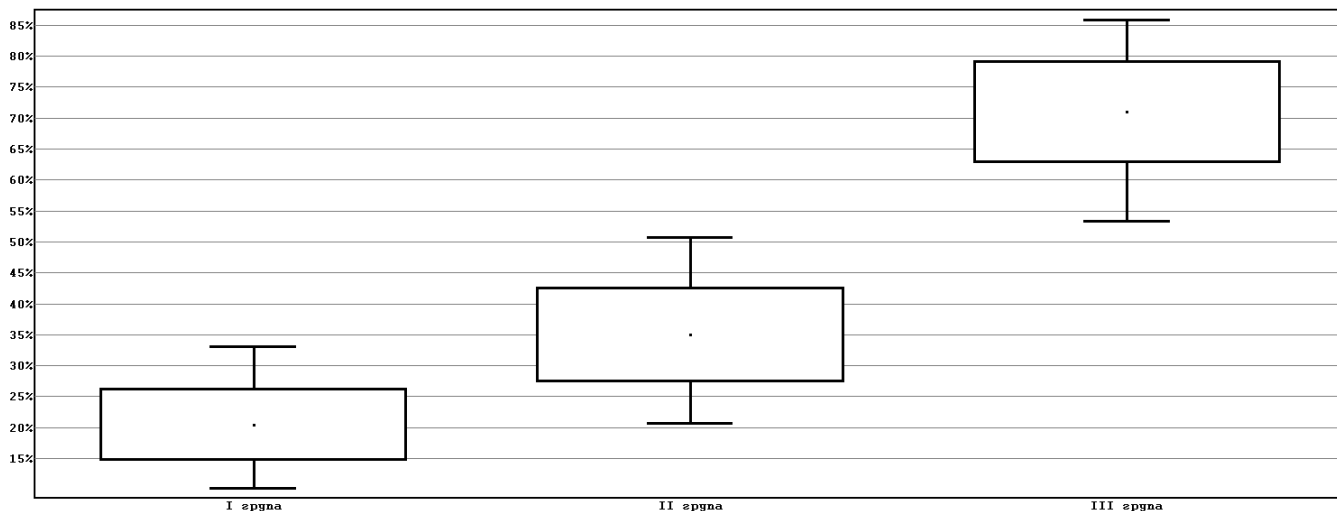


Рисунок 3.6. Частота виявлення пост-COVID-19 у дітей в досліджуваних групах, указані частота (%) та 95% ДІ.

При проведенні множинних порівнянь за критерієм χ -квадрат встановлено, що відмінність між групами є статистично значимою на рівні значимості $p < 0,001$. За процедурою МЛГ – виявлено відмінність між I і III ($p < 0,001$) та II і III ($p = 0,018$) групами. Між I та II групою відмінність не є статистично значимою ($p = 0,429$).

Отже, найчастіше постковідний стан виявлявся у дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом.

Аналіз тривалості симптомів пост-COVID-19 у дітей основної груп показав, що розподіл даних відрізнявся від нормального. Медіана (Me [QI; QIII]) тривалості постковідного стану у дітей I групи становила 3,5 місяців [3; 4], у дітей II групи – 5 місяців [4; 6], у III групі – 7 місяців [5; 8]. Множинні порівняння за критерієм Данна встановили відмінність між групами на рівні значимості $p < 0,05$. В загальному показник тривалості симптомів пост-COVID-19 становив 5 місяців [4; 7].

Для детальної оцінки залежності тривалості постковідного стану від тяжкості перенесеного COVID-19 проводився аналіз кореляційного зв'язку між даними ознаками. Показник рангової кореляції Спірмена (r) становив 0,726, що свідчить про позитивний, сильний, ранговий кореляційний зв'язок між тривалістю симптомів пост-COVID-19 та ступенем тяжкості коронавірусної хвороби ($p < 0,001$).

Результати кореляційного аналізу відображені на рисунку 3.7. і свідчать про наявність взаємозв'язку між ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 та тривалістю постковідного стану у дітей.

Клінічні прояви пост-COVID-19 були різними і включали зміни психоневрологічного статусу, прояви зі сторони серцево-судинної, дихальної системи, шлунково-кишкового тракту, шкірні прояви, розлади органів чуття та інші симптоми.

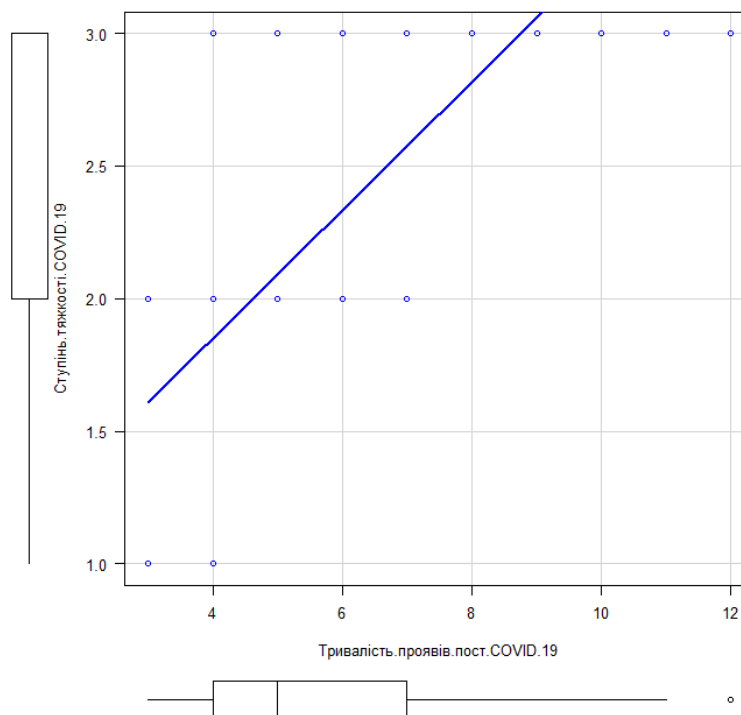


Рисунок 3.7. Поле кореляції показників тривалості пост-COVID-19 та ступеню тяжкості COVID-19 ($r=0,726$, відмінний від нуля, $p < 0,001$).

В ході опитування діти основної групи відмічали у себе наявність від 1 до 10 симптомів пост-COVID-19. При цьому, 16 дітей (34,8%) повідомило про 1-3 симптоми постковідного стану, 9 дітей (19,6%) – відмітило від 4 до 5 симптомів, 21 дитина (45,6%) – мала 6 і більше проявів пост-COVID-19 (відмінність між групами є статистично значимою на рівні значимості $p=0,029$ за критерієм χ -квадрат). Графічне зображення результатів представлено на рисунку 3.8.

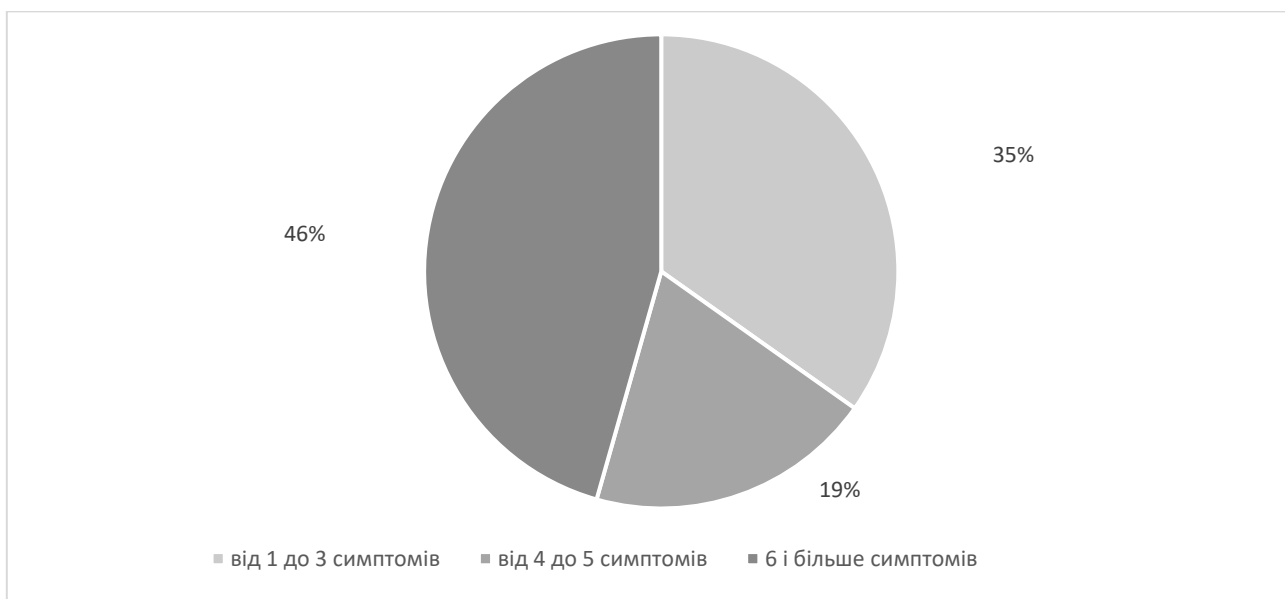


Рисунок 3.8. Частота реєстрації симптомів пост-COVID-19 у дітей основної групи залежно від кількості проявів (%).

Розподіл значень кількості клінічних проявів пост-COVID-19 не відрізнявся від нормального за критерієм Шапіро-Уїлка, тому для представлення даних було використано середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$).

Середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$) кількості симптомів постковідного стану у дітей основної групи становило $5,17 \pm 2,7$ симптомів. У дітей I групи цей показник складав $1,70 \pm 0,82$, у II групі – $4,29 \pm 1,38$, у III групі – $7,32 \pm 1,76$. Для порівняння груп використано дисперсійний аналіз ($p < 0,001$) та

метод множинних порівнянь Шеффе, що виявив відмінність між трьома групами на рівні значимості $p < 0,01$.

Кореляційний аналіз зв'язку між кількістю клінічних проявів постковідного стану та ступенем тяжкості COVID-19 виявив позитивний, сильний, ранговий кореляційний зв'язок (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r = 0,851$, $p < 0,001$) (рисунок 3.9.).

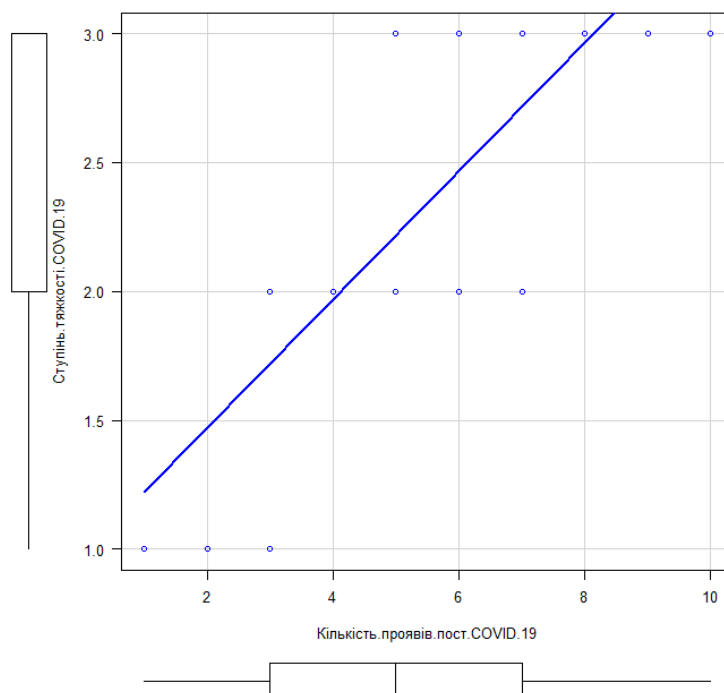


Рисунок 3.9. Поле кореляції показників кількості симптомів пост-COVID-19 та ступеню тяжкості COVID-19 ($r = 0,851$, відмінний від нуля, $p < 0,001$).

Таким чином, найбільша частина дітей (45,6%), які мали пост-COVID-19, відмічали у себе наявність 6 і більше проявів даного стану. При цьому, середнє значення кількості симптомів становило близько 5. Найбільша кількість відмічалась у дітей після COVID-19 з тяжким перебігом. Найменша кількість проявів визначалась у дітей після COVID-19 легкого ступеня. Вказана тенденція підтверджувалась встановленим позитивним сильним ранговим кореляційним

зв'язком між кількістю симптомів постковідного стану та ступенем тяжкості COVID-19.

У таблиці 3.6. представлена частота клінічних проявів пост-COVID-19 у дітей основної групи (n=120) та у дітей, які мали постковідний синдром (n=46). Представлено абсолютне число виявлення скарг, відносне значення та 95% ДІ.

Таблиця 3.6.

Частота клінічних проявів пост-COVID-19 у дітей основної групи (n=120) та у дітей з пост-COVID-19 (n=46), (абс.,%, 95% ДІ)

№	Симптом/ознака	Абсолютна кількість (абс.)	Відносна кількість (%, 95% ДІ)	
			Основна група (n=120)	Діти з пост-COVID-19 (n=46)
1	2	3	4	5
I. Психоневрологічні зміни				
1.	Підвищена втомлюваність	16	13,3 (7,8-20,0)	34,8 (21,5-49,4)
2.	Надмірна агресивність	12	10,0 (5,3-16,0)	26,1 (14,3-40,0)
3.	Тривожність	18	15,0 (9,1-22,0)	39,1 (25,3-53,9)
4.	Депресивні розлади	14	11,7 (6,5-18,1)	30,4 (17,8-44,8)
5.	Порушення сну	15	12,5 (7,2-19,1)	32,6 (19,7-47,1)
6.	Головний біль	10	8,3 (4,0-14,0)	21,7 (10,9-35,0)
7.	Запаморочення	12	10,0 (5,3-16,0)	26,1 (14,3-40,0)
8.	Погіршення пам'яті	7	5,8 (2,3-10,8)	15,2 (6,2-27,3)
9.	Порушення концентрації уваги	13	10,8 (5,9-17,1)	28,3 (16,0-42,4)
10.	Відчуття оніміння кінцівок/ поколювання в кінцівках	3	2,5 (0,5-6,1)	6,5 (1,2-15,7)
11.	Розлади координації рухів	1	0,8 (0,0-0,3)	2,2 (0,0-8,5)

Продовження таблиці 3.6.

1	2	3	4	5
12.	Епізоди втрати свідомості	2	1,7 (0,2-4,8)	4,3 (0,4-12,3)
II. Серцево-судинні прояви				
13.	Біль в грудній клітці	8	6,7 (2,9-11,9)	17,4 (7,7-29,9)
14.	Серцебиття	6	5,0 (1,8-9,7)	13,0 (4,8-24,5)
15.	Відчуття перебоїв в роботі серця	4	3,3 (0,9-7,3)	8,7 (2,3-18,8)
III. Прояви зі сторони органів дихальної системи				
16.	Нежить	4	3,3 (0,9-7,3)	8,7 (2,3-18,8)
17.	Біль в горлі	4	3,3 (0,9-7,3)	8,7 (2,3-18,8)
18.	Задишка	11	9,2 (4,6-15,0)	23,9 (12,6-37,5)
19.	Кашель	6	5,0 (1,8-9,7)	13,0 (4,8-24,5)
V. Шлунково-кишкові прояви				
20.	Біль в животі	5	4,2 (1,3-8,5)	10,9 (3,5-21,7)
21.	Нудота/блювання	4	3,3 (0,9-7,3)	8,7 (2,3-18,8)
22.	Діарея	1	0,8 (0,0-0,3)	2,2 (0,0-8,5)
23.	Закреп	2	1,7 (0,2-4,8)	4,3 (0,4-12,3)
V. Розлади органів чуття				
24.	Зміни нюхових/смакових відчуттів	12	10,0 (5,3-16,0)	26,1 (14,3-40,0)
25.	Порушення апетиту	8	6,7 (2,9-11,9)	17,4 (7,7-29,9)
26.	Очні проблеми (погіршення гостроти зору, затуманення зору, фотофобія, «синдром сухого ока»)	4	3,3 (0,9-7,3)	8,7 (2,3-18,8)
27.	Шум у вухах/оталгія	5	4,2 (1,3-8,5)	10,9 (3,5-21,7)

Продовження таблиці 3.6.

1	2	3	4	5
VI. Шкірні прояви				
28.	Підвищена пітливість	7	5,8 (2,3-10,8)	15,2 (6,2-27,3)
29.	Поява висипу	1	0,8 (0,0-0,3)	2,2 (0,0-8,5)
30.	Втрата волосся	4	3,3 (0,9-7,3)	8,7 (2,3-18,8)
VII. Інші прояви				
31.	Міалгії/артралгії	10	8,3 (4,0-14,0)	21,7 (10,9-35,0)
32.	Лихоманка	2	1,7 (0,2-4,8)	4,3 (0,4-12,3)
33.	Відчуття ознобу	7	5,8 (2,3-10,8)	15,2 (6,2-27,3)

Примітка. Рівень значущості відмінності для кожного симптому $p=0,005$ за методом кутового перетворення Фішера.

Аналіз клінічних проявів пост-COVID-19 у дітей основної групи також виявив наявність даних симптомів в анамнезі ще у групи дітей ($n=18$), яких не можна віднести до дітей з пост-COVID-19, оскільки в них клінічні прояви тривали більше 12 тижнів, але менше 2 місяців. Серед 18 дітей відмічалися 3 епізоди підвищеної втомлюваності, 4 – тривожності, 2 – порушення сну, 2 – головний біль, 3 – погіршення пам'яті, 2 – порушення апетиту, по 1 випадку – зниження концентрації уваги, нежитю, болю в животі та відчуття ознобу.

Серед дітей з постковідним синдромом найчастіше реєструвалися такі симптоми пост-COVID-19, як тривожність (39,1%, 95% ДІ 25,3-53,9), підвищена втомлюваність (34,8%, 95% ДІ 21,5-49,4), порушення сну (32,6%, 95% ДІ 19,7-47,1), депресивні розлади (30,4%, 95% ДІ 17,8-44,8), порушення концентрації уваги (28,3%, 95% ДІ 16,0-42,4). Найрідше реєструвалися такі прояви, як розлади координації рухів (2,2%, 95% ДІ 0,0-8,5), епізоди втрати свідомості

(4,3%, 95% ДІ 0,4-12,3), діарея (2,2%, 95% ДІ 0,0-8,5), закріп (4,3%, 95% ДІ 0,4-12,3), поява висипу (2,2%, 95% ДІ 0,0-8,5), лихоманка (4,3%, 95% ДІ 0,4-12,3).

Аналіз тривалості окремих, найпоширеніших симптомів пост-COVID-19 наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Тривалість найпоширеніших симптомів пост-COVID-19 у дітей з постковідним синдромом ($\bar{X} \pm SD$, місяців)

Клінічний прояв пост-COVID-19	Тривалість
Тривожність	4,45±1,29
Підвищена втомлюваність	5,75±1,77
Порушення сну	5,47±1,85
Депресивні розлади	4,57±1,22
Порушення концентрації уваги	3,39±0,96

Таким чином, результати даного етапу дослідження виявили, що гострий COVID-19 чинить негативний вплив на стан здоров'я дітей, що вивчалось в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби. Отримані дані підтверджуються виявленою тенденцією до погіршення оцінки стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19, визначеною при порівняльному аналізі фізичної та психологічної/емоційної складової здоров'я до та після COVID-19. Також, спостерігалась статистично достовірна динаміка погіршення результатів проби Руф'є після коронавірусної хвороби, в порівнянні з показниками до COVID-19 ($p < 0,001$). Встановлено, що діти, які перенесли COVID-19, мали статистично достовірно гірші показники за шкалою втоми Чалдер, ніж діти в групі контролю ($p < 0,001$).

У 38,3% (95% ДІ 29,8-47,3) дітей виявлявся пост-COVID-19, що також мало негативний вплив на їх стан здоров'я. Серед дітей з постковідним

синдромом найчастіше реєструвалися такі симптоми пост-COVID-19, як тривожність (39,1%, 95% ДІ 25,3-53,9), підвищена втомлюваність (34,8%, 95% ДІ 21,5-49,4), порушення сну (32,6%, 95% ДІ 19,7-47,1), депресивні розлади (30,4%, 95% ДІ 17,8-44,8), порушення концентрації уваги (28,3%, 95% ДІ 16,0-42,4). Доведено, що ризик розвитку пост-COVID-19 залежить від ступеню тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби. Постковідний стан виявлявся у 71% дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом, що достовірно вище в порівнянні з дітьми, які перенесли COVID-19 з легким перебігом та середнього ступеня тяжкості ($p < 0,001$). Крім цього, визначався позитивний, сильний, ранговий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості COVID-19 і тривалістю симптомів пост-COVID-19 (0,726, $p < 0,001$), кількістю клінічних проявів постковідного стану (0,851, $p < 0,001$).

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Dmytryshyn, O., & Marushko, Y. (2023). Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with the transmission of COVID-19. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 142(4), 112-120. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120)

2. Marushko Yu, Dmytryshyn O, Sodyl M, Dmytryshyn B, Bovkun O. Characterization of changes in the results of the Ruffier test because of transferred COVID-19 in children. *Grundlagen der modernen wissenschaftlichen Forschung der Sammlung wissenschaftlicher Arbeiten «ΛΟΓΟΣ» zu den Materialien der Vinternationalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz, Zürich, 27. Oktober, 2023. Zürich-Vinnytsia: BOLESWA Publishers & Europäische Wissenschaftsplattform; 2023. p.226-228*

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА СТАНУ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА МІОКАРДІАЛЬНИХ РЕЗЕРВІВ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

Мета даного фрагменту дослідження - оцінка адаптаційних можливостей організму дітей, що можуть змінюватися внаслідок перенесеного COVID-19 і проявлятися в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби та порівняти їх з відповідними параметрами дітей, які на COVID-19 не хворіли.

Аналіз показників проводився у дітей основної групи (n=120) та групи контролю (n=35). Як і в попередньому розділі, розподіл дітей основної групи відбувався з урахуванням тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби.

Також, враховуючи особливості розподілу нормативних показників результатів велоергометричної проби залежно від статі, формування основної групи та групи контролю проводилося з урахуванням даного фактору.

Статевий розподіл груп представлений на рисунку 4.1. До I групи (49 дітей) увійшло 27 хлопців (55,1%) та 22 дівчинки (44,9%), до II групи (40 дітей) — 17 хлопців (42,5%) та 23 дівчинки (57,5%), до III групи (31 дитина) – 15 хлопців (48,4%), 16 дівчат (51,6%). Група контролю включала 18 хлопців (51,4%) та 17 дівчат (48,6%). Різниця між групами за статтю не була статистично значимою на рівні значення $p=0,691$.

Як зазначалося вище, медіана віку $Me [QI; QIII]$ в I групі складала 14 [11; 16] років, у II групі — 15 [12,5; 17] років, в III групі – 16 [16; 17] років. В групі контролю медіана віку становила 15 [14; 17] років. Отже, за віком і статтю діти обстежуваних груп були порівнянними.

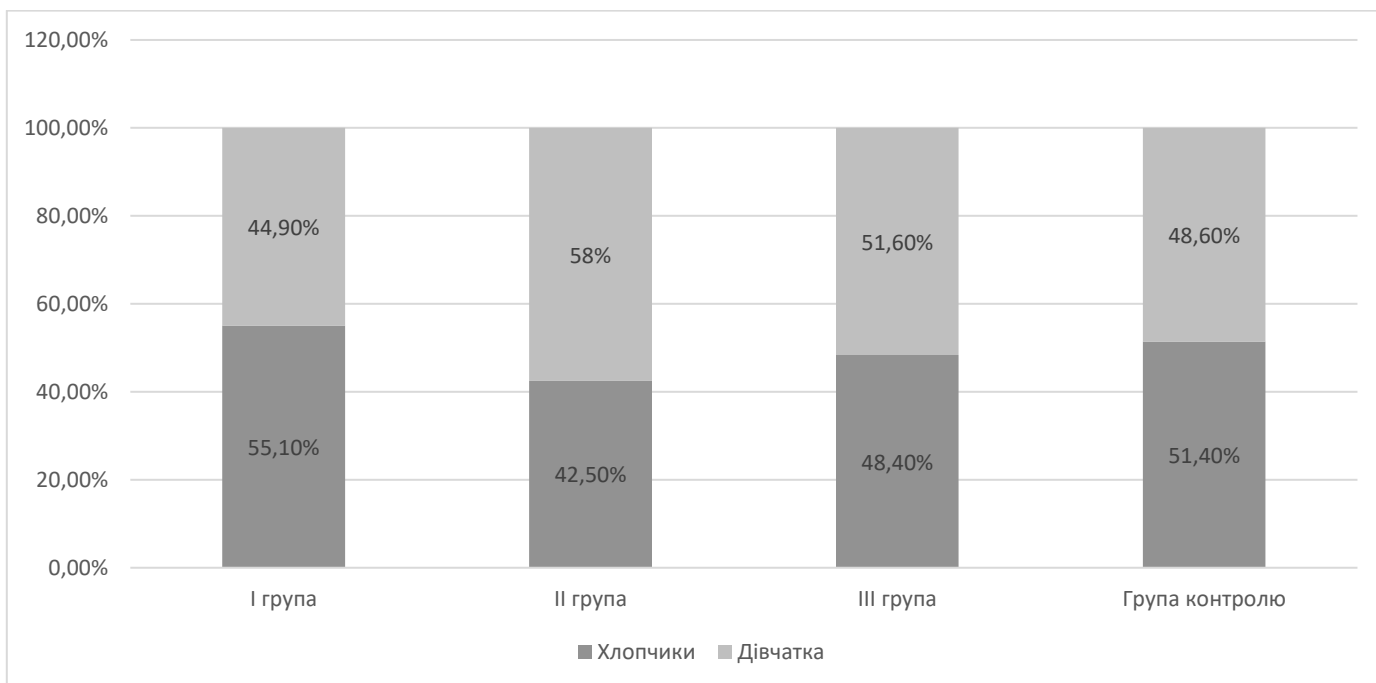


Рисунок 4.1. Розподіл дітей обстежуваних груп за статтю (%)

«Золотим стандартом» оцінки ТФН є визначення максимального споживання кисню ($VO_{2\max}$). Аналіз даного показника у дітей основної групи та групи контролю показав, що розподіл не відрізняється від нормального у всіх досліджуваних групах на рівні значимості $p=0,515$, тому для представлення даних було використано середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$).

В основній групі середнє значення $VO_{2\max}$ становило $26,86 \pm 6,69$ мл/кг/хв, в групі контролю – $38,29 \pm 5,54$ мл/кг/хв ($p < 0,001$ за критерієм Ст'юдента для двох незалежних вибірок). Отриманий результат може свідчити про вплив перенесеного COVID-19 на рівень ТФН у дітей, що визначалося в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Низький рівень ТФН встановлювався при значенні $VO_{2\max}$ менше 35,0 мл/кг/хв у хлопців і менше 25,0 мл/кг/хв у дівчат. В загальному низький рівень ТФН визначався у 65,0% дітей ($n=78$) основної групи (95% ДІ 56,2-73,3) та у 2,9% дітей ($n=1$) групи контролю (95% ДІ 0,0-11,2). Порівняння часток двох

груп за методом кутового перетворення Фішера (з урахування поправки Йейтса) показало відмінність на рівні значимості $p < 0,001$.

Аналіз середнього значення $VO_{2 \max}$ окремо у хлопців та дівчат в усіх групах представлено в таблиці 4.1. Для порівняння груп використано дисперсійний аналіз, що виявив $p < 0,001$ між досліджуваними групами, та метод множинних порівнянь Шеффе.

Таблиця 4.1.

Показники $VO_{2 \max}$ у дітей в проаналізованих групах ($\bar{X} \pm SD$, мл/кг/хв)

Показник	I група	II група	III група	Група контролю
Середнє значення $VO_{2 \max}$ у хлопців	31,79±4,85 ^{2,3,4}	26,04±3,03 ^{1,3,4}	19,19±2,86 ^{1,2,4}	40,42±3,44 ^{1,2,3}
Середнє значення $VO_{2 \max}$ у дівчат	33,71±4,73 ^{2,3}	25,59±3,56 ^{1,3,4}	18,98±2,37 ^{1,2,4}	36,04±6,49 ^{2,3}

Примітка. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,01$; ²- відмінність від II групи, $p < 0,01$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,01$; ⁴- відмінність від групи контролю, $p < 0,01$.

Як видно з даних таблиці 4.1., як серед хлопців, так і серед дівчат, які перенесли COVID-19, найгірші результати середнього значення $VO_{2 \max}$ були зафіксовані в III групі. При цьому у хлопців всіх трьох груп показники $VO_{2 \max}$ були достовірно гірші порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). А у дівчат II та III груп дані $VO_{2 \max}$ були гірші, ніж в контрольній групі, проте в I групі значення достовірно не відрізнялись від групи контролю ($p = 0,47$). Також, як у хлопців, так і у дівчат показники $VO_{2 \max}$ поступово зменшувалися від I до III групи ($p < 0,01$).

Таким чином, аналіз середнього значення $VO_{2 \max}$ у групах дітей, які перехворіли на COVID-19 різного ступеня тяжкості та класифіковані за статтю, показав, що перенесений гострий епізод COVID-19 впливає на рівень ТФН в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 у хлопців незалежно від ступеню тяжкості перенесеної SARS-CoV-2 інфекції ($p < 0,01$). У дівчат коронавірусна хвороба залишала по собі наслідки у вигляді зниженої ТФН переважно у випадку наявності пневмонії в анамнезі, тобто після перенесеного COVID-19 середнього ступеня і тяжкого перебігу.

З метою перевірки правильності отриманої тенденції проводився аналіз ефективності виконання велоергометричної проби.

Виконувалося порівняння апаратного показника непрямого $VO_{2 \max}$ і прогнозованого $VO_{2 \max}$, обчисленого за формулою. Отримане значення порівнювалося з $VO_{2 \max}$ зафіксованим велоергометром та визначався відсоток максимального $VO_{2 \max}$ від прогнозованого $VO_{2 \max}$. У випадку коли цифри обох значень співпадали (100%) або якщо відсоток максимального $VO_{2 \max}$ від прогнозованого становив більше 100% - це означало, що потенційні фізичні можливості повністю відповідали реальним, проба виконана ефективно, пік фізичних можливостей досягнутий, а рівень ТФН є достовірним. Якщо отриманий відсоток становив менше 100% - це свідчило про те, що пацієнт виконав функціональну пробу неефективно, передчасно закінчив її виконання через небажання, лінощі, а не через фізичне виснаження.

Серед дітей основної групи 31 дитина (25,8%) мала відсоток прогнозованого $VO_{2 \max}$ менше 100%, серед дітей групи контролю – 1 дитина (2,9%). Для порівняння двох груп використано критерій χ -квадрат. Відмінність між групами є статистично достовірною на рівні значимості $p = 0,007$.

Результати аналізу даного показника в окремих групах представлено в таблиці 4.2. Множинні порівняння для обстежуваних груп виконано за критерієм χ -квадрат та процедурою МЛГ.

Таблиця 4.2.

Частота виявлення значення прогнозованого $VO_{2\max}$ менше 100% в проаналізованих групах (абс.,%, (95% ДІ))

Показник	Частота			
	I група (n=49)	II група (n=40)	III група (n=31)	Група контролю (n=35)
Значення прогнозованого $VO_{2\max}$ менше 100%	18 ² 36,7 (23,6-50,9)	7 17,5 (7,2-31,1)	6 19,4 (7,2-35,6)	1 ¹ 0,9 (0,0-11,2)

Примітка. ¹-відмінність від I групи, $p=0,002$; ²-відмінність від групи контролю, $p=0,002$.

Медіана (Me [QI; QIII]) відсоткового значення максимального VO_2 від прогнозованого $VO_{2\max}$ у дітей основної групи складала 102,8% [99,9-106,4], у дітей групи контролю – 112,3% [104,9-129,3] ($p<0,001$ за W-критерієм Вілкоксона).

Отже, отримані результати свідчать про статистично достовірну ефективність і якість виконання велоергометрії у досліджуваних групах, що безпосередньо впливає на правдивість, зафіксованих під час виконання функціональної проби, результатів.

З метою визначення наявності залежності між рівнем ТФН та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19, проводився аналіз кореляційного зв'язку між показниками $VO_{2\max}$ та ступенем тяжкості COVID-19.

Перевірка розподілу даних на нормальність за критерієм Д'Агостіно-Пірсона показала, що розподіл відрізняється від нормального на рівні значимості $p=0,030$, тому для проведення аналізу було використано показник рангової кореляції Спірмена.

При проведенні кореляційного аналізу визначався негативний, сильний, ранговий кореляційний зв'язок між $VO_{2\max}$ та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 у дітей обстежуваних груп ($r=-0,842$, $p<0,001$). Результати кореляційного аналізу, що відображені на рисунку 4.2., означають, що для більш вираженого ступеня тяжкості перенесеного COVID-19 характерні більш значні зміни ТФН, за рахунок зменшення показника $VO_{2\max}$.

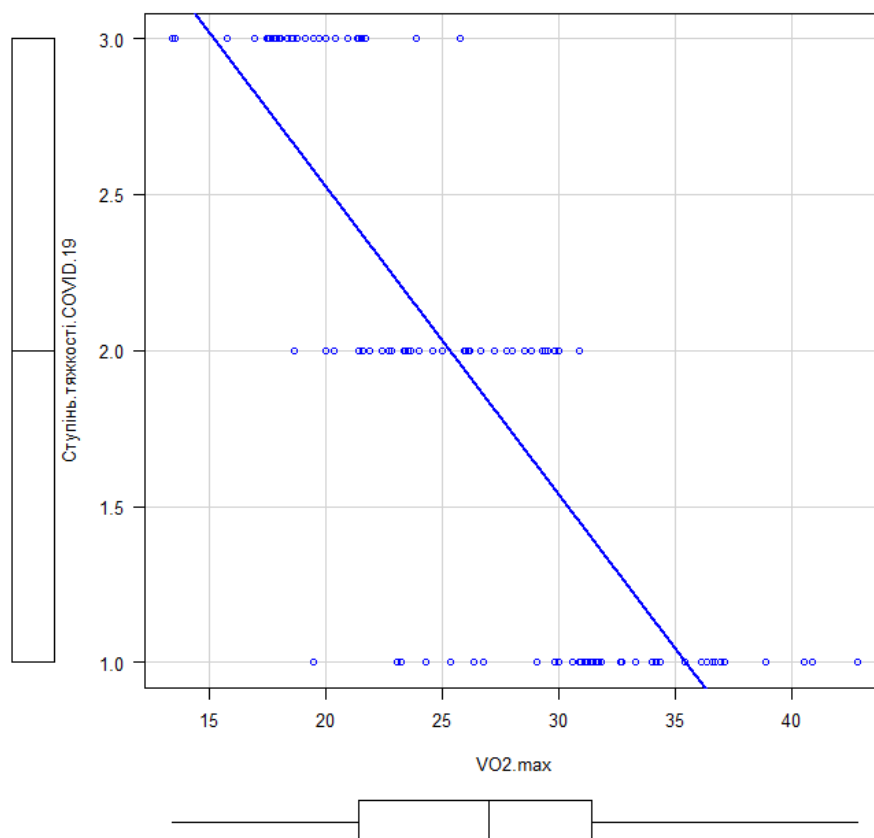


Рис. 4.2. Поле кореляції показників $VO_{2\max}$ та ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 ($r=-0,842$, відмінний від нуля, $p<0,001$).

Аналіз показника $VO_2 \text{ max}$ у дітей основної групи показав, що середнє значення $VO_2 \text{ max}$ у дітей, які мали пост-COVID-19, становило $21,87 \pm 5,26$ мл/кг/хв і було статистично достовірно нижчим, ніж у дітей без постковідного синдрому – $29,96 \pm 5,51$ мл/кг/хв ($p < 0,001$ за критерієм Ст'юдента для двох незалежних вибірок).

В загальному серед дітей, які мали пост-COVID-19, низький рівень ТФН визначався у 84,8% дітей ($n=39$, 95% ДІ 72,7-93,8), а серед дітей без постковідного синдрому – у 52,7% ($n=39$, 95% ДІ 41,2-64,1). Порівняння часток двох груп за методом кутового перетворення Фішера, з урахування поправки Йейтса, показало відмінність на рівні значимості $p < 0,001$.

Також проводився аналіз кореляційного зв'язку між показником $VO_2 \text{ max}$ та наявністю (позначалось як 1) або відсутністю (позначалось як 0) синдрому пост-COVID-19 у дітей в досліджуваних групах. Перевірка даних на нормальність показала, що розподіл відрізняється від нормального на рівні значимості $p = 0,030$. Для проведення кореляційного аналізу використано показник рангової кореляції Спірмена та встановлено негативний, ранговий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,562$, $p < 0,001$). Результати кореляційного аналізу відображено на рисунку 4.3.

Отримані результати свідчать про наявність взаємозв'язку між рівнем ТФН та виявленням постковідного синдрому, який характеризується статистично достовірними нижчими показниками $VO_2 \text{ max}$ у дітей, які мали пост-COVID-19.

Результати аналізу виявленої залежності в окремих групах з урахуванням ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 представлено в таблиці 4.3.

Відповідно до результатів відображених в таблиці 4.3. можна зробити висновок про статистично вірогідну наявність кореляційного зв'язку між рівнем ТФН та виявленням пост-COVID-19 у дітей обстежуваних груп. При цьому,

найбільшої сили зв'язок встановлено у дітей, які перенесли COVID-19 середньої тяжкості, а найменшої сили - у дітей після COVID-19 легкого ступеня.

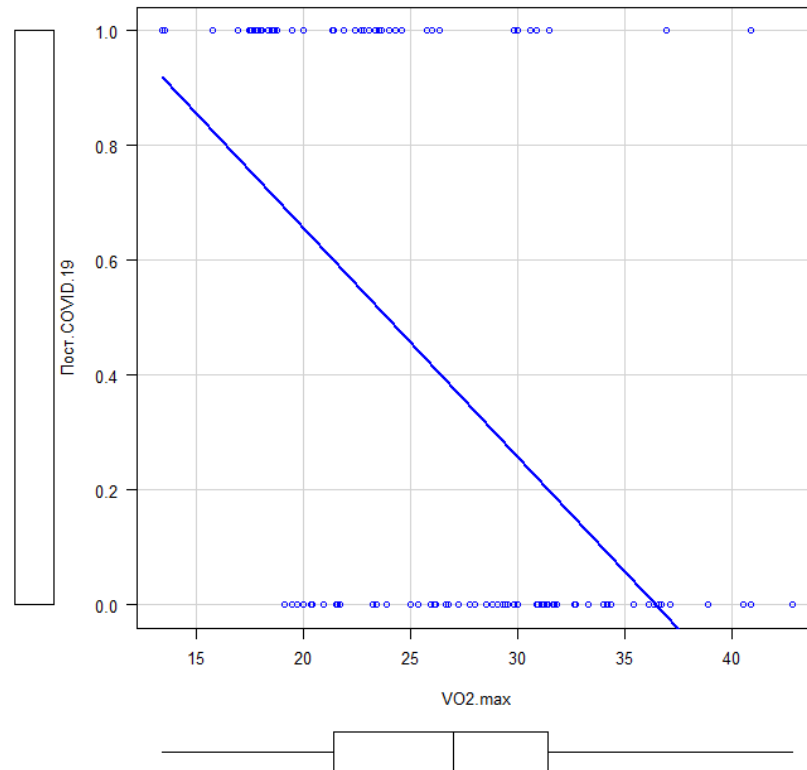


Рисунок 4.3. Поле кореляції показників $VO_2 \max$ та виявлення пост-COVID-19 (наявність (1), відсутністю (0)) у дітей в проаналізованих групах ($r = -0,562$, відмінний від нуля, $p < 0,001$).

Таблиця 4.3.

Результати кореляційного аналізу між $VO_2 \max$ та виявлення пост-COVID-19 з урахуванням ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 в проаналізованих групах (r)

Показники	I група	II група	III група
Показник рангової кореляції Спірмена, r	-0,282	-0,683	-0,591
Рівень значущості відмінності, p	p=0,05	p<0,01	p<0,001

В даному дослідженні також проаналізовано показники інших функціональних параметрів, а саме гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження.

Важливими показниками, що характеризують гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження, є хронотропний резерв (ХР) та індекс хронотропного резерву (ІХР); інотропний резерв (ІР) та індекс інотропного резерву (ІІР). Зокрема, ХР та ІХР відображають можливості серцевого компоненту функціональних резервів, а ІР та ІІР – судинного.

Для опису точкової оцінки ХР та ІХР у дітей в досліджуваних групах використано середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$), оскільки розподіл даних не відрізнявся від нормального на рівні значимості $p \geq 0,1$ за критерієм Шапіро-Уїлка. Результати наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4.

Показники серцевого компоненту гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження у пацієнтів в обстежуваних групах ($\bar{X} \pm SD$)

Показники	I група	II група	III група	Група контролю
ХР у хлопців, пошт./хв	63,3 \pm 15,31 ³	58,24 \pm 13,45 ⁴	44,87 \pm 15,49 ^{1,4}	72,83 \pm 12,79 ^{2,3}
ХР у дівчат, пошт./хв	70 \pm 12,04 ³	57,59 \pm 19,6	49,38 \pm 13,72 ^{1,4}	70,59 \pm 14,29 ³
ІХР у хлопців, у.о.	0,67 \pm 0,19 ^{3,4}	0,62 \pm 0,16 ⁴	0,44 \pm 0,15 ^{1,4}	0,86 \pm 0,25 ^{1,2,3}
ІХР у дівчат, у.о.	0,74 \pm 0,19 ³	0,59 \pm 0,23 ⁴	0,48 \pm 0,18 ^{1,4}	0,83 \pm 0,23 ^{2,3}

Примітка. Дисперсійний аналіз ($p < 0,001$). Метод множинних порівнянь Шеффе. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,01$; ²- відмінність від II групи, $p < 0,01$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,01$; ⁴- відмінність від групи контролю, $p < 0,01$.

Отже, аналіз результатів ХР та ІХР показав, що найгірші результати були зафіксовані і у хлопців, і у дівчат ІІІ групи, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом, і достовірно відрізнялися від показників І групи та групи контролю ($p < 0,01$). Тобто, визначалися схожі з $VO_{2 \max}$ тенденції змін ХР та ІХР залежно від тяжкості перенесеного COVID-19. У хлопців, порівняно з дівчатами, низькі показники ХР та ІХР виявлялися незалежно від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19. У дівчат низькі значення ХР та ІХР спостерігалися у ІІ та ІІІ групі, тобто у дівчат, які перенесли COVID-19 середнього ступеня тяжкості чи з тяжким перебігом. Дівчата, які перенесли COVID-19 легкого ступеня (І група), не мали статистично достовірних змін ХР, ІХР в порівнянні зі здоровими дівчатами ($p = 0,65$).

Для аналізу характеристик судинного компоненту гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження обчислювалися ІР та ІІР. Враховуючи, що при перевірці даних ІР та ІІР визначено, що розподіл відрізнявся від нормального, для представлення даних використовувалась медіана і квартилі Ме [QІ; QІІІ]. Результати аналізу наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5.

Показники судинного компоненту гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження у пацієнтів в обстежуваних групах (Ме [QІ; QІІІ])

Показники	І група	ІІ група	ІІІ група	Група контролю
1	2	3	4	5
ІР у хлопців, мм.рт.ст.	40 [30; 50] ³	30 [25;40] ⁴	28 [20; 30] ^{1,4}	45 [40; 50] ^{2,3}
ІР у дівчат, мм.рт.ст.	40 [30; 45] ³	30 [20;40] ⁴	25 [20; 30] ^{1,4}	40 [40; 45] ^{2,3}

Продовження таблиці 4.5.

1	2	3	4	5
ІР у хлопців, у.о.	0,37 [0,28; 0,5] ³	0,3 [0,25; 0,4]	0,23 [0,2; 0,25] ^{1,4}	0,42 [0,33; 0,45] ³
ІР у дівчат, у.о.	0,39 [0,25; 0,45] ³	0,25 [0,17; 0,4]	0,20 [0,19; 0,25] ^{1,4}	0,37 [0,33;0,43] ³

Примітка. Ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса ($p < 0,001$). Множинні порівняння за критерієм Данна. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,05$; ²-відмінність від II групи, $p < 0,05$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,05$; ⁴-відмінність від групи контролю, $p < 0,01$.

Аналіз результатів представлених в таблиці 4.5. виявив, що зміни ІР та ІР як у хлопців, так і дівчат характеризувалися зниженням показників судинного компоненту гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження переважно у дітей II і III групи. Значення ІР та ІР у хлопців і дівчат I групи не відрізнялися від групи контролю, що свідчить про відсутність впливу перенесеної коронавірусної хвороби з легким перебігом на дані параметри.

З метою підсумкового аналізу змін гемодинамічного забезпечення внаслідок перенесеного COVID-19 визначався серцевий навантажувальний індекс (СНІ).

Для представлення даних використовувалося середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$) (розподіл показників не відрізнявся від нормального на рівні значимості $p \geq 0,1$ за критерієм Шапіро-Уїлка).

Серед хлопців середнє значення СНІ у I групі становило $- 2,41 \pm 0,69$ у.о., у II групі $- 2,24 \pm 0,54$ у.о., у III групі $- 2,75 \pm 0,86$ у.о. і у групі контролю $- 1,60 \pm 0,24$ у.о.. Порівняння груп за дисперсійним аналізом показало відмінність на рівні значимості $p < 0,001$. Метод множинних порівнянь Шеффе виявив статистично

достовірну різницю між I групою і групою контролю ($p < 0,01$), II групою та групою контролю ($p = 0,03$) і III групою та групою контролю ($p < 0,001$). Відмінності між I, II, III групами не були статистично значущими.

Результати дівчат в обстежуваних групах були наступними: у I групі середнє значення СНІ становило $2,24 \pm 0,56$ у.о., у II групі – $2,69 \pm 0,75$ у.о., у III групі – $3,1 \pm 0,6$ у.о., у групі контролю – $1,74 \pm 0,43$ у.о. Статистично вагому різницю виявлено при порівнянні II групи і групи контролю ($p < 0,01$) та III групи і групи контролю ($p < 0,01$) (за методом множинних порівнянь Шеффе). Різниця між I групою та групою контролю встановлено не було ($p = 0,09$), що співпадає з попередньо отриманою тенденцією впливу гострого епізоду COVID-19 легкого ступеня на показники велоергометричної проби серед дівчат.

Отже, результати комплексного аналізу серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 дає можливість зробити висновок про наявність негативного впливу та погіршення описаних характеристик внаслідок перенесеного, особливо з тяжким перебігом, COVID-19. В свою чергу, аналіз результатів СНІ показав, що і COVID-19 середнього, і тяжкого ступеня мають вплив на зміни даного показника, а, отже, гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження. Вплив перенесеного COVID-19 з легким перебігом на СНІ підтверджено лише у групі хлопців.

З метою підтвердження впливу перенесеного COVID-19 на показники серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження проводився кореляційний аналіз зв'язку даних показників зі ступенем тяжкості COVID-19. Результати представлені в таблиці 4.6.

Таким чином, зміни показників серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження, а також СНІ залежать від ступеню тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби, що підтверджується

статистично достовірними слабкими ранговим кореляційними зв'язками між даними параметрами.

Таблиця 4.6.

Результати кореляційного аналізу між показниками гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 в проаналізованих групах (r)

Показники	Значення рангової кореляції Спірмена, r	Рівень значущості відмінності, p
Хронотропний резерв (ХР)	-0,455	p<0,001
Індекс хронотропного резерву (ІХР)	-0,454	p<0,001
Інотропний резерв (ІР)	-0,455	p<0,001
Індекс інотропного резерву (ІІР)	-0,472	p<0,001
Серцевий навантажувальний індекс (СНІ)	0,315	p<0,01

Результати роботи серцево-судинної системи під час виконання проби з фізичним навантаженням дають можливість проаналізувати, окрім перерахованих вище показників, також і міокардіальні резерви, а саме: індекс енергетичних витрат (ІЕВ), коефіцієнт витрачання резервів міокарда (КВРМ), індекс ефективності роботи серця (ІЕРС). Ці характеристики описують ефективність роботи серцево-судинних резервів під час фізичного навантаження, а отже рівень витривалості та адаптаційних можливостей організму.

Розподіл значень міокардіальних резервів відрізнявся від нормального в обстежуваних групах, тому дані представлені через медіану (Me) і квантилі [QI; QIII]. Результати аналізу представлені в таблиці 4.7. та на рисунках 4.3, 4.4.

Аналіз значень ІЕВ та КВРМ показав, що серед дітей, які перехворіли на коронавірусну інфекцію, найгірші показники спостерігалися у II та III групі, з достовірно значимою відмінністю від групи контролю ($p < 0,01$). Як у хлопців, так і у дівчат I групи визначалися нижчі значення ІЕВ та КВРМ, ніж у групі II та III, проте достовірна різниця медіан при порівнянні з групою контролю спостерігалася лише у показника ІЕВ у хлопців.

Таблиця 4.7.

**Показники міокардіальних резервів у пацієнтів в обстежуваних
групах (Me [QI; QIII], у.о.)**

Показники	I група	II група	III група	Група контролю
ІЕВ у хлопців, у.о.	6,35 [5,25; 8,66] ^{3,4}	6,76 [6,34; 8,96] ⁴	12,34 [7,48; 14,70] ^{1,4}	4,49 [3,50; 5,63] ^{1,2,3}
ІЕВ у дівчат, у.о.	6,47 [5,38; 7,38] ^{2,3}	8,57 [7,7; 10,55] ^{1,4}	13,69 [11,00; 18,52] ^{1,4}	5,06 [4,18; 5,61] ^{2,3}
КВРМ у хлопців, у.о.	3,46 [2,91; 4,79]	3,76 [2,49; 4,78]	5,49 [3,02; 6,95] ⁴	2,84 [2,19; 3,29] ³
КВРМ у дівчат, у.о.	3,49 [3,07; 4,35] ³	4,48 [3,54; 6,54] ⁴	5,89 [4,55; 8,13] ^{1,4}	3,04 [2,67; 3,38] ^{2,3}

Примітка. Ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса ($p < 0,001$).

Множинні порівняння за критерієм Данна. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,05$; ²-відмінність від II групи, $p < 0,05$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,05$; ⁴ - відмінність від групи контролю, $p < 0,05$.

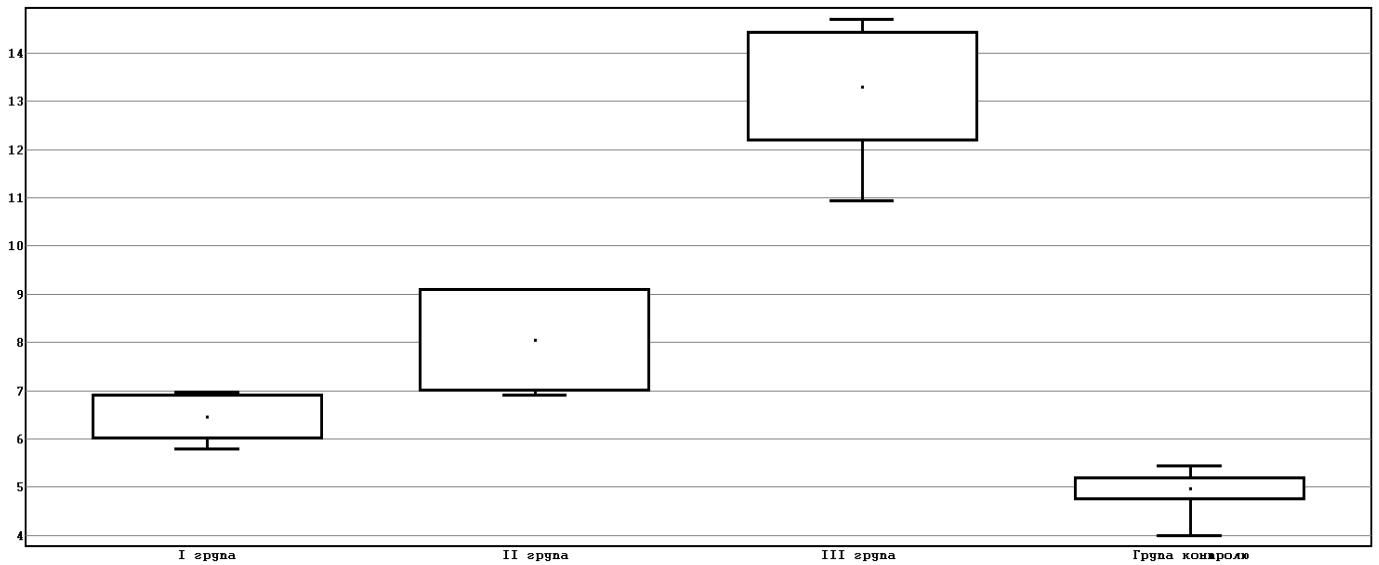


Рисунок 4.3. Інтервальна оцінка медіани ІЕВ у проаналізованих групах (вказано медіана, квартилі та 95% ДІ).

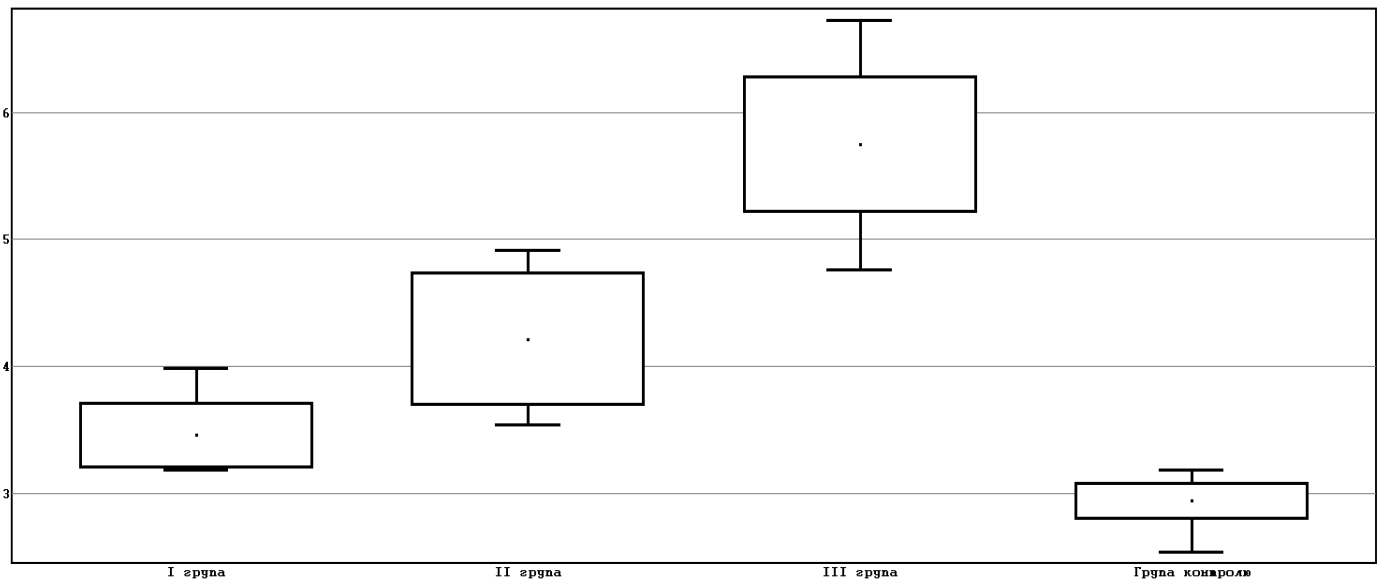


Рисунок 4.4. Інтервальна оцінка медіани KBPM у проаналізованих групах (вказано медіана, квартилі та 95% ДІ).

Отримані дані свідчать про найменш економне використання резервів міокарда у дітей, які перенесли коронавірусну хворобу середньої тяжкості і з тяжким перебігом, тобто COVID-19, що супроводжувався пневмонією різного

ступеня тяжкості. Отже, перенесений гострий епізод COVID-19 має негативний вплив на показники ІЕВ та КВРМ в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, зміни яких залежать від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19.

З метою підтвердження впливу перенесеного COVID-19 на міокардіальні резерви дітей проводився кореляційний аналіз взаємозв'язку показників ІЕВ та КВРМ зі ступенем тяжкості COVID-19. Враховуючи, що розподіл даних відрізнявся від нормального в різних групах, було обчислено показники рангової кореляції Спірмена. Результати представлені в таблиці 4.8.

Показники рангової кореляції Спірмена показали наявність позитивного, кореляційного зв'язку середньої сили між ІЕВ та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 ($r=0,515$) і слабкий зв'язок між КВРМ та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 ($r=0,331$) (рисунок 4.5. і 4.6. відповідно).

Таблиця 4.8.

Результати кореляційного аналізу між значеннями ІЕВ, КВРМ та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 в проаналізованих групах (r)

Міокардіальний резерв	Показник рангової кореляції Спірмена, r	Рівень значущості відмінності, p
Індекс енергетичних витрат (ІЕВ)	0,515	$p<0,001$
Коефіцієнт витрачання резервів міокарда (КВРМ)	0,331	$p<0,005$

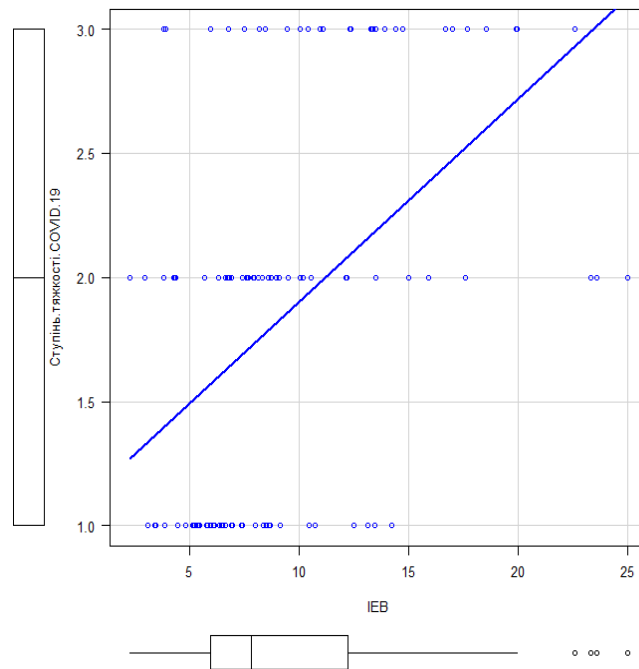


Рисунок 4.5. Поле кореляції показників ІЕВ та ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 ($r=0,515$, відмінний від нуля, $p<0,001$).

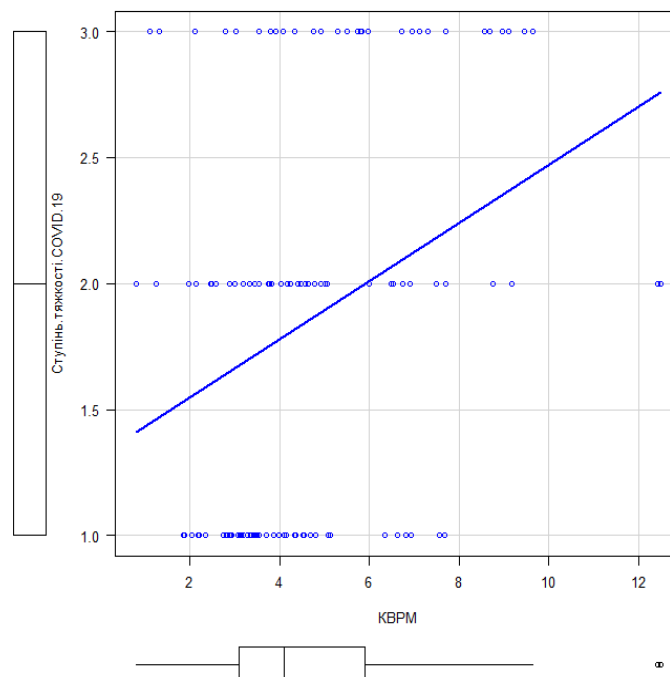


Рисунок 4.6. Поле кореляції показників KBPM та ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 ($r=0,331$, відмінний від нуля, $p<0,005$).

Таким чином, результати даного етапу дослідження та їх аналіз свідчать про зниження рівня ТФН у дітей, які перехворіли на COVID-19, що визначалося в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, в порівнянні з дітьми, які на COVID-19 не хворіли ($p < 0,05$). Доведено взаємозв'язок, між значенням вираженості змін ТФН і різними ступенями тяжкості коронавірусної хвороби у хлопців. Також показано, що легкий перебіг COVID-19 у дівчат не чинить значного впливу на стан ТФН, на відміну від COVID-19 середнього і важкого ступеня, що супроводжувався пневмонією. В загальному виявлено позитивний сильний ранговий кореляційний зв'язок між $VO_{2 \max}$ та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 у дітей обстежуваних груп ($r = 0.842$, $p < 0.001$). Отримані результати дослідження також свідчать про те, що у дітей з пост-COVID-19 визначався статистично достовірно гірший рівень ТФН, в порівнянні з дітьми без постковідного синдрому.

Крім цього, встановлено вплив перенесеного COVID-19 на показники гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження. COVID-19 середнього і важкого ступеня, що супроводжувався пневмонією різного ступеня тяжкості в анамнезі, обумовлював погіршення показників ХР, ІХР, ІР, ІІР та СНІ і у хлопців, і у дівчат ($p < 0,05$), в порівнянні зі здоровими дітьми.

Показано, що COVID-19 також чинить негативний вплив і на показники міокардіальних резервів дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, зокрема ІЕВ та КВРМ, що характеризується зниженням ефективності використання енергетичних резервів організму у дітей після перенесеної коронавірусної хвороби. При цьому також виявлено, що рівень погіршення даних показників залежав від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19, що підтверджувалося позитивними кореляційними зв'язками різної сили між даними значеннями ($r = 0,515$, $p < 0,001$; $r = 0,331$, $p < 0,005$ відповідно). Отримані результати свідчать про вплив гострого COVID-19 на функціональний стан ССС та адаптаційні можливості організму дітей. Наші дані доцільно враховувати при

призначенні лікувально-реабілітаційних методів корекції стану ТФН дітям, які перехворіли на COVID-19.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Марушко ЮВ, Гищак ТВ, Дмитришин ОА. (2023). Стан толерантності до фізичного навантаження та характеристика міокардіальних резервів у дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 6(134): 91-97. doi 10.15574/SP.2023.134.91.
2. Sodyl M, Dmytryshyn O. Exercise intolerance in children after COVID-19. В: Матеріали II Міжнародної студентської наукової конференції, м. Черкаси, 21 жовтня, 2022 рік / ГО «Молодіжна наукова ліга». Вінниця : Європейська наукова платформа; 2022. с. 296-297.
3. Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Чабанович ОВ, Бовкун ОА. Порушення толерантності до фізичного навантаження у дітей, які перенесли COVID-19. В: Кучин ЮЛ. редактор. Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди, м. Київ, 16 вересня 2022 року: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2022 р. Київ : Медінформ; 2022. с. 81-82.

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

Мета даного етапу дослідження - вивчення показників якості життя (ЯЖ) дітей в періоді більше 12 тижнів після перенесеного COVID-19, та порівняння їх з рівнем ЯЖ дітей, які на COVID-19 не хворіли.

Як зазначалося вище, оцінка ЯЖ проводилася у дітей основної групи та групи контролю за допомогою україномовної версії опитувальника PedsQL 4.0. [142]. У кожній досліджуваній групі, а також окремо у хлопців та дівчат, було проаналізовано три основні оцінки: підсумковий бал за фізичний стан здоров'я, підсумковий бал за психосоціальне здоров'я та загальний бал за шкалою PedsQL 4.0.

При перевірці даних показників ЯЖ на нормальність за критерієм Д'Агостіно-Пірсона встановлено, що розподіл даних не відрізняється від нормального, тому для представлення результатів використано середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$).

Середнє значення балів підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я в основній групі становило $76,64 \pm 8,62$, в групі контролю – $87,68 \pm 6,01$ ($p < 0,001$ за критерієм Стюдента для двох незалежних вибірок). Середнє значення балів підсумкової оцінки психосоціального здоров'я в основній групі складало $68,57 \pm 7,67$, в групі контролю – $85,43 \pm 6,21$ ($p < 0,001$ за критерієм Стюдента для двох незалежних вибірок). Середнє значення загального балу за шкалою PedsQL 4.0. в основній групі становило $72,61 \pm 6,69$, в групі контролю – $86,55 \pm 5,1$ ($p < 0,001$ за критерієм Стюдента для двох незалежних вибірок).

Отже, кожна з оцінок ЯЖ характеризувалася достовірно нижчими показниками в основній групі в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$), що свідчить про гірший рівень ЯЖ у дітей, які мали COVID-19 та термін після гострого епізоду коронавірусної хвороби більше 12 тижнів, ніж у дітей, які на

коронавірусну інфекцію не хворіли. Середнє значення балів підсумкової оцінки за психосоціальне здоров'я було нижчим в порівнянні з середнім підсумкової оцінки за фізичне здоров'я ($p < 0,001$ за критерієм Стюдента для двох незалежних вибірок), що може свідчити про більш виражений вплив гострого епізоду COVID-19 на психосоціальне здоров'я, ніж на фізичний його компонент.

Для вивчення особливостей виявлених змін проводився аналіз кожної окремо взятої оцінки ЯЖ у дітей I, II, III групи загалом та окремо у хлопців і дівчат.

Результати аналізу підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я в досліджуваних групах представлено в таблиці 5.1. та на рисунку 5.1.

Таблиця 5.1.

Показники підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я у досліджуваних групах ($\bar{X} \pm SD$)

Показник ЯЖ	I група	II група	III група	Група контролю
Підсумкова оцінка стану фізичного здоров'я у хлопців	81,71±5,46 ^{3,4} 4	81,07±6,39 ^{3,4}	65,83±5,60 ^{1,2} 4	88,37±6,93 ^{1,2,3}
Підсумкова оцінка стану фізичного здоров'я у дівчат	81,25±5,46 ³	76,22±5,55 ^{3,4}	67,77±8,82 ^{1,2} 4	86,95±4,97 ^{2,3}
Загальна підсумкова оцінка стану фізичного здоров'я	81,51±5,41 ³ 4	78,28±6,33 ^{3,4}	66,83±7,38 ^{1,2} 4	87,68±6,01 ^{1,2,3}

Примітка. Дисперсійний аналіз ($p < 0,001$). Метод множинних порівнянь Шеффе. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,01$; ²- відмінність від II групи, $p < 0,01$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,01$; ⁴ відмінність від групи контролю, $p < 0,01$.

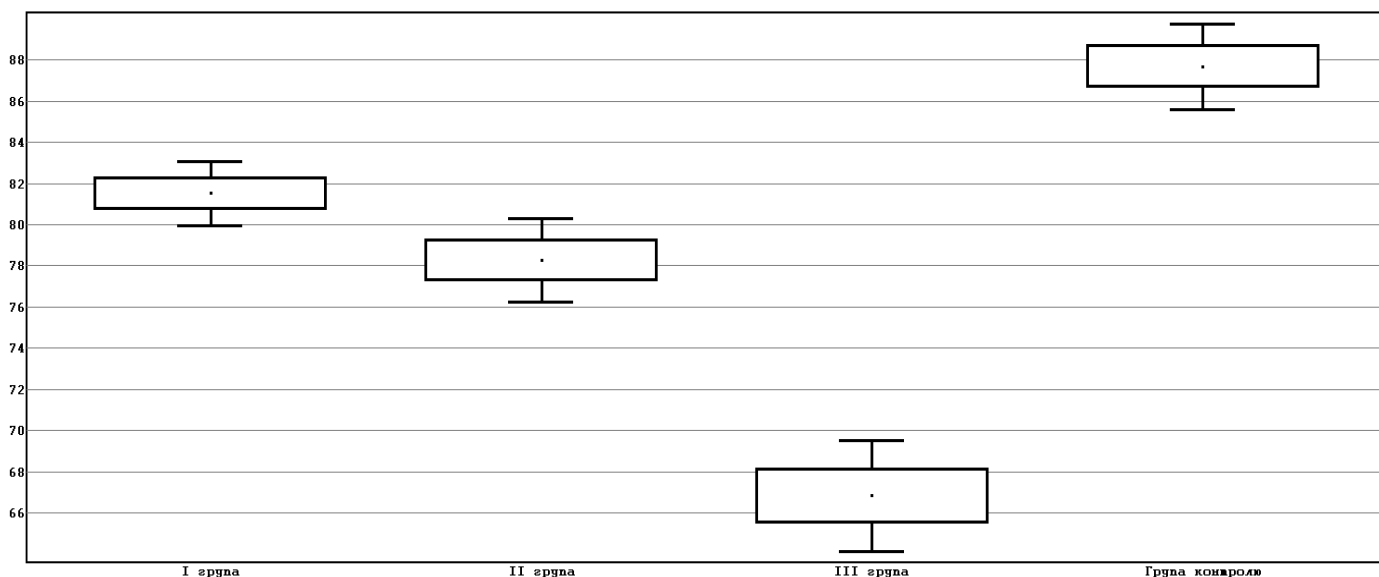


Рисунок 5.1. Інтервальна оцінка значень підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я у досліджуваних групах (вказано середнє значення, стандартне відхилення та 95% ДІ).

Аналіз підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я у хлопців та дівчат показав, що найгірші результати фіксувалися у III групі, що статистично вірогідно відрізнялися від I, II групи та групи контролю ($p < 0,01$). Результати II групи займали проміжне положення та мали достовірну різницю з III групою ($p < 0,01$) і групою контролю ($p < 0,01$), та не мали відмінності від I групи, ні у хлопців, ні у дівчат ($p = 0,05$), що свідчить про відсутність різниці змін підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я у випадку перенесеного COVID-19 легкого чи середнього ступеня тяжкості. Показники I групи були найвищими серед дітей, які перенесли COVID-19, і статистично достовірно відрізнялися від III групи ($p < 0,01$) та групи контролю серед хлопців ($p < 0,01$), і лише від III групи серед дівчат ($p < 0,01$).

Аналіз загального значення підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я показав подібні зміни. Показники III групи були найнижчими і статистично достовірно відрізнялися від результатів I, II групи та групи контролю ($p < 0,01$).

Результати I і II групи мали відмінність від групи контролю ($p < 0,01$), але між собою статистично достовірно не відрізнялися ($p = 0,12$).

Отже, гострий епізод COVID-19 в анамнезі впливає на рівень підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 згідно з анкетною оцінкою ЯЖ. Особливо значущою є зміна як у хлопців, так і у дівчат у випадку перенесеного COVID-19 з тяжким перебігом. Коронавірусна хвороба легкого і середнього ступеня тяжкості також впливає на підсумкову оцінку стану фізичного здоров'я у хлопців, проте при попарному порівнянні ступінь змін, залежно від тяжкості, встановлено не було. Серед дівчат статистично достовірної різниці між рівнем підсумкової оцінки за фізичне здоров'я в I групі та групі контролю встановлено не було, що свідчить про відсутність впливу COVID-19 з легким перебігом на даний показник.

Результати аналізу підсумкової оцінки психосоціального здоров'я у досліджуваних групах представлено в таблиці 5.2. та на рисунку 5.2.

Таблиця 5.2.

Показники підсумкової оцінки психосоціального здоров'я у досліджуваних групах ($\bar{X} \pm SD$)

Показник ЯЖ	I група	II група	III група	Група контролю
1	2	3	4	5
Підсумкова оцінка стану психосоціального здоров'я у хлопців	68,89±6,46 ⁴	66,08±6,45 4	64,33±6,75 4	83,52±7,14 ^{1,2,3}
Підсумкова оцінка стану психосоціального здоров'я у дівчат	74,92±7,21 ³ 4	69,42±8,14 4	64,69±6,03 1,4	87,45±4,40 ^{1,2,3}

Продовження таблиці 5.2.

1	2	3	4	5
Загальна підсумкова оцінка стану психосоціального здоров'я	71,60±7,38 ^{3,4}	68,00±7,57 ⁴	64,52±6,28 ^{1,4}	85,43±6,21 ^{1,2,3}

Примітка. Дисперсійний аналіз ($p < 0,001$). Метод множинних порівнянь Шеффе. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,01$; ²- відмінність від II групи, $p < 0,01$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,01$; ⁴- відмінність від групи контролю, $p < 0,01$.

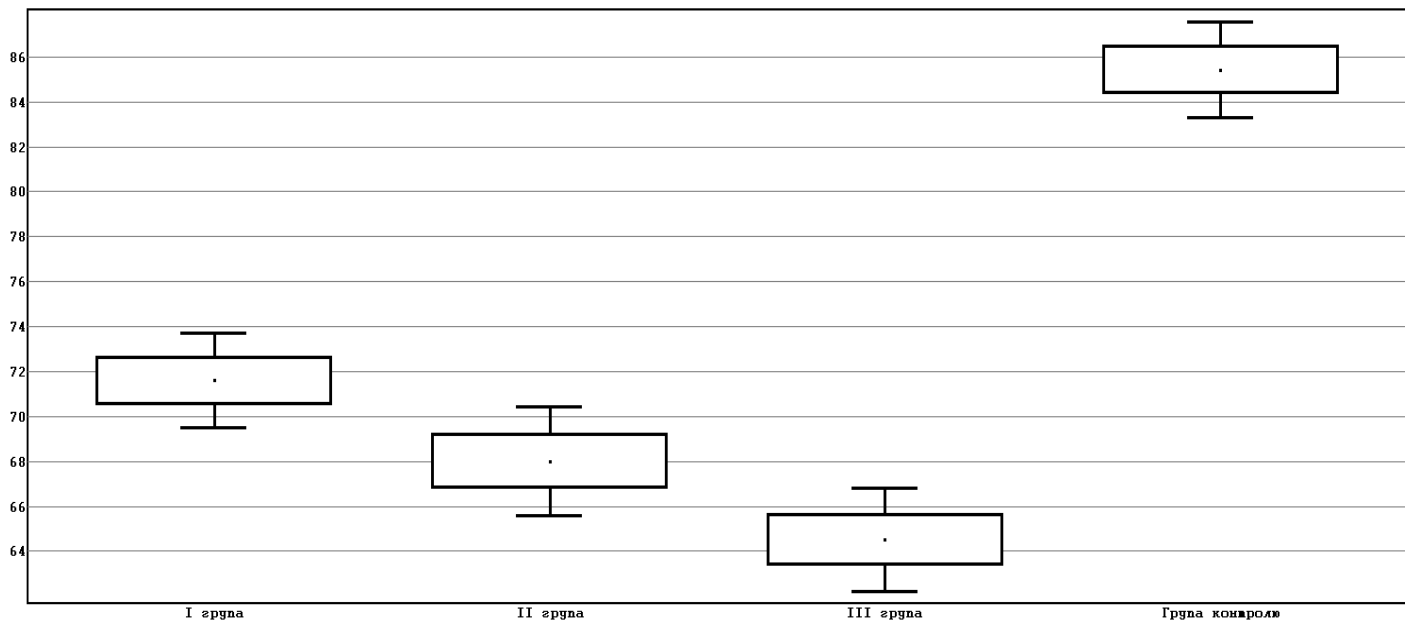


Рисунок 5.2. Інтервальна оцінка значень підсумкової оцінки психосоціального здоров'я у досліджуваних групах (вказано середнє значення, стандартне відхилення та 95% ДІ).

Аналіз підсумкової оцінки психосоціального здоров'я окремо у хлопців та дівчат показав, що найгірші результати визначалися у III групі, що статистично достовірно відрізнялися від групи контролю. Значення I та II групи були

вищими, в порівнянні з III групою із значущою відмінністю від групи контролю на рівні $p < 0,01$.

Аналіз загального значення підсумкової оцінки психосоціального здоров'я також виявив найгірші показники у III групі. Відмічалась тенденція до зростання середнього арифметичного у II та I групах. Статистично достовірна різниця визначалася при порівнянні кожної окремої групи з групою контролю, що свідчить про наявність впливу перенесеного COVID-19 на рівень підсумкової оцінки за психосоціальне здоров'я ($p < 0,01$). При цьому, результати порівняння I і II групи, II і III групи між собою статистично достовірно не відрізнялися ($p = 0,13$ і $p = 0,23$ відповідно). Однак статистично достовірна різниця визначалася при порівнянні I та III групи ($p < 0,05$).

Отже, гострий епізод COVID-19 в анамнезі впливає на рівень підсумкової оцінки психосоціального здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 згідно з анкетною визначення ЯЖ. Але не виявлено чіткої залежності даних змін від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19. Отримані результати свідчать про серйозний психосоціальний ефект коронавірусної хвороби, що може конкурувати з впливом та змінами фізичного стану здоров'я.

Для формування загального висновку щодо змін рівня ЯЖ внаслідок перенесеного COVID-19 також було проаналізовано загальний бал за шкалою PedsQL 4.0. у дітей досліджуваних груп. Отримані результати представлені в таблиці 5.3. та на рисунку 5.3.

Найнижчі результати загального балу за шкалою PedsQL 4.0. були виявлені в III групі, найвищі - серед дітей, які перенесли легкий COVID-19. При проведенні множинних порівнянь статистично достовірна різниця визначалася у всіх групах ($p < 0,01$). Отримані результати підтверджують зниження рівня ЯЖ у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, що відмічалось внаслідок перенесеної коронавірусної хвороби. Аналіз даного показника окремо у групах

хлопців та дівчат виявив таку ж, як описану вище тенденцію, щодо динаміки змін загального балу за шкалою PedsQL 4.0.

Таблиця 5.3.

Показники загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у дітей в досліджуваних групах ($\bar{X} \pm SD$)

Показник ЯЖ	I група	II група	III група	Група контролю
Загальний бал у хлопців	75,30±4,82 ^{3,4}	73,57±4,57 ^{3,4}	65,08±4,50 ^{1,2,4}	85,94±5,97 ^{1,2,3}
Загальний бал у дівчат	78,09±3,99 ^{2,3,4}	72,82±6,01 ^{1,3,4}	66,23±6,33 ^{1,2,4}	87,20±4,06 ^{1,2,3}
Середнє значення загального балу	76,55±4,64 ^{2,3,4}	73,14±5,40 ^{1,3,4}	65,68±5,46 ^{1,2,4}	86,55±5,1 ^{1,2,3}

Примітка. Дисперсійний аналіз ($p < 0,001$). Метод множинних порівнянь Шеффе. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,01$; ²- відмінність від II групи, $p < 0,01$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,01$; ⁴- відмінність від групи контролю, $p < 0,01$.

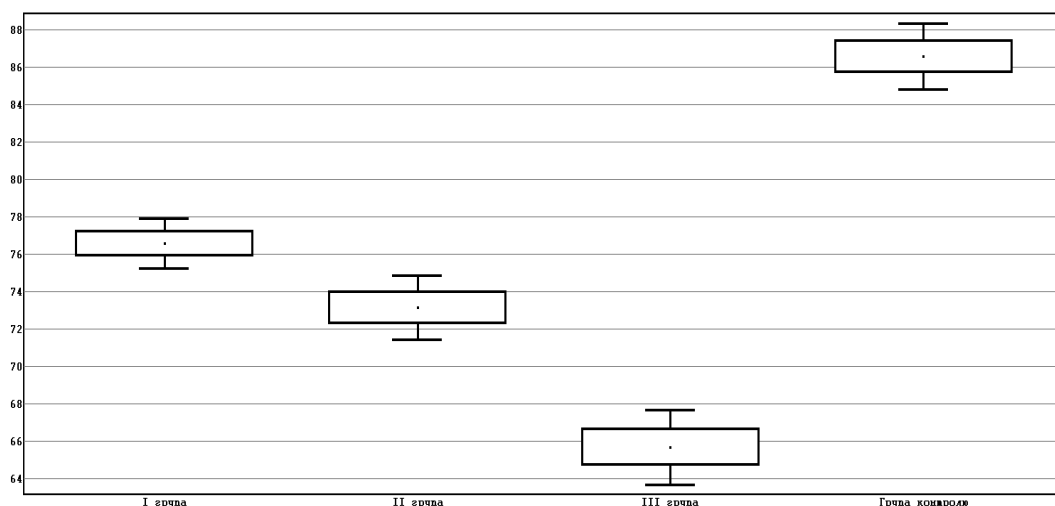


Рисунок 5.3. Інтервальна оцінка значень загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у дітей в досліджуваних групах (вказано середнє значення, стандартне відхилення та 95% ДІ).

З метою визначення залежності змін рівня ЯЖ від статі, проводилося попарне порівняння показників середнього значення загального балу за шкалою PedsQL 4.0. між групами хлопців та дівчат. Середнє значення загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у хлопців становило – $72,21 \pm 6,26$, у дівчат – $72,99 \pm 7,11$. Статистично значущої різниці між середніми виявлено не було ($p=0,566$ за критерієм Стьюдента для незалежних вибірок). При проведенні множинних порівнянь за методом Шеффе результатів хлопців і дівчат в I, II, III групі між собою статистично достовірна різниця не визначалася в жодній групі ($p>0,05$). Отже, результати даного дослідження не виявили гендерних розбіжностей оцінки рівня ЯЖ внаслідок перенесеного COVID-19.

Для вивчення питання, яка сфера ЯЖ зазнає впливу внаслідок перенесеного COVID-19 найбільше, проводилося порівняння показників підсумкової оцінки фізичного і психосоціального здоров'я між собою. У дітей досліджуваних груп середнє значення оцінки психосоціального здоров'я було нижчим, ніж середнє арифметичне оцінки стану фізичного здоров'я. Статистично достовірна різниця встановлювалася при проведенні попарних порівнянь оцінок фізичного і психосоціального здоров'я у I та II групі ($p<0,002$ за критерієм Стьюдента для незалежних вибірок). У III групі такої різниці встановлено не було ні у хлопців, ні у дівчат ($p=0,515$, $p=0,255$ відповідно за критерієм Стьюдента для незалежних вибірок). Отримані дані свідчать про більш виражені зміни психосоціального стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19 легкого і середнього ступеня тяжкості, в порівнянні з фізичним його станом, що співпадає з попередньо отриманими результатами. Щодо коронавірусної хвороби з тяжким перебігом, що супроводжувався пневмонією з ознаками ДН, то її епізод в анамнезі впливав на обидві компоненти якості життя в рівній мірі.

З метою детального аналізу залежності змін ЯЖ від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19, проведено визначення кореляційного зв'язку між

підсумковою оцінкою за фізичне, психосоціальне здоров'я, загального балу за шкалою PedsQL 4.0. та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19. Враховуючи розподіл даних, відмінний від нормального, за критерієм Д'Агостіно-Пірсона для визначення кореляції обчислювався показник рангової кореляції Спірмена. Результати кореляційного аналізу наведені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7.

Результати кореляційного аналізу між значеннями підсумкової оцінки стану фізичного, психосоціального здоров'я, загального балу за шкалою PedsQL 4.0. та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 в проаналізованих групах (r)

Оцінка ЯЖ	Показник рангової кореляції Спірмена, r	Рівень значущості відмінності, p
Оцінка фізичного здоров'я	-0,626	p<0,001
Оцінка психосоціального здоров'я	-0,364	p<0,001
Загальний бал за шкалою PedsQL 4.0.	-0,615	p<0,001

Отже, між показником підсумкової оцінки фізичного стану здоров'я та ступенем тяжкості COVID-19 встановлено негативний, середньої сили ранговий кореляційний зв'язок ($r=-0,626$, $p<0,001$), що підтверджує зміни даного параметра, асоційовані з коронавірусною хворобою та певну залежність змін від ступеню тяжкості COVID-19. Між показником підсумкової оцінки психосоціального стану здоров'я та ступенем тяжкості COVID-19 встановлено негативний, слабкий ранговий кореляційний зв'язок ($r=-0,364$, $p<0,001$), що доводить виражений психосоціальний вплив COVID-19 на даний аспект здоров'я, що в меншій мірі залежить від його ступеня тяжкості. Між загальним балом за шкалою PedsQL 4.0. та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19, встановлено негативний, середньої сили ранговий кореляційний зв'язок ($r=-$

0,615, $p < 0,001$), який свідчить про те, що при збільшенні ступеня тяжкості коронавірусної хвороби, показники ЯЖ в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 в загальному погіршуються. Отже, вплив перенесеного COVID-19 на рівень ЯЖ дітей підтверджується (рисунок 5.4.).

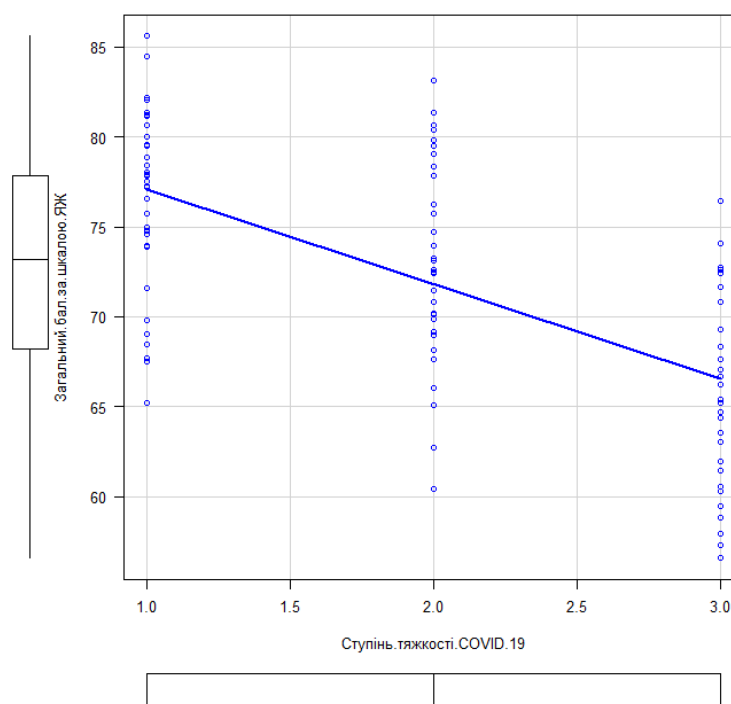


Рисунок 5.4. Поле кореляції показників загального балу за шкалою PedsQL 4.0. та ступеню тяжкості COVID-19 ($r = -0,615$, відмінний від нуля, $p < 0,001$).

З метою вивчення особливостей змін рівня ЯЖ у дітей, які перенесли COVID-19, залежно від наявності або відсутності постковідного синдрому проводився аналіз загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у даних групах дітей. Середнє значення загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у дітей, які мали пост-COVID-19, становило $70,71 \pm 7,329$ і було статистично достовірно нижчим, ніж у дітей без постковідного синдрому – $73,78 \pm 6,014$ ($p = 0,014$ за критерієм Стьюдента для двох незалежних вибірок). Аналіз кореляційного зв'язку між

наявністю пост-COVID-19 та змінами рівня ЯЖ показав, що показник рангової кореляції Спірмена становив $r=-0,227$, $p<0,001$. Отже, виявлено негативний дуже слабкий ранговий кореляційний зв'язок, що свідчить про певну взаємозалежність даних показників (рисунок 5.5.).

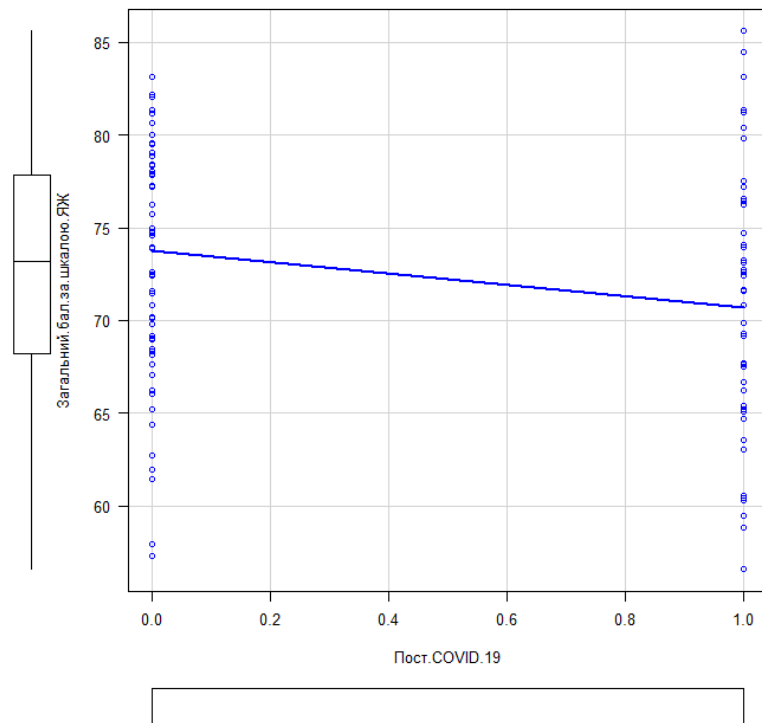


Рисунок 5.5. Поле кореляції показників загального балу за шкалою PedsQL 4.0. та виявленням пост-COVID-19 ($r=-0,227$, відмінний від нуля, $p<0,001$).

З метою вивчення рівнозначності змін стану здоров'я дітей внаслідок перенесеного COVID-19, вивчалася наявність кореляційного зв'язку між $VO_{2\max}$ та загальним балом за шкалою PedsQL 4.0. Показник рангової кореляції Спірмена становив $r = 0,512$, $p<0,001$. Отже, виявлено позитивний ранговий кореляційний зв'язок середньої сили між даними показниками (рисунок 5.6.).

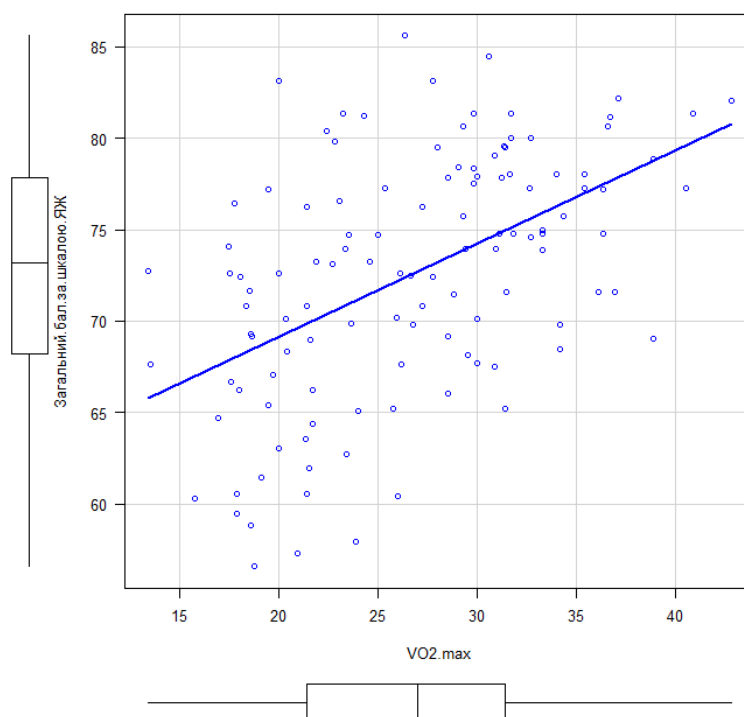


Рисунок 5.6. Поле кореляції показників загального балу за шкалою PedsQL 4.0. та $VO_2 \max$ ($r=0,512$, відмінний від нуля, $p<0,001$).

Отже, згідно з результатами даного етапу дослідження доведено, що перенесений гострий епізод COVID-19 негативно впливає на показники ЯЖ дітей в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, в порівнянні з дітьми, які на COVID-19 не хворіли, що відображено на рисунку 5.7.

Встановлено, що рівень змін залежав від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19. Зниження підсумкової оцінки за фізичне та психосоціальне здоров'я, а також загального балу за шкалою PedsQL 4.0. відмічалось у всіх групах. При цьому найбільш виражені зміни мали місце у дітей III групи, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом. Це підтверджується найнижчими результатами у всіх досліджуваних групах, що статистично достовірно відрізнялися від середніх значень інших груп ($p<0,01$), та попарними порівняннями підсумкових

оцінок фізичного і психосоціального здоров'я, що не виявили достовірної різниці між даними показниками ні у хлопців, ні у дівчат ($p=0,515$, $p=0,255$ відповідно). Отже, перенесений COVID-19 з тяжким перебігом негативно впливає на всі сфери ЯЖ дітей.

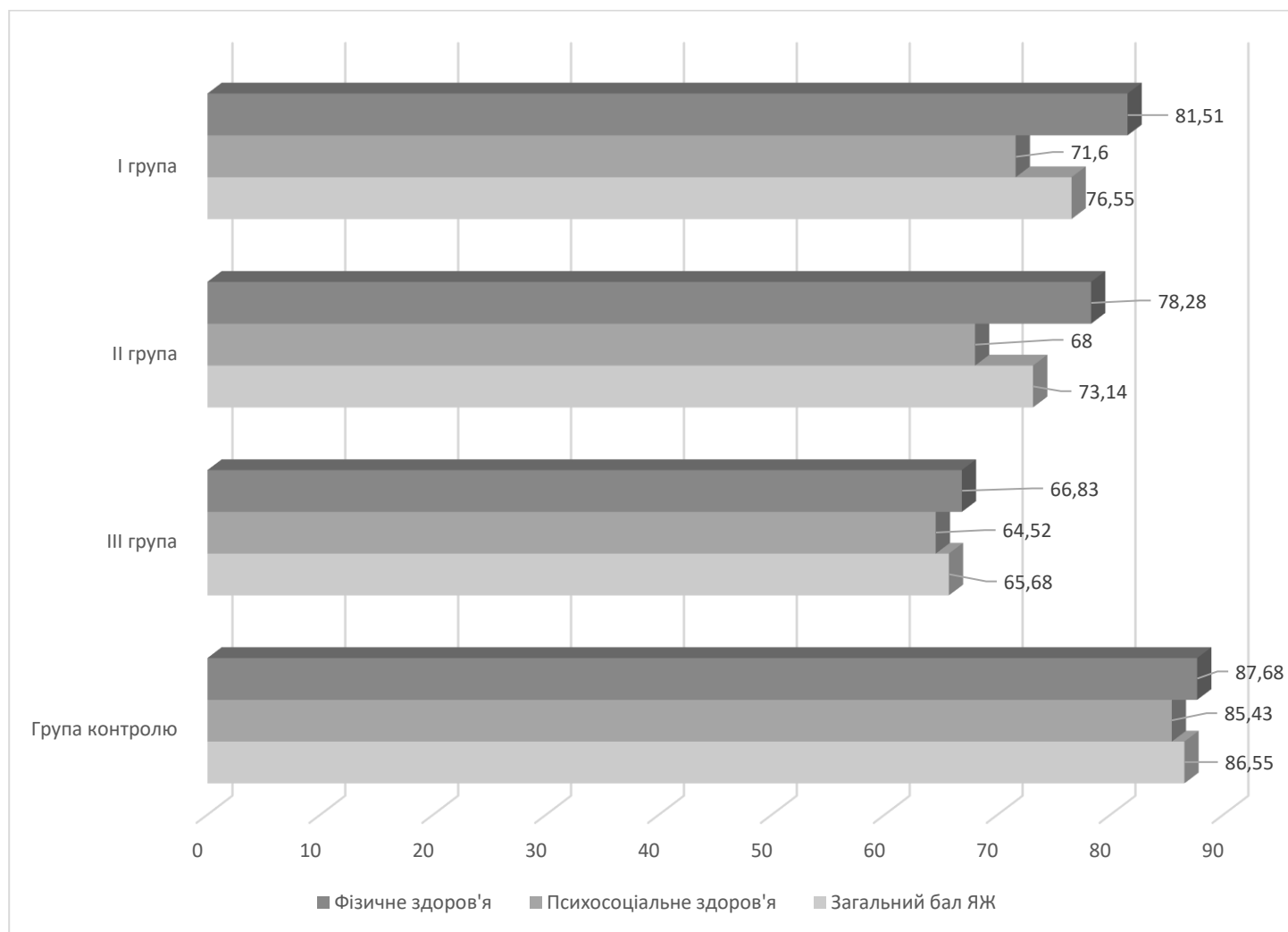


Рисунок 5.7. Діаграма динаміки змін підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я, психосоціального здоров'я та загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у дітей досліджуваних груп (наведено середнє значення).

Підсумкова оцінка стану фізичного здоров'я у дітей I та II групи теж була нижчою в порівнянні з дітьми з групи контролю. Проте, не встановлено залежності змін даного показника від перенесеного COVID-19 з легким перебігом чи середнім ступенем тяжкості. Така часткова залежність підтверджується негативним, ранговим кореляційним зв'язком середньої сили ($r=-0,626$, $p<0,001$) між підсумковою оцінкою фізичного стану здоров'я та ступенем тяжкості COVID-19. Також показано ранговий, позитивний, кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ЯЖ та рівнем ТФН за показником $VO_{2\max}$ ($r=0,512$, $p<0,001$).

Визначався особливо виражений вплив коронавірусної хвороби на психосоціальну компоненту ЯЖ дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19. Середнє значення підсумкової оцінки за психосоціальне здоров'я в I групі було нижчим, ніж у групі контролю з тенденцією до зниження в групі II і III. Також відмічено, що середній показник оцінки психосоціального здоров'я визначався нижчим, ніж середнє значення оцінки стану фізичного здоров'я, з статистично достовірною різницею в I та II групі ($p<0,002$). Отримані дані свідчать про більш виражений вплив коронавірусної хвороби легкого і середнього ступеня тяжкості на психосоціальне здоров'я дітей, в порівнянні з впливом на фізичний стан здоров'я. Це підтверджується і результатами кореляційного аналізу між показником підсумкової оцінки психосоціального стану здоров'я та ступенем тяжкості COVID-19. Встановлено негативний, слабкий ранговий кореляційний зв'язок між даними значеннями ($r=-0,364$, $p<0,001$), що доводить незначну залежність виявлених змін від ступеня тяжкості COVID-19. Таким чином, підтверджено виражений психосоціальний вплив COVID-19, що слабо корелює зі ступенем тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби.

Отримані тенденції щодо зниження ЯЖ у дітей, які хворіли на COVID-19 в порівнянні зі здоровими дітьми, були підтверджені результатами аналізу

загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у досліджуваних групах. При цьому, не виявлено залежності даних змін від статі дітей ($p=0,566$). Також між ступенем тяжкості COVID-19 та загальний балом за шкалою PedsQL 4.0. визначався негативний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,615$, $p < 0.001$). Це свідчить про те, що при збільшенні ступеня тяжкості коронавірусної хвороби показники ЯЖ в загальному погіршуються і вкотре підтверджує вплив перенесеного COVID-19 на рівень ЯЖ дітей.

Також встановлено, що середнє значення загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у дітей з пост-COVID-19 було статистично достовірно нижчим, ніж у дітей без постковідного синдрому ($p=0,014$).

Отримані дані необхідно враховувати при виборі лікувально-реабілітаційних методів корекції рівня ЯЖ дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

Марушко, Ю., & Дмитришин, О. (2023). Оцінка показників якості життя у дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (4), 14–20. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.295431>.

РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА РІВНІВ МАГНІЮ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

Мета даного етапу дослідження - оцінка рівня магнію в сироватці крові у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, та вивчення можливих взаємозалежностей між виявленими змінами та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19, змінами стану здоров'я дітей після коронавірусної хвороби, рівнем ТФН і показниками ЯЖ.

Варто відмітити, що при статистичному аналізі отриманих даних та формуванні висновків щодо результатів в цьому розділі, рівень магнію сироватки крові, за якого визначався його дефіцит, встановлювався при показнику 0,85 ммоль/л, що було прийнято найнижчим пороговим значенням для визначення гіпомagneмії згідно з «Рекомендації щодо оновленої стандартизації контрольних діапазонів магнію в сироватці крові» від 2022 року, запропонованої MaGNet (The Magnesium global network) [121].

Загалом, дефіцит магнію визначався у 95 дітей (79,2%, 95% ДІ 71,4%-86,0%, $p=0,05$) основної групи та у 35 дітей групи контролю (34,3%, 95% ДІ 19,2%-51,2%, $p=0,05$). При порівнянні часток за критерієм χ -квадрат встановлено статистично достовірну різницю на рівні значимості $p<0,001$.

Графічне зображення отриманих результатів наведено на рисунку 6.1 та 6.2.

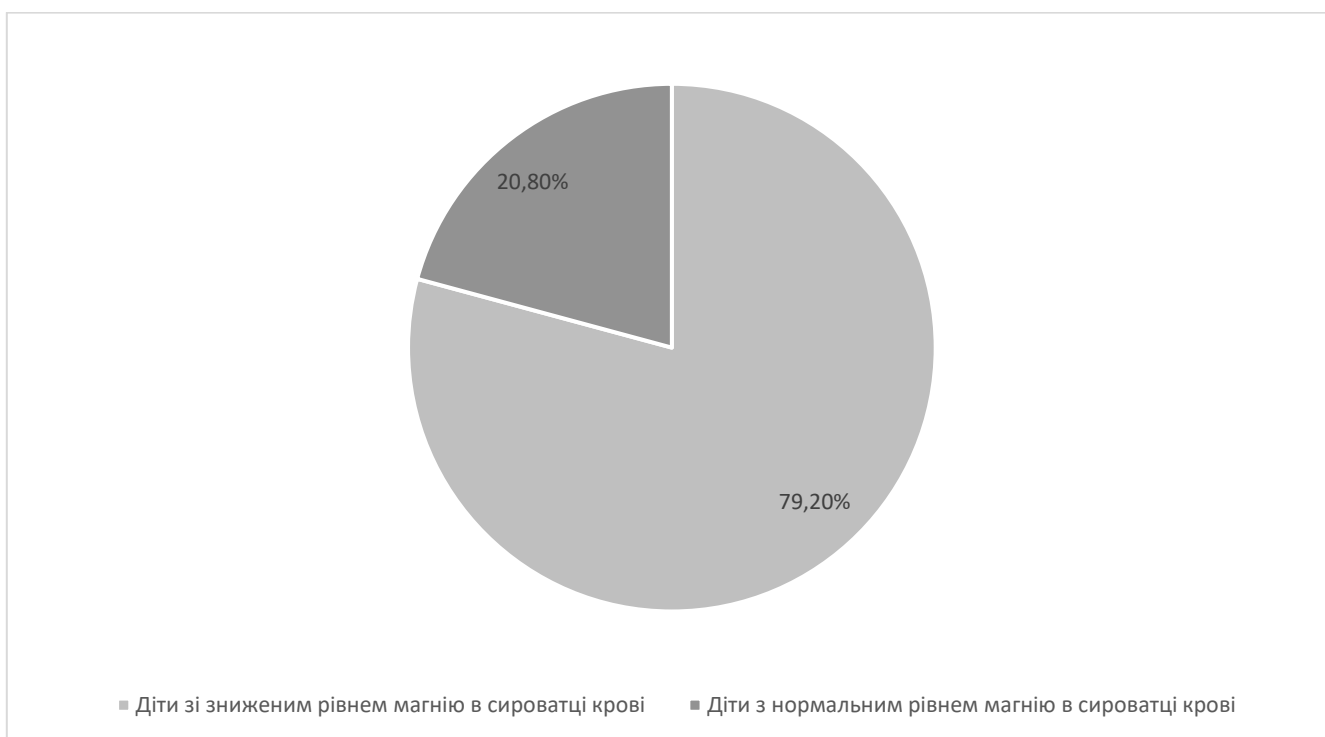


Рисунок 6.1. Діаграма розподілу дітей основної групи залежно від рівня магнію в сироватці крові (%).

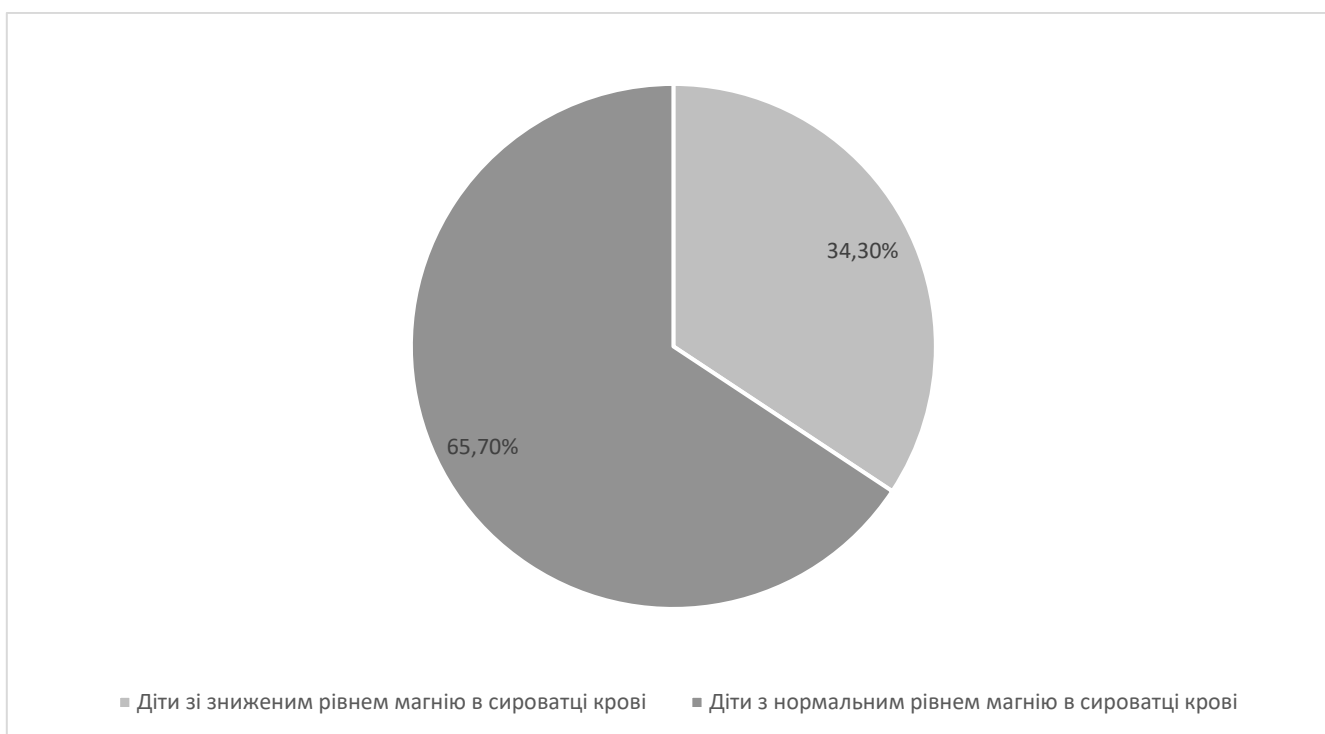


Рисунок 6.2. Діаграма розподілу дітей групи контролю залежно від рівня магнію в сироватці крові (%).

Отже, частота гіпомагніємії серед дітей, які хворіли на коронавірусну хворобу, була в 2,3 рази більшою, ніж серед дітей, які на COVID-19 не хворіли.

При перевірці розподілу значень магнію у дітей досліджуваних груп на нормальність встановлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального на рівні значимості $p=0,004$, тому для статистичного аналізу використано медіану (Me) та кватилі [QI; QIII].

Медіана рівня магнію в сироватці крові у дітей основної групи становить 0,82 ммоль/л [0,77-0,85], і є статистично вірогідно нижчою, ніж у групі контролю – 0,87 ммоль/л [0,85-0,9], $p<0,001$ за W-критерієм Вілкоксона для двох незалежних вибірок (рисунок 6.3.).

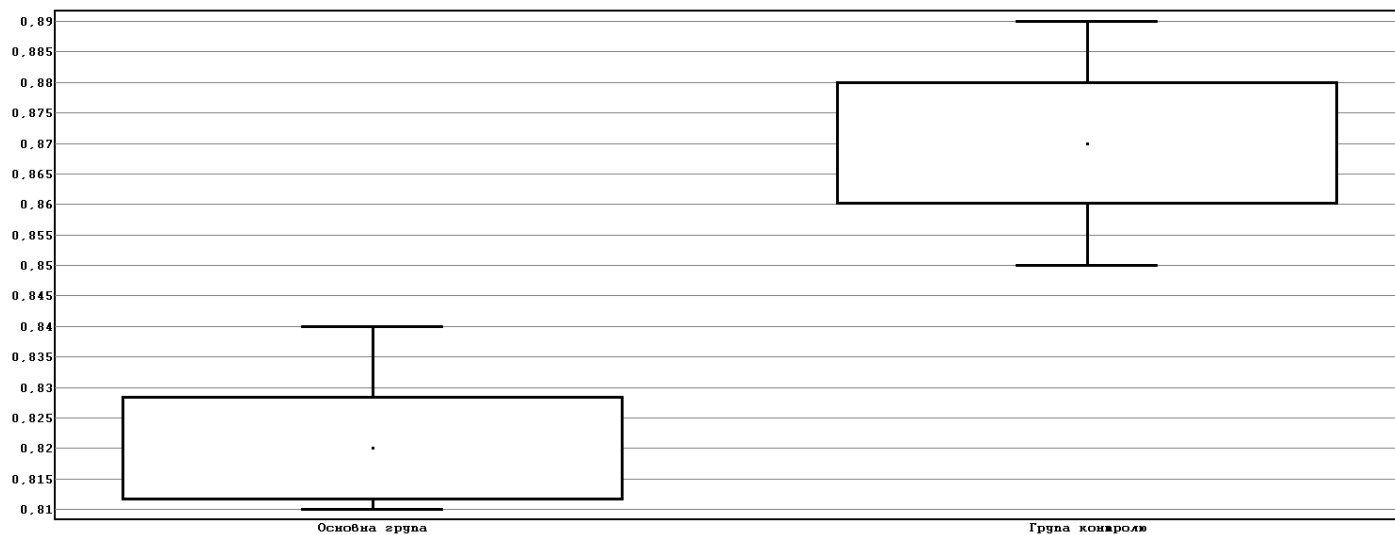


Рисунок 6.3. Інтервальна оцінка рівнів магнію в сироватці крові у дітей в обстежуваних групах, указані медіана, похибка медіани та 95% ДІ.

Таким чином, у дітей, які перенесли COVID-19, встановлено статистично достовірно нижчий рівень магнію в сироватці крові, що визначався в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, ніж у дітей, які на COVID-19 не хворіли.

З метою вивчення ступеню змін рівня магнію в сироватці крові у дітей, які перенесли коронавірусну хворобу, проаналізовано даний показник в пацієнтів основної групи залежно від ступеню тяжкості COVID-19.

Показники медіани рівнів магнію в сироватці крові дітей основної групи і групи контролю наведено в таблиці 6.1. та на рисунку 6.4.

Таблиця 6.1.

Показники рівнів магнію в сироватці крові у пацієнтів в обстежуваних групах (Me [QI; QIII], ммоль/л)

Показник	I група	II група	III група	Група контролю
Медіана рівнів магнію в сироватці крові	0,85 [0,82-0,86] ^{3,4}	0,81 [0,78-0,84] ⁴	0,75 [0,72-0,82] ^{1,4}	0,87 [0,85-0,9] ^{1,2,3}

Примітка. ¹-відмінність від I групи, $p < 0,01$; ²- відмінність від II групи, $p < 0,01$; ³- відмінність від III групи, $p < 0,01$; ⁴- відмінність від групи контролю, $p < 0,01$.

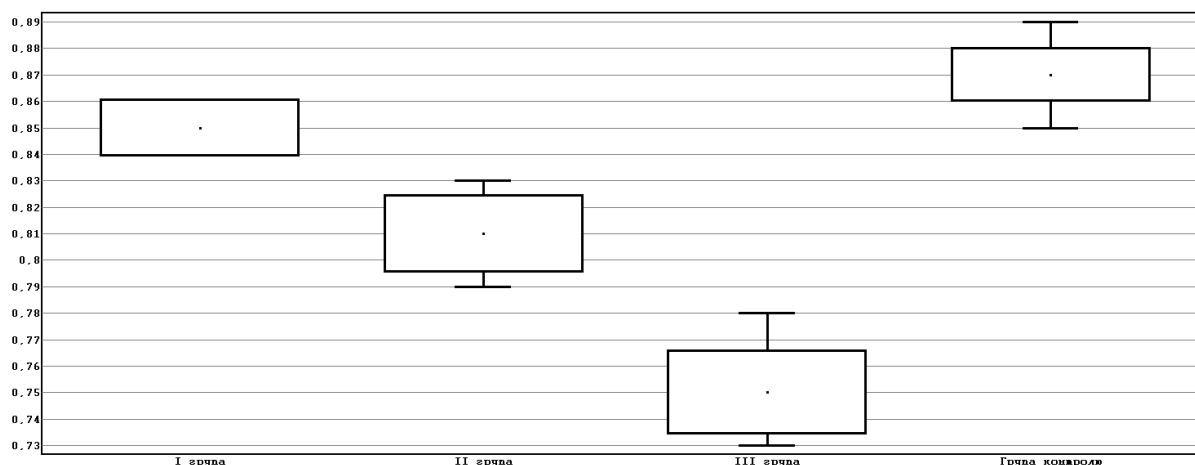


Рисунок 6.4. Інтервальна оцінка медіани рівнів магнію в сироватці крові у пацієнтів у проаналізованих групах (вказано медіана, кватилі та 95% ДІ).

Як видно з результатів, наведених в таблиці 6.1., найнижчий рівень магнію зафіксовано у дітей III групи, спостерігалась тенденція до зростання показників в групі II, а в I групі відмічено найвище значення медіани рівня магнію в сироватці крові серед дітей основної групи. Отримані результати мали статистично достовірну різницю при порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). Це підтверджує попередньо отримані дані, щодо того, що діти, які хворіли на COVID-19, мають знижений рівень магнію в порівнянні зі здоровими дітьми, а також свідчить про те, що рівень зниження залежить від ступеню тяжкості COVID-19.

Також було проаналізовано кореляційний зв'язок між рівнем магнію в сироватці крові у дітей основної групи та ступенем тяжкості COVID-19. Враховуючи, розподіл даних, що відрізнявся від нормального, для даного аналізу використовувався показник рангової кореляції Спірмена, значення якого становило $r = -0,464$, $p < 0,001$, що свідчить про негативний слабкий кореляційний зв'язок між даними показниками (рисунк 6.5.).

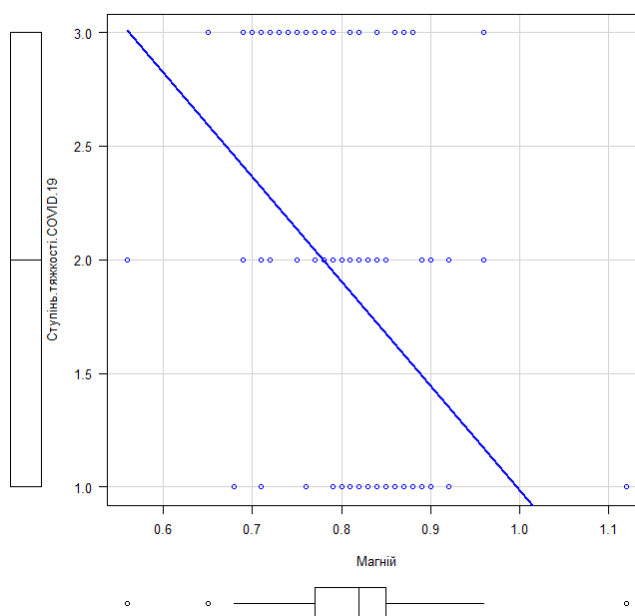


Рисунок 6.5. Поле кореляції показників рівня магнію в сироватці крові та ступеню тяжкості COVID-19 ($r = -0,464$, відмінний від нуля, $p < 0,001$).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що рівень зниження магнію, що виявлявся у дітей через 12 тижнів після коронавірусної хвороби, в певній мірі пов'язано зі ступенем тяжкості перенесеного COVID-19. Це підтверджується найнижчими значеннями магнію в сироватці крові у дітей після COVID-19 з тяжким перебігом та найвищими значеннями у дітей, які перенесли легку форму коронавірусної хвороби, а також негативним слабким кореляційним зв'язком між рівнем магнію та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 ($r=-0,464$, $p<0,001$).

З метою вивчення можливого впливу забезпечення магнієм на зміни стану здоров'я дітей після COVID-19, проводився аналіз рівня магнію в сироватці крові у дітей основної групи залежно від їх результатів анкетування за шкалою втоми Чалдер.

Діти основної групи були розподілені на три підгрупи залежно від кількості балів за даним опитувальником. 34 дитини отримали за шкалою втоми Чалдер від 8 до 10 балів, 46 дітей – від 11 до 14 балів, 40 дітей отримали 15 і більше балів. Результати аналізу медіани рівня магнію у дітей цих підгруп, представлено в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2.

Показники рівнів магнію в сироватці крові у пацієнтів основної групи розподілених на підгрупи залежно від кількості балів за шкалою втоми

Чалдер (Me [QI; QIII], ммоль/л)

Показник	Групи залежно від кількості балів за шкалою втоми Чалдер		
	Від 8 до 10 балів (n=34)	11-14 балів (n=46)	15 балів і більше (n=40)
Медіана рівня магнію	0,85 [0,81; 0,86] ³	0,835 [0,79; 0,85] ³	0,775 [0,72; 0,815] ^{1,2}

Примітка. ¹-відмінність від підгрупи «від 8 до 10 балів», $p < 0,01$; ²-відмінність від підгрупи «11-14 балів», $p < 0,01$; ³- відмінність від підгрупи «15 балів і більше», $p < 0,01$.

Отже, найнижчі показники магнію в сироватці крові визначено у підгрупі дітей з найгіршими результатами анкетування (15 балів і більше) за шкалою втоми Чалдер, що статистично достовірно відрізнялося від групи дітей з низькими (від 8 до 10 балів) та середньою кількістю балів (11-14), $p < 0,01$.

Також проводився аналіз кореляційного зв'язку між даними значеннями. Показник рангової кореляції Спірмена становив $r = -0,386$, $p < 0,001$, тобто виявлено негативний, слабкий кореляційний зв'язок між даними показниками (рисунок 6.6.).

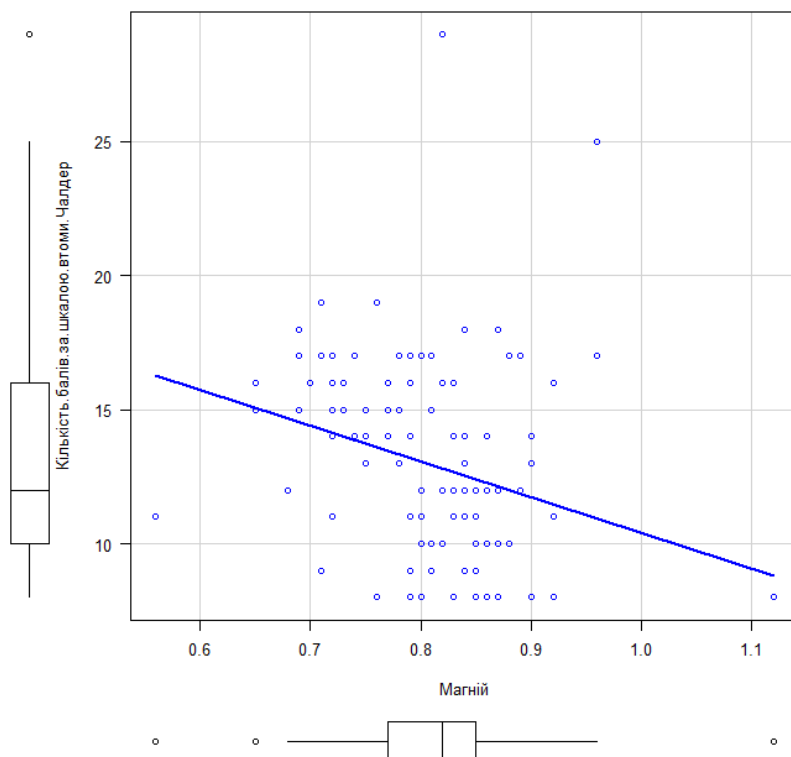


Рисунок 6.6. Поле кореляції показників рівня магнію в сироватці крові та кількості балів за шкалою втоми Чалдер ($r = -0,386$, відмінний від нуля, $p < 0,001$).

Отже, діти, які мали високу кількість балів за шкалою втоми Чалдер, мали нижчі значення рівня магнію в сироватці крові, в порівнянні із дітьми з кращими результатами за тим же опитувальником ($p < 0,01$ за критерієм Данна). Це може свідчити про вплив забезпечення магнієм на відчуття втоми, слабкості, порушення пам'яті та концентрації уваги, що турбують дітей після гострого епізоду COVID-19. Це підтверджується і негативним, слабким ранговим кореляційним зв'язком, який встановлено між даними значеннями ($r = -0,386$, $p < 0,001$).

Для більш детальної оцінки впливу магнію на стан здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, нами було проаналізовано рівень магнію в сироватці крові у дітей з постковідним синдромом та без нього.

Загалом, дефіцит магнію визначався у 37 дітей (80,4%, 95% ДІ 67,5%-90,7%, $p = 0,05$) основної групи з постковідним синдромом, та у 58 дітей без пост-COVID-19 (78,4%, 95% ДІ 68,2%-87,1%, $p = 0,05$). При порівнянні часток за критерієм χ -квадрат статистично достовірної різниці не було встановлено, $p = 0,971$.

Визначено, що медіана рівнів магнію в сироватці крові у дітей основної групи, які мали пост-COVID-19, становила 0,795 ммоль/л [0,72-0,84], і була статистично вірогідно нижчою, ніж у дітей основної групи, які не мали постковідного синдрому – 0,84 ммоль/л [0,79-0,85], $p = 0,005$ за W-критерієм Вілкоксона для двох незалежних вибірок (рисунок 6.7.).

Таким чином, у дітей, які перенесли COVID-19 та в подальшому мали постковідний синдром, встановлено статистично достовірно нижчий рівень магнію в сироватці крові, ніж у дітей, які не мали пост-COVID-19.

Аналіз кореляційного зв'язку між магнієм сироватки крові та наявністю або відсутністю постковідного синдрому показав наявність даної негативної та дуже слабкої кореляції ($r = -0,256$, $p = 0,005$), що свідчить про дуже слабкий

взаємозв'язок між значеннями магнію та розвитком постковідного синдрому. Однак його наявність є статистично достовірною (рисунок 6.8.).

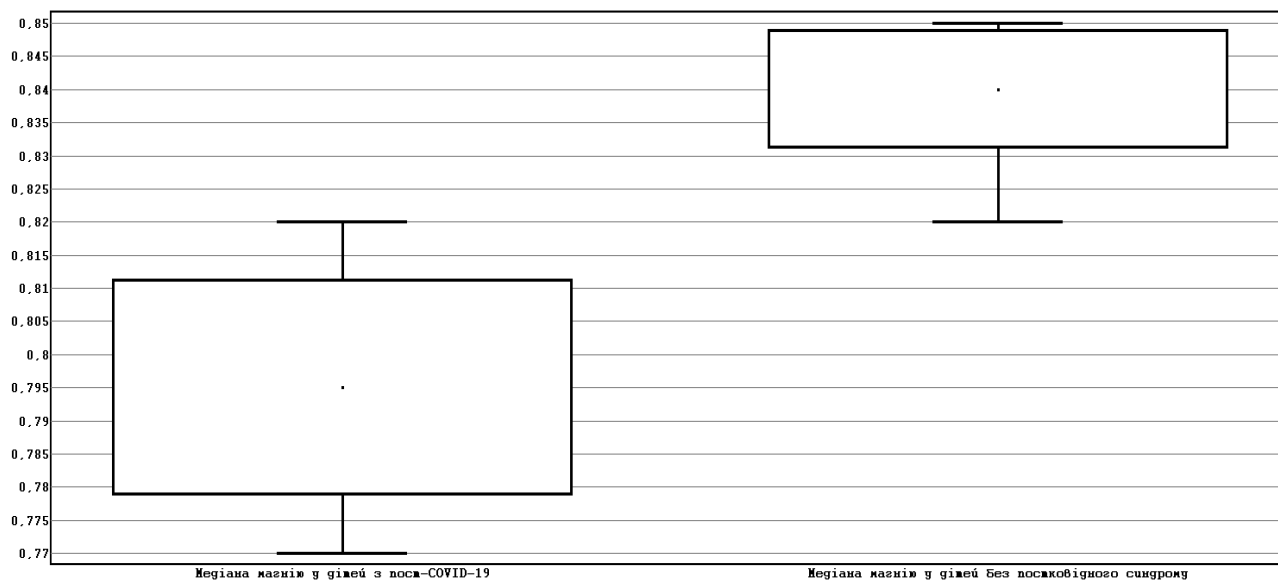


Рисунок 6.7. Інтервальна оцінка рівнів магнію в сироватці крові у дітей з та без пост-COVID-19, указані медіана, похибка медіани та 95% ДІ.

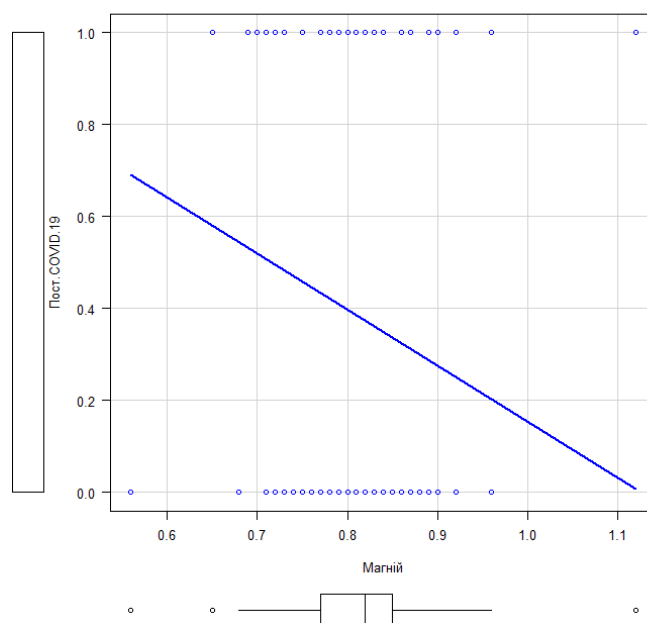


Рисунок 6.8. Поле кореляції показників рівнів магнію в сироватці крові та виявленням пост-COVID-19 ($r=-0,256$, відмінний від нуля, $p<0,001$).

Враховуючи значну біохімічну роль магнію як макроелемента та його участь в процесах проведення нервових імпульсів, скорочення м'язів, регуляції нормального серцевого ритму [67], було проаналізовано його рівень в сироватці крові залежно від рівня ТФН у дітей основної групи.

Проведено розподіл дітей основної групи на дві досліджувані підгрупи з урахуванням рівня ТФН: I група – включала дітей з низьким рівнем ТФН, II група – діти із задовільним рівнем ТФН. Розподіл відбувався з урахуванням показника $VO_{2\max}$ та його нормативних значень [72]. Зокрема, I група включала дітей з низьким ($<35,0$ мл/кг/хв для хлопців, $<25,0$ мл/кг/хв для дівчат) значенням $VO_{2\max}$. У II групу увійшли діти з нижче середнього (35,0-38,3 мл/кг/хв для хлопців, 25,0-30,9 мл/кг/хв для дівчат), середнім (38,4 -45,1 мл/кг/хв для хлопців, 31,0-34,9 мл/кг/хв для дівчат) та добрим (45,2-50,9 мл/кг/хв для хлопців, 35,0-38,9 мл/кг/хв для дівчат) значенням $VO_{2\max}$.

Враховуючи дані критерії, у I групу увійшло 78 дітей, у II групу – 42 дитини.

Медіана рівня магнію у дітей I групи, з низьким рівнем ТФН, була нижчою і (0,8 ммоль/л [0,74;0,84]), ніж у II групі дітей, з задовільним станом ТФН, де медіана рівня магнію склала 0,85 ммоль/л [0,82;0,86], $p<0,001$ за W-критерієм Вілкоксона для незалежних вибірок.

Аналіз отриманих значень в групах дітей з низьким, нижче середнього, середнім і добрим рівнем ТФН наведено в таблиці 6.3.

Таким чином, статистично достовірно нижчі показники магнію в сироватці крові при порівнянні з групою контролю визначалися у дітей, які мали низький та нижче середнього рівень ТФН ($p<0,01$ і $p<0,05$, відповідно). У дітей з середнім та добрим рівнем ТФН відмічалася тенденція до нижчих значень медіани рівня магнію, в порівнянні з дітьми з групи контролю (0,85 ммоль/л проти 0,87 ммоль/л відповідно), однак статистично достовірної різниці встановлено не було ($p>0,05$).

Таблиця 6.3.

Показники рівнів магнію в сироватці крові у пацієнтів в обстежуваних групах залежно від їх рівня ТФН (Me [QI; QIII], ммоль/л)

Показник	Групи залежно від рівня ТФН			
	Низький (n=78)	Нижче середнього (n=23)	Середній (n=11)	Добрий (n=8)
Медіана рівня магнію	0,8 [0,74; 0,84]	0,83 [0,81; 0,85]	0,85 [0,85; 0,87]	0,85 [0,82; 0,855]
Рівень значущості відмінності*	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05

* при порівнянні з групою контролю методом множинних порівнянь за критерієм Данна.

Для вивчення рівня взаємодії цих значень проводився аналіз кореляційного зв'язку між показниками магнію в сироватці крові та $VO_2 \max$. Розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для аналізу використовувався показник рангової кореляції Спірмена, який становив $r=0,437$, $p<0,001$. Таким чином, визначено позитивний, слабкий кореляційний зв'язок між даними показниками (рисунок 6.9.).

Отже, діти, які мали низький рівень ТФН, мали нижчі показники рівня магнію в сироватці крові, в порівнянні з дітьми з задовільним рівнем ТФН ($p<0,001$ за W-критерієм Вілкоксона для незалежних вибірок) та зі здоровими дітьми ($p<0,01$ за критерієм Данна). Отримані результати свідчать про вплив рівня магнію в сироватці крові на показники $VO_2 \max$ та стан ТФН у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19. Це підтверджується і позитивним, слабким ранговим кореляційним зв'язком, встановленим між даними значеннями ($r=0,437$, $p<0,001$).

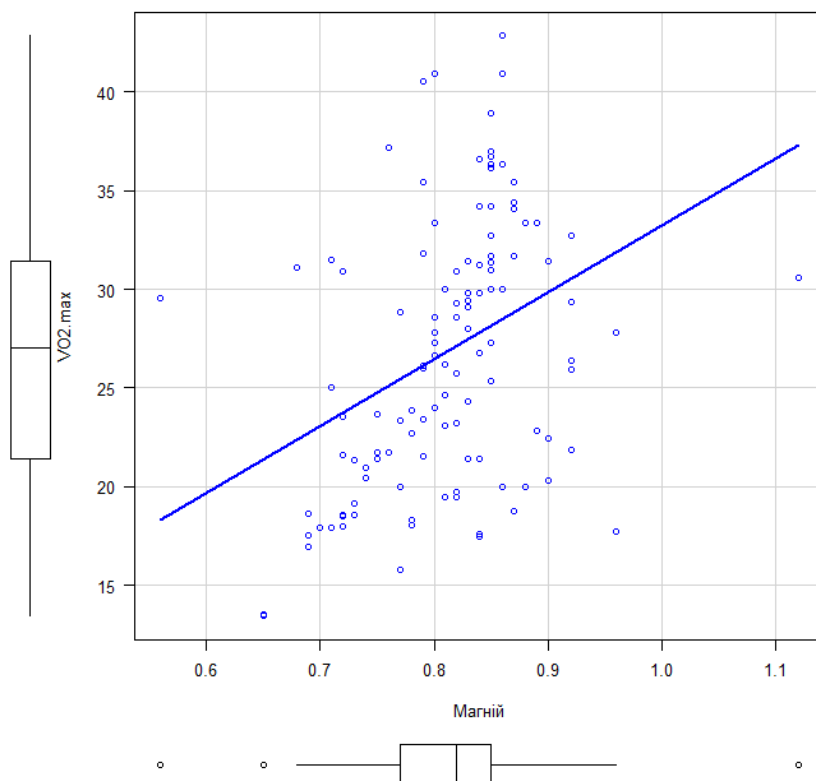


Рисунок 6.9. Поле кореляції показників рівня магнію в сироватці крові та значеннями $VO_2 \max$ ($r=-0,437$, відмінний від нуля, $p<0,001$).

В зв'язку з отриманими результатами можна зробити висновок про доцільність визначення рівня магнію в сироватці крові у дітей після гострого епізоду коронавірусної хвороби. Потенційний дефіцит магнію може впливати на рівень фізичної активності та стан ТФН, а корекція даного показника може бути одним із шляхів реабілітаційного процесу після гострого епізоду COVID-19 у дітей.

Також на даному етапі дослідження, з метою вивчення можливого впливу рівня магнію в сироватці крові на психологічний стан здоров'я, було проаналізовано наявність кореляційного зв'язку між показниками ЯЖ, а саме загальним балом за шкалою PedsQL 4.0. та значеннями магнію у дітей основної

групи. Показник рангової кореляції Спірмена становив $r=0,462$, $p<0,001$, що свідчить про наявність позитивного слабкого кореляційного зв'язку між даними показниками (рис. 6.10.).

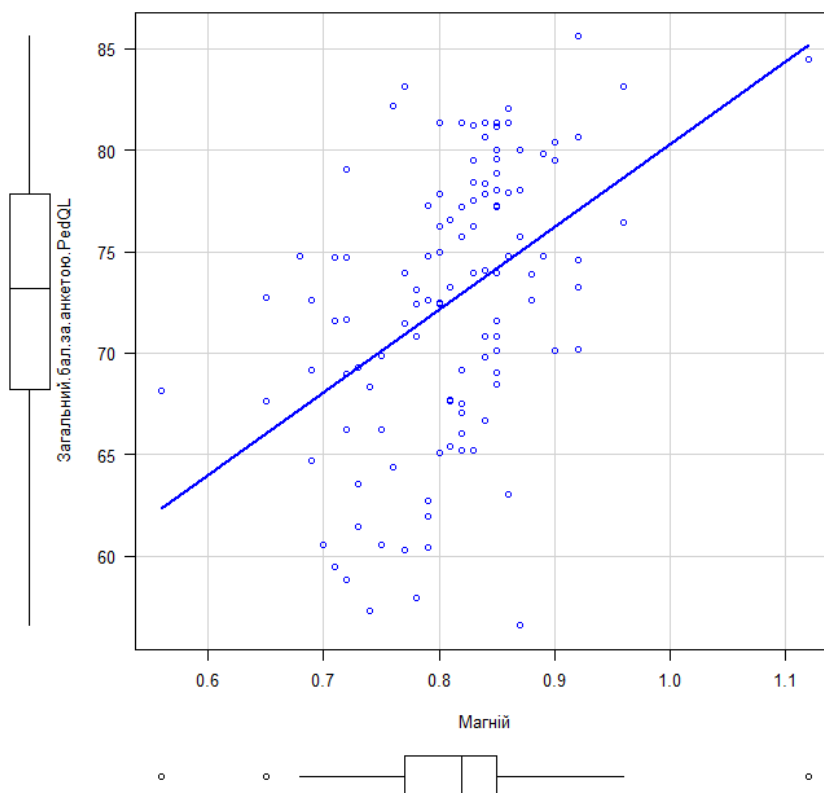


Рисунок 6.10. Поле кореляції показників рівня магнію в сироватці крові та загальним балом за шкалою PedsQL 4.0. ($r=0,462$, відмінний від нуля, $p<0,001$).

Отже, можна припустити, що рівень забезпечення магнієм впливає і на стан ЯЖ дітей, які перенесли гострий епізод COVID-19.

Таким чином, результати даного етапу дослідження дають змогу зробити висновок, що дефіцит магнію є поширеним розладом макроелементного гомеостазу у дітей, які перенесли COVID-19, в порівнянні зі здоровими дітьми. Також встановлено що рівень зниження магнію, що визначався в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, залежить від ступеню тяжкості

перенесеного COVID-19. Дані результати підтверджуються тенденцією від збільшення до зменшення медіани рівня магнію у дітей, що перенесли COVID-19 з легким, середнім ступенем тяжкості і тяжким перебігом відповідно ($p < 0,01$), а також негативним слабким кореляційним зв'язком між рівнем магнію та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 ($-0,464$, $p < 0,001$).

Показано, що визначений рівень магнію мав певний взаємозв'язок і зі змінами стану здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, а також встановлено вплив рівня магнію в сироватці крові на показники $VO_2 \text{ max}$ та стан ТФН у дітей, які перенесли COVID-19, що підтверджується позитивним, слабким ранговим кореляційним зв'язком між даними значеннями ($0,437$, $p < 0,001$).

Як бачимо з отриманих результатів, рівень магнію в сироватці крові частково пов'язаний з різними характеристиками стану здоров'я: наявністю клінічних проявів пост-COVID-19, відчуттям втоми та слабкості, рівнем ТФН, ЯЖ. Кореляційні зв'язки слабкої сили між різними ознаками та рівнем магнію в сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19, свідчать про взаємодію цих значень лише в певній мірі.

Отже, магній не єдиний фактор, що впливає на описані вище характеристики стану здоров'я, але один із переліку, який можна вивчати, аналізувати його значення та проводити корекцію шляхом призначення препаратів магнію. Це обумовлює доцільність визначення рівня магнію в сироватці крові у дітей після COVID-19 з метою розробки відповідних лікувально-реабілітаційних заходів.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БЯ, Мика МЮ. Роль магнію в організмі здорової людини в перебігу і реабілітації після

респіраторної інфекційної патології та COVID-19 (відомості літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5(133):90-96. doi 10.15574/SP.2023.133.90.

2. Marushko Yu, Hyschak T, Dmytryshyn O, Yesipova S, Sodyl M. Characteristics of magnesium levels in the blood serum of children after an acute episode of COVID-19. В: Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів : матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю до 100-річчя кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця та всесвітнього дня безпеки пацієнтів, 2023 року (15.09.2023). Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023;140(3):10-11.

РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ В КОРЕКЦІЇ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

Корекція стану здоров'я дітей, які перенесли коронавірусну хворобу, є актуальним питанням. Важливою є розробка персоналізованої стратегії лікувально-реабілітаційних заходів дітям, які перехворіли на COVID-19, з метою повноцінного відновлення після коронавірусної хвороби.

Індивідуальний підхід у виборі методів корекції стану здоров'я передбачає аналіз особливостей виявлених порушень та формування рекомендацій, що враховуватимуть їх. В ході виконання дослідження ми виявляли порушений стан ТФН, пов'язані з цим знижені показники ЯЖ, дефіцит магнію в сироватці крові, наявність клінічних проявів постковідного стану. Таким чином, рекомендації для дітей, які перенесли COVID-19, передбачали комбінацію лікувально-реабілітаційних заходів, що мали на меті вплив на дані фактори і включали модифікацію способу життя, фізичну активність, призначення магній-калієвого комплексу (при наявності відповідних показань).

Модифікація способу життя передбачала розробку і дотримання режиму дня, повноцінний сон, прогулянки, раціональне харчування.

Фізична активність була обов'язковим призначенням для всіх пацієнтів і включала аеробні вправи, тобто кардіотренування (ходьба, швидка ходьба, вело прогулянка), та динамічні фізичні вправи для зміцнення кістково-м'язової системи (присідання, віджимання, гімнастичні вправи), оскільки саме дані види фізичної активності рекомендовані дітям згідно з настановою ВООЗ щодо здоров'я дітей («WHO recommendations on child health guidelines» 2017 р.) [152]. Поради щодо фізичної активності були розроблені на основі рекомендацій ААР (American Academy of Pediatrics), щодо повернення до спорту та фізичної активності після COVID-19 [156] і включали індивідуальний підбір тривалості

та інтенсивності виконання вправ, що залежало від вихідного рівня ТФН. Зверталася увага на темпи збільшення фізичної активності. Так, дітям до 12 років було рекомендовано збільшувати інтенсивність і тривалість виконання вправ залежно від своїх фізичних можливостей, а дітям старшим 12 років – поетапне збільшення інтенсивності і тривалості фізичних вправ кожні 3-5 днів (мінімум 1-2 дні) [156].

Зокрема, перший етап включав легку активність (ходьба чи їзда на велосипеді в повільному темпі) протягом не більше 15 хвилин (тривалість етапу мінімум 2 дні). На другому етапі застосовували також легку фізичну активність з додаванням простих бігових вправ протягом не більше 30 хвилин (тривалість етапу мінімум 1 день). Третій етап – кардіотренування та динамічні фізичні вправи впродовж не більше 45 хвилин (тривалість етапу мінімум 1 день). Четвертий етап полягав у виконанні різних фізичних вправ протягом не менше 60 хвилин на день. П'ятий етап був заключним і включав звичний режим фізичної активності відповідно до рекомендацій ВООЗ, тобто щонайменше 60 хвилин виконання фізичних вправ щодня (4 дні на тиждень лише аеробні вправи та 3 дні на тиждень динамічні фізичні вправи в поєднанні з кардіотренуванням) [152, 156]. Для контролю виконання даних рекомендації пропонувалося вести щоденник фізичної активності у довільній формі.

Дітям, у яких визначався дефіцит магнію в сироватці крові та були відсутні ознаки гіперкаліємії, призначався препарат магнію, зокрема магній-калієвий комплекс. Вказана рекомендація обумовлена синергічною дією обох макроелементів та ефективністю застосування даної комбінації для корекції дефіциту магнію, зокрема властивістю калію потенціювати засвоєння магнію. Призначений магній-калієвий комплекс містить в 1 саше 3 г цитрату калію-магнію, що відповідає 300 мг магнію та 300 мг калію. Таким чином, вказане дозування магнію і калію покриває близько 70% добової потреби магнію для дітей шкільного віку та не більше 10% добової потреби калію для дітей віком

від 3 років, що робить безпечним його застосування і не призводить до розвитку гіпермагніємії, гіперкаліємії.

З метою оцінки ефективності призначених лікувально-реабілітаційних заходів проводився другий етап дослідження, що мав на меті аналіз змін характеристик стану здоров'я, динаміки клінічних проявів пост-COVID-19, стану ТФН, показників ЯЖ у дітей, які перенесли COVID-19, під впливом даних рекомендацій через 2 місяці їх виконання.

Ми визначили, що клінічно значущий ефект впливу призначених методів корекції на стан ТФН спостерігався б при збільшенні $VO_{2\max}$ на 0,5 мл/кг/хв (SD – 0,3 мл/кг/хв). Тобто, вибірки у $n=13$ у кожній групі було достатньо для вияву різниці у 0,50 одиниці з 95% потужністю на 1% рівні значимості, якщо стандартне відхилення дорівнює 0,30 одиниці.

Таким чином, у другий етап дослідження увійшло 35 дітей, які були розподілені на дві терапевтичні групи: I/л група – 22 дитини з низьким рівнем ТФН та зниженим рівнем магнію в сироватці крові (серед них 12 дітей з клінічними проявами пост-COVID-19, 54,5%, 95% ДІ 32,7-75,5); II/л група - 13 дітей з низьким рівнем ТФН та нормальним рівнем магнію в сироватці крові (серед них 5 дітей з клінічними проявами пост-COVID-19, 38,5%, 95% ДІ 12,9-68,1). Порівняння частки дітей з пост-COVID-19 у I/л та II/л групі за методом кутового перетворення Фішера з урахуванням поправки Йейтса статистично значимої відмінності не виявив.

Критерії включення дітей з основної групи у другий етап дослідження: участь у першому етапі дослідження, низький рівень ТФН (менше 35,0 мл/кг/хв у хлопців і менше 25,0 мл/кг/хв у дівчат) та визначений рівень магнію в сироватці крові (при значенні магнію 0,84 ммоль/л і менше – дитина відносилась до I/л групи, при показнику магнію 0,85 і більше – до II/л групи), відсутність ознак гіперкаліємії (за даними біохімічного аналізу крові та ЕКГ), порушення функції нирок (за даними біохімічного аналізу крові). Критерії

виключення із дослідження: відмова дитини або її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Серед 35 дітей загальної лікувальної групи було 11 дівчат (31,4%) та 24 хлопці (68,6%). Середній вік дітей склав $14,26 \pm 2,38$ роки.

Лікувально-реабілітаційні заходи, що були призначені дітям загальної лікувальної групи включали модифікацію способу життя, фізичну активність (протягом 2 місяців). Дітям I/л групи, крім вищезазначених заходів, призначався магній-калієвий комплекс (протягом 2 місяців).

Критеріями ефективності призначених лікувально-реабілітаційних заходів було визначено динаміку клінічних проявів пост-COVID-19, результатів проби Руф'є, показників $VO_2 \max$, загального балу за шкалою PedsQL 4.0., та шкалою втоми Чалдер, оцінка яких проводилася у дітей загальної лікувальної групи на 60-й день терапії. Також на 60-й день терапії проводилося повторне визначення рівня магнію і калію в сироватці крові у дітей I/л групи.

При статистичній обробці результатів проводилося порівняння всіх показників, зафіксованих при первинному зверненні та на контрольному візиті - на 60-й день лікування.

Аналіз динаміки клінічних проявів постковідного стану показав, що на 7 день виконання призначених лікувально-реабілітаційних заходів симптоми постковідного стану залишалися у 8 дітей I/л групи (36,4%, 95% ДІ 17,0-58,3) та у 4 дітей II/л групи (30,8%, 95% ДІ 7,9-60,4), на 14 день – у 5 дітей I/л групи (22,7%, 95% ДІ 7,4-43,3) та у 2 дітей II/л групи (15,4%, 95% ДІ 1,0-42,0), а на 30 день спостереження – жодна дитина не відмічала симптоми пост-COVID-19. Таким чином, доведено позитивну динаміку нормалізації самопочуття дітей на фоні призначених лікувально-реабілітаційних заходів.

Залежно від виду розподілу даних, для їх представлення використовувалися середнє значення та стандартне відхилення ($\bar{X} \pm SD$) - за

умови розподілу даних, що не відрізняється від нормального, або медіана і кuartилі (Me, [QI; QIII]) - при розподілі даних, відмінному від нормального.

Медіана показників індексу Руф'є у дітей загальної лікувальної групи була вищою до лікування і становила 11 [10; 11,4] у.о. Після лікування значення медіани складало 9,8 [9,5; 10,5] у.о. Різниця між отриманими результатами була статистично достовірною ($p < 0,001$ за критерієм Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок). Результати порівняння індексу Руф'є у дітей лікувальних груп на початку лікування (день 0) і через 2 місяці (день 60) представлено в таблиці 7.1. та на рисунку 7.1.

Таблиця 7.1.

Показники індексу Руф'є у дітей в лікувальних групах при первинному візиті та на 60-й день лікування, Me, [QI; QIII] (у.о.)

Показники	І/л група		ІІ/л група	
	День 0	День 60	День 0	День 60
Медіана індексу Руф'є	11 [10,2; 11,5]	9,65 [9,5; 10,5]	11 [10; 11,3]	10 [9,5; 10,2]
Рівень значимості відмінності	$p < 0,001^*$		$p < 0,001^*$	

Примітка. * - за критерієм Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок.

Отримані результати свідчать про покращення показників індексу Руф'є у дітей в обох групах при порівнянні з результатами на початку спостереження ($p < 0,001$ за критерієм Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок).

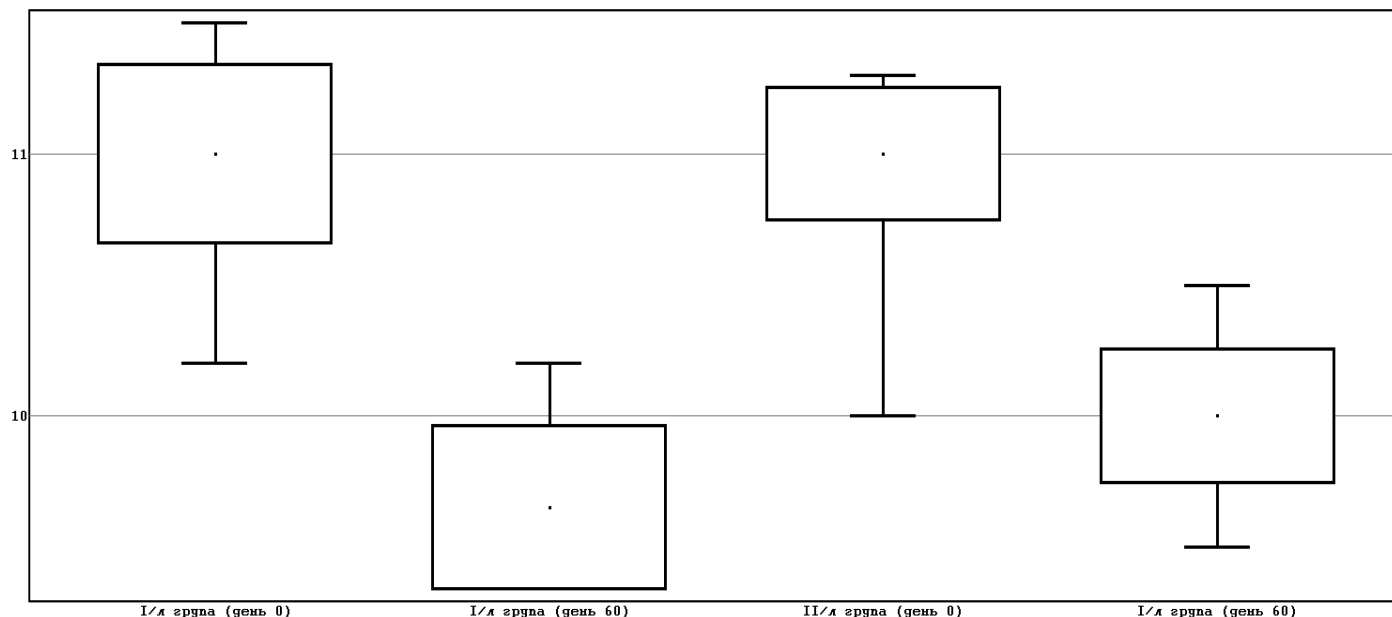


Рисунок 7.1. Інтервальна оцінка медіани показників індексу Руф'є у дітей в лікувальних групах (вказано медіана, квартилі та 95% ДІ).

Середнє значення $VO_2 \text{ max}$ у 35 дітей загальної лікувальної групи до призначення терапевтичних рекомендацій становило $24,23 \pm 4,44$ мл/кг/хв, на 60-й день терапії – $26,92 \pm 5,46$ мл/кг/хв ($p < 0,001$ за критерієм Ст'юдента для двох пов'язаних вибірок).

Результати порівняння показників максимального споживання кисню ($VO_2 \text{ max}$) у дітей в лікувальних групах на початку лікування (день 0) і через 2 місяці (день 60) представлено в таблиці 7.2. та на рисунку 7.2.

Таблиця 7.2.

Показники $VO_2 \text{ max}$ у дітей в лікувальних групах при первинному візиті та на 60-й день лікування, $\bar{X} \pm SD$, мл/кг/хв

Показники	І/л група		ІІ/л група	
	День 0	День 60	День 0	День 60
Середнє значення $VO_2 \text{ max}$	$24,43 \pm 4,15$	$27,14 \pm 4,89$	$23,88 \pm 5,05$	$26,54 \pm 6,52$
Рівень значимості відмінності	$p < 0,001^*$		$p < 0,001^*$	

Примітка. * - за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок.

Як впливає з результатів, наведених в таблиці 7.2., у дітей в обох лікувальних групах відмічалось зростання показників $VO_2 \max$, що статистично достовірно відрізнялися від показників на початку спостереження та лікування.

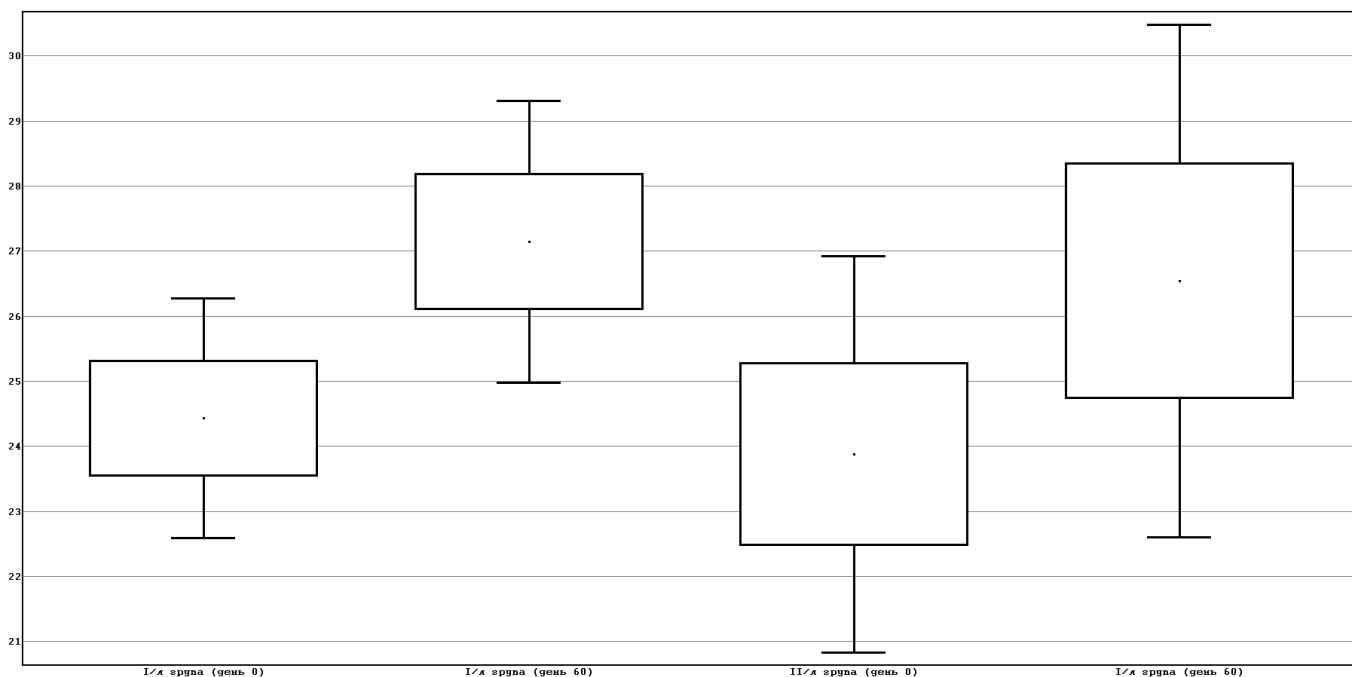


Рисунок 7.2. Інтервальна оцінка середнього значення показників $VO_2 \max$ у дітей в лікувальних групах (вказано середнє значення, стандартне відхилення та 95% ДІ).

Отже, запропоновані лікувально-реабілітаційні заходи мали позитивний вплив на показники індексу Руф'є та $VO_2 \max$, що характеризувалося покращенням ТФН у дітей, які перенесли COVID-19.

Для опису змін стану здоров'я дітей під впливом призначених лікувально-реабілітаційних заходів, проведено порівняння кількості балів за шкалою втоми Чалдер до та через 2 місяці після початку лікування у дітей загальної

лікувальної групи та окремо у I/л та II/л групах. Результати представлені в таблиці 7.3. і на рисунку 7.3.

Таблиця 7.3.

Результати оцінки рівня втоми за шкалою втоми Чалдер у дітей в лікувальних групах при первинному візиті та на 60-й день лікування, Me, [QI; QIII].

Показники	I/л група		II/л група		Загальна лікувальна група	
	День 0	День 60	День 0	День 60	День 0	День 60
Медіана балів за шкалою втоми Чалдер	14 [12; 16]	11 [10; 12]	14 [11; 17]	11 [10; 13]	14 [11; 17]	11 [10; 13]
Рівень значимості відмінності	p<0,001*		p<0,001*		p<0,001*	

Примітка. * - за критерієм Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок.

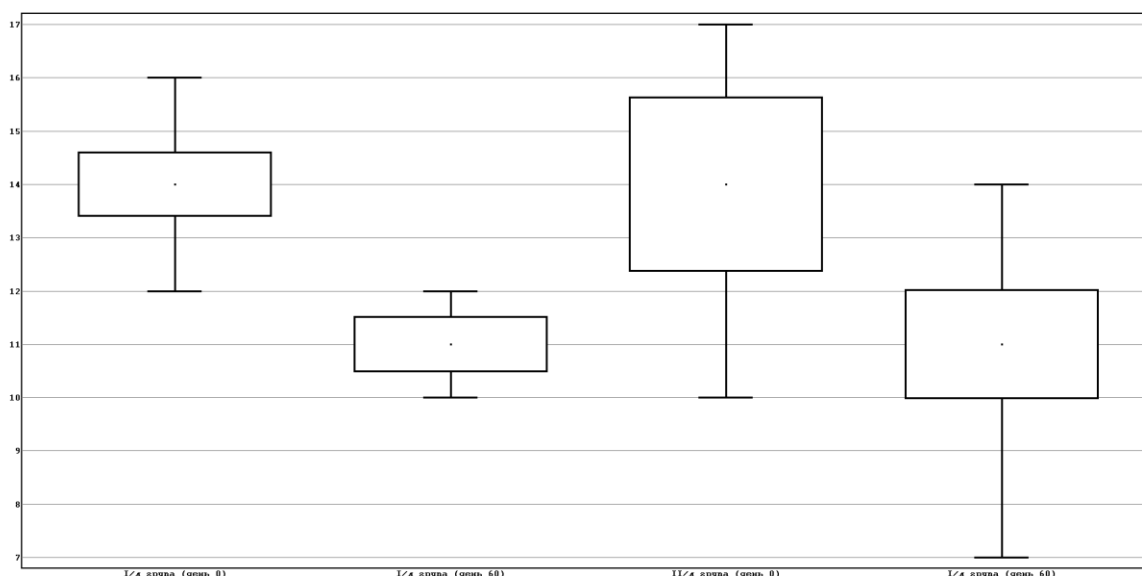


Рисунок 7.3. Інтервальна оцінка медіани кількості балів за шкалою втоми Чалдер у дітей в I/л та II/л групах (вказано медіана, кватилі та 95% ДІ).

Відмічалось зниження кількості балів за шкалою втоми Чалдер у дітей, обох груп, з статистично достовірною різницею між порівнюваними результатами. Отже, отримані результати свідчать про те, що застосовані лікувально-реабілітаційні заходи мали позитивний вплив на зміни відчуття втомлюваності, сонливості та браку енергії у дітей в досліджуваних лікувальних групах.

Також проводився аналіз зміни показників ЯЖ під впливом призначеного лікування, методом порівняння підсумкової оцінки фізичного і психосоціального стану здоров'я, а також загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у дітей обох груп до призначення лікування та на 60-й день терапії.

Середнє значення підсумкової оцінки фізичного стану здоров'я у 35 дітей загальної лікувальної групи зафіксоване при первинному обстеженні становило $77,14 \pm 9,28$, психосоціальної оцінки – $67,33 \pm 6,52$, загального балу за шкалою PedsQL 4.0. – $72,24 \pm 6,22$.

Після призначення лікувально-реабілітаційних заходів, на 60-й день терапії, середнє значення підсумкової оцінки фізичного стану здоров'я складало $84,46 \pm 9,42$, психосоціальної оцінки – $73,33 \pm 8,18$, загального балу за шкалою PedsQL 4.0. – $78,9 \pm 7,39$. Попарне порівняння кожного показника за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок показало, що значення відрізняються на рівні значимості $p < 0,001$.

Отже, відмічено зростання показників ЯЖ за всіма підсумковими оцінками у дітей загальної лікувальної групи під впливом призначених лікувально-реабілітаційних заходів. Результати порівняння даних показників у І/л групі представлено в таблиці 7.4. і на рисунку 7.4.

Таблиця 7.4.

Показники ЯЖ у дітей І/л групи при первинному візиті та на 60-й день лікування, $\bar{X} \pm SD$

Показник ЯЖ	День 0	День 60	Рівень значущості відмінності
Підсумкова оцінка стану фізичного здоров'я	77,56±8,28	85,65±9,53	p<0,001*
Підсумкова оцінка стану психосоціального здоров'я	66,14±7,09	72,73±9,91	p<0,001*
Загальний бал за шкалою PedsQL 4.0.	71,85±5,95	79,19±8,49	p<0,001*

Примітка. * - за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок.

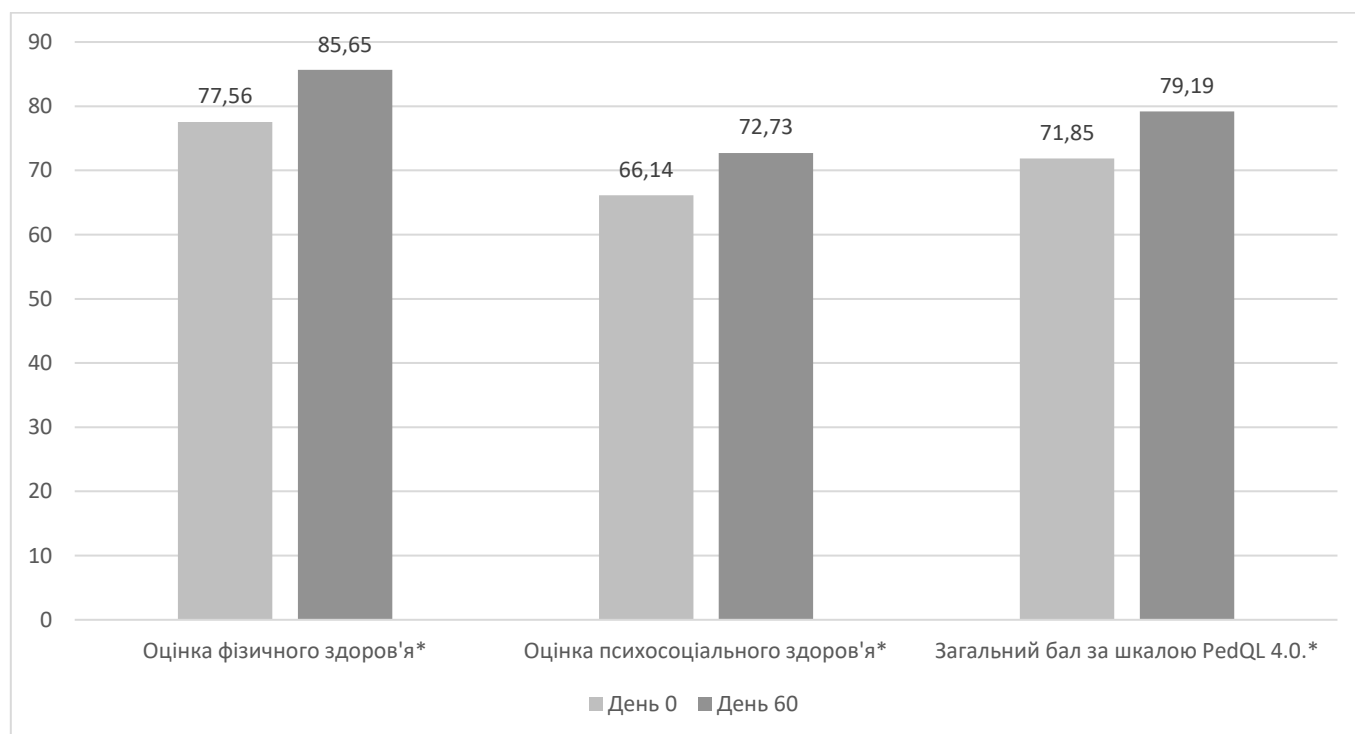


Рисунок 7.4. Діаграма середніх значень показників ЯЖ у дітей І/л групи (*- p<0,001 за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок).

Результати порівняння показників ЯЖ у П/л групі представлено в таблиці 7.5. і на рисунку 7.5.

Таблиця 7.5.

Показники ЯЖ у дітей П/л групи при первинному візиті та на 60-й день лікування, $\bar{X} \pm SD$

Показник ЯЖ	День 0	День 60	Рівень значущості відмінності
Підсумкова оцінка стану фізичного здоров'я	76,44±11,0 9	82,45±9,25	p<0,001*
Підсумкова оцінка стану психосоціального здоров'я	69,36±5,03	74,36±3,94	p<0,001*
Загальний бал за шкалою PedsQL 4.0.	72,9±6,85	78,41±5,36	p<0,001*

Примітка. * - за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок.

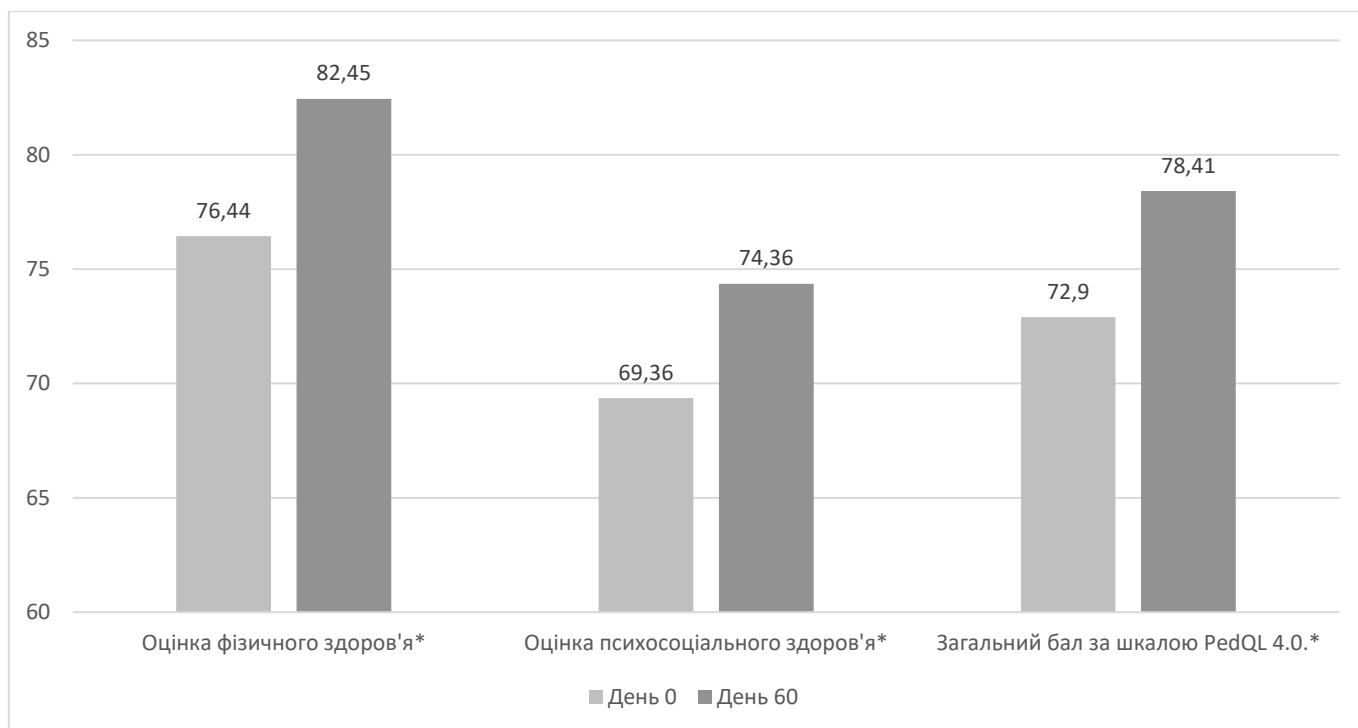


Рисунок 7.5. Діаграма середніх значень показників ЯЖ у дітей П/л групи (*- p<0,001 за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок).

При аналізі отриманих результатів відмічено збільшення показників ЯЖ за трьома підсумковими оцінками у дітей в обох лікувальних групах. Отже, призначені лікувально-реабілітаційні заходи мали позитивний вплив на рівень ЯЖ у дітей, які перенесли COVID-19.

Враховуючи, що у дітей I/л групи визначався дефіцит магнію на початку лікування, і протягом 2 місяців вони отримували магній-калієвий комплекс, на 60-й день спостереження було проведено контрольне визначення рівня магнію в сироватці крові.

В загальному, якщо до лікування 100% дітей (n=22) I/л групи мали дефіцит магнію, то на 60-й день спостереження частка дітей з дефіцитом в I/л групі становила 59,1% (13 дітей) (95% ДІ 37,1%-79,3% на рівні значимості $p=0,05$ за методом кутового перетворення Фішера).

Медіана рівнів магнію в дітей I/л групи до лікування становила – 0,79 ммоль/л [0,75; 0,81], через 2 місяці після початку лікування – 0,83 ммоль/л [0,81; 0,86] ($p<0,001$ за критерієм Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок) (рисунок 7.6.).

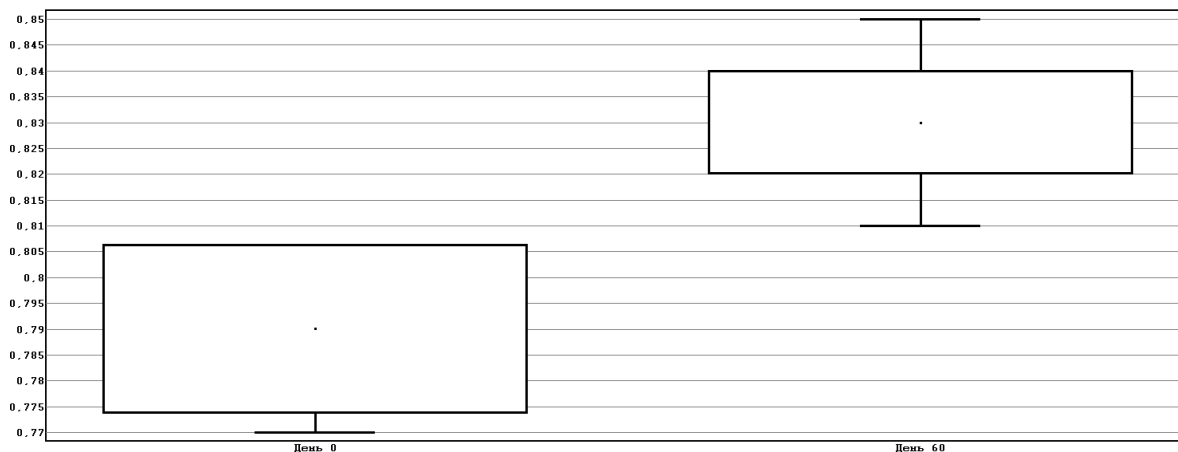


Рисунок 7.6. Інтервальна оцінка медіани рівнів магнію в сироватці крові у дітей в I/л групі (вказано медіана, кватилі та 95% ДІ).

Отримані результати свідчать про покращення показників рівнів магнію в сироватці крові у дітей I/л групи, що визначалося через два місяці прийому магній-калієвого комплексу.

Варто відмітити, що застосований магній-калієвий комплекс показав хорошу переносимість, побічних дій, а також ознак гіперкаліємії за результатами біохімічного аналізу крові та ЕКГ у жодної дитини не виявлено.

Зокрема, середнє значення рівня калію в сироватці крові у дітей I/л групи на початку лікування становило $4,07 \pm 0,44$ ммоль/л, через 2 місяці – $4,15 \pm 0,43$ ммоль/л ($p < 0,001$ за критерієм Стьюдента для двох пов'язаних вибірок).

Для ілюстрації наводимо клінічний випадок пост-COVID-19 у дитини, а також результати спостереження за динамікою клінічних проявів постковідного стану та інших характеристик стану здоров'я під впливом призначених лікувально-реабілітаційних заходів.

Дитина В., 13 років звернулася в приймальне відділення КНП «ДКЛ №5 міста Києва» зі скаргами на епізоди серцебиття, підвищену втомлюваність, надмірну тривожність, безсоння, болі в м'язах, суглобах, відсутність апетиту, знижене відчуття запахів. Вважає себе хворою протягом 6 місяців. Появу даних скарг відмічає після COVID-19. З приводу даної проблеми раніше до лікарів не зверталася. Лікувалася симптоматично седативними препаратами.

При зборі даних анамнезу хвороби з'ясовалося, що гострий COVID-19 супроводжувався лихоманкою, нежиттю, відсутністю нюху, болем у горлі, відчуттям нестачі повітря, кашлем, вираженою загальною слабкістю, міалгіями, артралгіями, підвищеною втомлюваністю, відсутністю апетиту. COVID-19 був підтверджений лабораторно методом ПЛР. Встановлений діагноз: «COVID-19, перебіг середньої тяжкості. Лівобічна, вогнищева пневмонія, середнього ступеня тяжкості, ДН 0». Лікувалася амбулаторно. Показники насичення киснем крові під час пневмонії були 95-96%. Приймала антибіотик (амоксицилін/клавуланат), пробіотик (*Saccharomyces boulardii*), антипіретичні

препарати (ібупрофен, парацетамол), краплі в ніс з ксилометазоліном, спрей для горла з бензидаміну гідрохлоридом, вітамін С. Проти COVID-19 не вакцинована.

Гострий епізод COVID-19 тривав близько двох тижнів і характеризувався поступовим зменшенням проявів нежитю, болю в горлі, кашлю. Залишалася підвищена втомлюваність, міалгії та артралгії, гіпоосмія, відсутність апетиту. З'явилися відчуття серцебиття, порушення сну, надмірна тривожність, з приводу яких пацієнтка і звернулася в стаціонар. Появу даних симптомів раніше, до COVID-19, не відмічала.

При об'єктивному обстеженні загальний стан середнього ступеня тяжкості, обумовлений астеничним синдромом. Температура тіла 36,8°C, ЧД-18 р/хв., ЧСС – 86 уд/хв., АТ – 110/65 мм.рт.ст. Тілобудова правильна. Видима патологія кістково-м'язової системи відсутня. Менінгеальні знаки негативні. Шкіра бліда, чиста, задовільної еластичності. Підвищена вологість долонних поверхонь. Слизові оболонки кон'юнктиви, ротоглотки рожеві, чисті. Щитовидна залоза не збільшена. Пальпуються задньошийні лімфовузли – м'які, рухомі, не болючі, в діаметрі до 0,5 см. Перкуторно над всією поверхнею легень – ясний легеневий тон. Аускультативно – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Межі відносної серцевої тупості: права - на *lin.sternalis dextra*, ліва – на 0,5 см досередини від *lin.medioclavicularis sin.*, верхня – на рівні III ребра. Тони серця – звучні, ритмічні, серцеві шуми не вислуховуються. Індекс Руф'є – 10,5 у.о.. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Печінка – не виступає з-під краю ребрової дуги. Селезінка не пальпується. Випорожнення оформлені, сечовипускання не порушено.

Попередній діагноз: «Астеничний синдром, асоційований з COVID-19».

Враховуючи, що пост-COVID-19 характеризується симптомами, які розвиваються під час або після COVID-19 і тривають довше 12 тижнів, не

менше 2 місяців та не є результатом іншого діагнозу, було призначено ряд досліджень з метою виключення іншої причини патологічного стану.

План обстеження та отримані результати:

1. Загальний аналіз крові – еритроцити $4,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 137 г/л, лейкоцити – $8,33 \cdot 10^9/\text{л}$, еозинофіли - 2%, паличкоядерні нейтрофіли – 2%, сегментоядерні нейтрофіли – 47%, лімфоцити – 44%, моноцити – 5%, тромбоцити - $345 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 3 мм/год.

2. Загальний аналіз сечі – колір солом'яно-жовтий, питома вага - 1015, рН -8,0, еритроцити – 0-1 в п/з, лейкоцити – 1-2 в п/з, білок, слиз, солі, кетони – не виявлено.

3. Біохімічний аналіз крові – білірубін загальний – 7,9 мкмоль/л, АЛТ – 11,5 ОД/л, холестерин – 3,6 ммоль/л, загальний білок – 59,8 г/л, глюкоза – 4,5 ммоль/л, сечовина – 3,88 ммоль/л, креатинін – 69,7 мкмоль/л, ревмопроби – негативні, рівень магнію – 0,77 ммоль/л, рівень калію – 3,9 ммоль/л.

4. Ультразвукове дослідження щитовидної залози, органів черевної порожнини, нирок - УЗ-ознаки патології не виявлені.

5. ЕКГ – ритм синусовий правильний. Нормальне положення електричної осі серця. Синусова тахікардія.

6. Добовий моніторинг артеріального тиску - АТ в межах вікових норм. Індекс часу гіпертензії САТ 5,7%, індекс часу гіпотензії САТ 2,9%. Недостатній ступінь нічного зниження АТ (ДІ САТ 4,5%), ДІ ДАТ 1%). Варіабельність АТ в межах норми. АТ середнє в день 118/61 мм.рт.ст., АТ середнє в ночі 112/61 мм.рт.ст.

7. Велоергометрія - толерантність до фізичного навантаження низька (VO_2_{max} – 20 мл/кг/хв). На ЕКГ під час проби та в періоді відновлення патологічні зміни відсутні. Реакція серцево-судинної системи на навантаження – нормотонічна.

8. Консультація невролога – діагноз: Астенічний синдром.

9. Результати анкетування: кількість балів за шкалою втоми Чалдер – 14; загальний бал за анкетую PedsQL 4.0. – 83,13.

Клінічний діагноз: G93.3 – синдром втоми після перенесеної вірусної інфекції (COVID-19).

Рекомендації: модифікація способу життя, фізична активність, магній-калієвий комплекс по 1 саше 1 раз на день протягом 2 місяців, контрольний огляд через 2 місяці, вакцинація від COVID-19.

Під час контрольного візиту, через 2 місяці після початку лікування, пацієнтка та її батьки повідомили, що її стан здоров'я значно покращився. Дівчинка відмічає відсутність епізодів серцебиття, болю в м'язах та суглобах, покращення апетиту, нормалізацію сну. Підвищена втомлюваність і надмірна тривожність не турбує. Відновилося відчуття запахів в повній мірі.

При об'єктивному обстеженні - патологічні зміни відсутні. Індекс Руф'є – 9,5 у.о. Відмічалася позитивна динаміка результатів анкетування (кількість балів за шкалою втоми Чалдер – 8; загальний бал за анкетую PedsQL 4.0. – 87,19) та контрольної велоергометрії (рівень толерантності до фізичного навантаження нижче середнього ($VO_{2\text{ max}} = 25,6$ мл/кг/хв)). На ЕКГ під час проби та в періоді відновлення патологічні зміни відсутні. Реакція серцево-судинної системи на навантаження – нормотонічна). Контрольний рівень магнію в сироватці крові становив – 0,86 ммоль/л, калію – 4,0 ммоль/л. Подальші рекомендації включали виконання перерахованих вище лікувально-реабілітаційних заходів, за виключенням прийому магній-калієвого комплексу, враховуючи нормалізацію рівня магнію в сироватці крові.

Отже, результати другого етапу дослідження та аналіз параметрів стану здоров'я дітей на 60-й день виконання призначених лікувально-реабілітаційних заходів показали позитивний вплив даних методів корекції на відповідні характеристики.

Зокрема, доведено позитивну динаміку нормалізації самопочуття дітей та зменшення клінічних проявів пост-COVID-19 на фоні призначених лікувально-реабілітаційних заходів, відмічалось покращення показників індексу Руф'є та $VO_2 \text{ max}$ і, відповідно, стану ТФН у дітей, які перенесли COVID-19. Також відмічалось зниження кількості балів за шкалою втоми Чалдер та збільшення показників ЯЖ за всіма, трьома підсумковими оцінками у дітей загальної лікувальної групи з статистично достовірною різницею між результатами при первинному візиті та на 60-й день лікування. Відмічено і збільшення показників рівнів магнію в сироватці крові у дітей, що мали його дефіцит на початку лікування.

Отже, отримані результати свідчать про те, що застосовані лікувально-реабілітаційні заходи покращували стан здоров'я, рівень ТФН та показники ЯЖ дітей, які перенесли COVID-19, а також сприяли відновленню адаптаційних резервів організму після гострого епізоду COVID-19.

Динаміка позитивних змін реалізовувалася за рахунок комплексної взаємодії, запропонованих методів корекції. Наприклад, покращення ТФН впливає на фізичне функціонування, як одну із оцінок ЯЖ, і, відповідно, на загальний рівень показників ЯЖ. Ефективний вплив на ЯЖ і покращення емоційного, соціального, шкільного функціонування, в свою чергу, призвело до більшої фізичної активності дітей в повсякденному житті і, власне, покращення показників ТФН.

Корекція дефіциту магнію шляхом призначення магній-калієвого комплексу сприяла нормалізації його рівня в організмі дітей та кардіо-, міо- і нейротрофічній дії, що впливали на м'язову активність, серцевий ритм і, таким чином, - фізичне функціонування та переносимість фізичного навантаження, а також рівень ЯЖ.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

Марушко ЮВ, Дмитришин ОА. Оцінка ефективності магній-калієвого комплексу в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;4(132):7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Одним із актуальних завдань сучасної педіатрії є ліквідація наслідків пандемії COVID-19 серед дитячого населення, що асоційовані з перенесеною SARS-CoV-2 інфекцією. Для вирішення даної проблеми важливим є вивчення особливостей впливу COVID-19 на стан здоров'я дітей [69, 109, 15].

Згідно з даними огляду літератури відомо, що COVID-19 є легкою хворобою для дітей. Поруч із цим публікуються наукові дані, які свідчать про погіршення самопочуття дітей після COVID-19, що пов'язані з персистенцією клінічних проявів та розвитком постковідного стану і складністю відновити своє колишнє здоров'я після SARS-CoV-2 інфекції [78].

Відомо, що у дорослих пацієнтів, які перенесли COVID-19, під час проведення серцево-легеневого тестування з навантаженням визначається суттєве зниження здатності виконувати фізичне навантаження, що негативно впливає на якість їх життя [119]. Наслідки перенесеного COVID-19 та їх вплив на функціональні можливості організму та ЯЖ дітей вивчені не достатньо. Дослідники публікують дані, які свідчать про те, що частина дітей, які перехворіли на COVID-19, скаржилися на погану переносимість фізичних навантажень через більш ніж 12 тижнів після гострого епізоду інфекції [35]. Проте авторами не проводилась інструментальна оцінка ТФН у цих дітей.

З даних огляду літератури відомо, що пандемія COVID-19 значно погіршила ЯЖ дітей [105]. Маловивченою є зміна рівня ЯЖ у дітей, які перенесли COVID-19, з урахуванням ступеня тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби, наявності постковідного стану та інших факторів.

Не до кінця вивченим залишається питання стану макроелементного гомеостазу, зокрема рівня магнію в сироватці крові у дітей після COVID-19. Відомо, що дефіцит магнію відіграє суттєву роль в розвитку реактивного

астенічного синдрому [127]. Клінічні прояви пост-COVID-19 та дефіциту магнію є схожими і включають: втомлюваність, підвищену тривожність, головокружіння, дратівливість, когнітивні розлади, головний біль, запаморочення, м'язову слабкість [100]. Дефіцит магнію може ще більше негативно впливати на стан здоров'я дітей, які перенесли COVID-19, та погіршувати їх рівень ТФН і ЯЖ [12].

Обмежені наукові дані щодо наслідків коронавірусної хвороби, її впливу на стан здоров'я, рівень ТФН і ЯЖ в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 зумовлює актуальність теми дослідження. Важливим є вивчення даних змін з урахуванням ступеня тяжкості перенесеного COVID-19, наявності постковідного стану, оцінки магнієвого статусу.

Мета дослідження - удосконалення діагностики та оптимізація лікувально-реабілітаційних заходів дітям шкільного віку, які перенесли COVID-19, на основі клініко-інструментальних та біохімічних показників, оцінки функціональних резервів серцево-судинної системи при фізичному навантаженні та рівня якості життя в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Дослідження складалося з 2 підготовчих та 2 основних етапів виконання.

Підготовчий етап №1 включав аналітичний огляд літературних джерел, вивчення даних наукових праць, присвячених особливостям впливу перенесеного COVID-19 на стан здоров'я дітей, рівень ТФН, ЯЖ, а також аналіз сучасних алгоритмів корекції виявлених порушень.

Підготовчий етап № 2 передбачав формування теми, визначення мети та завдань дослідження, планування дизайну дослідження, визначення об'єкта та предмета дослідження, обґрунтування використання методів дослідження, аналіз практичного значення та наукової новизни, розробку критеріїв включення у дослідження (вік 6-18 років; наявність в анамнезі підтвердженого випадку COVID-19 за клініко-анамнестичними даними і позитивним ПЛР зразка носоглотки або швидким тестом на антиген SARS-CoV-2, про що є запис в

первинній обліковій документації - історії розвитку дитини- № 112/о чи виписці з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого № 027/о; термін після відповідного запису більше 12 тижнів; наявність інформованої згоди батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні. Також в дослідження були включені соматично здорові діти того ж віку, які на COVID-19 не хворіли (група контролю)) та критеріїв невключення пацієнтів до дослідження (дошкільний вік; відсутність інформації в медичній документації щодо виявлення COVID-19; безсимптомний або критично тяжкий перебіг COVID-19; супутні захворювання (серцево-судинної, травної, сечовидільної, нервової, ендокринної систем), що були діагностовані до COVID-19 та обтяжували преморбідний фон; виявлення ознак астеничного синдрому протягом року до гострого епізоду COVID-19; низькі результати проби Руф'є згідно з даними первинної медичної документації; гострі та хронічні захворювання в стадії загострення на момент обстеження згідно з планом дослідження (в тому числі стани, що є протипоказами до проведення велоергометрії); надмірно низький рівень ЯЖ, особливо за рахунок показників соціальної і шкільної взаємодії, що потребував допомоги дитячого психолога; відсутність інформованої згоди дитини або батьків/законних представників дитини на участь у дослідженні).

Основний етап №1 дисертаційного дослідження передбачав аналіз стану здоров'я дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, та порівняльну оцінку результатів велоергометричної проби, показників ЯЖ та рівня магнію в сироватці крові у дітей, які хворіли або не хворіли на COVID-19. До цього етапу дослідження увійшло 155 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них 120 дітей, які перенесли COVID-19 і сформували основну групу, та 35 здорових дітей, які на COVID-19 не хворіли і склали групу контролю. Діти основної групи були додатково розподілені на I, II та III групи, залежно від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19. I групу склали 49 дітей, які перенесли легкий COVID-

19, II групи – 40 дітей, які переохворіли на COVID-19 з середнім ступенем тяжкості (супроводжувався пневмонією, $SpO_2 \geq 94\%$), III група включала 31 дитину, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом (пневмонія з ознаками ДН, $SpO_2 < 94\%$).

Для виконання завдань дослідження було використано наступні методи: загальноклінічні (аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження, оцінка скарг та виявлення симптомів пост-COVID-19, проба Руф'є), інструментальні (ЕКГ, велоергометрія з оцінкою максимального споживання кисню і міокардіальних резервів серця), анкетування (оцінка ЯЖ за анкетною PedsQL 4.0., оцінка рівня втоми за шкалою втоми Чалдер, оцінка наслідків перенесеного COVID-19 за допомогою опитувальника «Long-COVID Paediatric Survey»), лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та визначення рівня магнію в сироватці крові), статистичні методи обробки інформації (статистичні пакети MedStat, EZR).

За результатами першого етапу дослідження виявлено, що перенесений COVID-19 чинить негативний вплив на стан здоров'я дітей, що вивчалось в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби.

Згідно з даними огляду літератури відомо, що особливо важливою та маловивченою медико-соціальною проблемою сучасної педіатрії є постковідний стан у дітей [78]. Це пояснюється значним впливом персистуючих клінічних проявів пост-COVID-19 на загальне самопочуття та ЯЖ дітей.

Частота поширеності постковідного стану різниться відповідно до наукових даних різних дослідників і становить від 0,4% [70] до 66,5% [132] з середнім значенням частоти - 25% [84].

Під час даного дослідження нами визначено, що частота постковідного стану у дітей, які перенесли COVID-19, становила 38,3% (95% ДІ 29,8-47,3). Серед них 17 дітей (14,2%, 95% ДІ 8,5-21,0) відмічали наявність клінічних проявів пост-COVID-19 на момент включення в дослідження. Найчастіше

постковідний стан визначався у дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом 71,0% (95% ДІ 53,3-85,9), що статистично достовірно відрізнялося від результатів I та II групи. Серед дітей, які перенесли легкий COVID-19, частота постковідного стану становила 20,4% (95% ДІ 10,2-33,0), серед дітей, які перенесли COVID-19 середнього ступеня тяжкості - 35,0% (95% ДІ 20,8-50,8). Проте достовірної різниці між даними значеннями встановлено не було.

Таким чином, ризик розвитку пост-COVID-19 частково залежить від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19. Коронавірусна хвороба з тяжким перебігом статистично достовірно частіше призводить до розвитку постковідного стану у дітей на відміну від COVID-19 з легким та середнім ступенем тяжкості. Такі дані є новими і не в повній мірі співпадають з результатами інших дослідників, які свідчать про відсутність взаємозв'язку між розвитком пост-COVID-19 і тяжкістю коронавірусної хвороби у дітей, що може бути пов'язано з тим, що дане питання є недостатньо дослідженим і потребує подальшого вивчення [43, 129].

Аналіз характеристик постковідного стану у дітей, які перенесли COVID-19, показав, що медіана тривалості симптомів пост-COVID-19 становила 5 місяців [4; 7], що співпадає з даними інших дослідників [40]. Також встановлено позитивний сильний ранговий кореляційний зв'язок між тривалістю симптомів пост-COVID-19 та ступенем тяжкості коронавірусної хвороби ($r=0,726$, $p<0,001$).

Відомо, що клінічні прояви пост-COVID-19 є неспецифічними, нагадують прояви астеничного синдрому інших етіологій [99] та включають зміни психоневрологічного статусу, прояви зі сторони серцево-судинної, дихальної системи, шлунково-кишкового тракту, шкірні прояви, розлади органів чуття та інші симптоми [96].

В даному дослідженні визначено такі найчастіші симптоми пост-COVID-19, як тривожність (39,1%, 95% ДІ 25,3-53,9), підвищена втомлюваність (34,8%,

95% ДІ 21,5-49,4), порушення сну (32,6%, 95% ДІ 19,7-47,1), депресивні розлади (30,4%, 95% ДІ 17,8-44,8), порушення концентрації уваги (28,3%, 95% ДІ 16,0-42,4), головний біль (21,7%, 95% ДІ 10,9-35,0).

Отримані нами дані співпадають з результатами інших дослідників, що визначили найпоширенішими симптомами пост-COVID-19 втому (39,0%), головний біль (23,2%), тривожність (27,6%), зміни настрою (26,7%), порушення сну (10,3%) [80, 120, 132].

Варто відзначити, що зазвичай пост-COVID-19 характеризується одночасною наявністю декількох симптомів, які турбують протягом тривалого часу (більше 12 тижнів) і пояснюють негативний вплив пост-COVID-19 на стан здоров'я і ЯЖ дітей з COVID-19 в анамнезі.

Згідно з даними нашого дослідження найбільша частина дітей (45,6%), які мали пост-COVID-19, вказували на наявність 6 і більше проявів даного стану. Середнє значення кількості симптомів пост-COVID-19 у дітей основної групи становило $5,17 \pm 2,7$ симптомів. У дітей I групи цей показник складав $1,70 \pm 0,82$, у II групі – $4,29 \pm 1,38$, у III групі – $7,32 \pm 1,76$ (відмінність між трьома групами на рівні значимості $p < 0,01$ за методом множинних порівнянь Шеффе). Також встановлено позитивний сильний ранговий кореляційний зв'язок між кількістю симптомів постковідного стану та ступенем тяжкості COVID-19 ($r = 0,851$, $p < 0,001$). Ці дані співпадають з висновками інших дослідників [66, 92, 111].

Також, під час опитування діти основної групи відмічали погіршення характеристик стану фізичного та психологічного/емоційного здоров'я, порівнюючи свій стан до і після COVID-19. Визначено достовірно гірші значення оцінок за шкалою втому Чалдер у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 (12 [10; 16]), в порівнянні з дітьми, які на COVID-19 не хворіли (7 [6; 8]), ($p < 0,001$), а також сильний позитивний ранговий кореляційний зв'язок між даними значеннями та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 ($r = 0,777$, $p < 0,05$).

Згідно з даними огляду літератури питання вивчення впливу перенесеної коронавірусної хвороби різного ступеня тяжкості на показники індексу Руф'є у дітей є маловивченим.

Аналіз літературних джерел показав, що більшість дослідників вивчали вплив обмежень впроваджених через пандемію COVID-19 на фізичні можливості дітей. Важливо відзначити, що дослідниками встановлено негативний вплив даного фактора на динаміку змін індексу Руф'є під час пандемії [31, 82]. Зокрема, результати дослідження, в ході якого було обстежено 121 студент віком 17-19 років, встановили збільшення середнього значення індексу Руф'є під час спостереження на $+1,4 \pm 0,2$ у.о. серед дівчат і $+0,2 \pm 0,8$ у.о. серед хлопців [101].

В даному дослідженні ми визначили погіршення результатів індексу Руф'є у дітей після перенесеного COVID-19, в порівнянні з показниками до коронавірусної хвороби. Визначалося статистично достовірне збільшення значень індексу Руф'є у дітей I ($7,6 \pm 1,6$ у.о. проти $10,2 \pm 1,6$ у.о., $p < 0,001$), II ($7,7 \pm 1,4$ у.о. проти $10,7 \pm 1,3$ у.о., $p < 0,001$) та III ($7,9 \pm 1,1$ у.о. проти $10,8 \pm 0,9$ у.о., $p < 0,001$) груп. Однак статистично достовірну залежність виявлених змін від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 не виявлено.

Аналіз рівня ТФН у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 показав, що в загальному низький рівень ТФН визначався у 65,0% дітей ($n=78$) основної групи (95% ДІ 56,2-73,3) та у 2,9% дітей ($n=1$) групи контролю (95% ДІ 0,0-11,2) ($p < 0,001$). Середнє значення $VO_{2 \max}$ в основній групі становило $26,86 \pm 6,69$ мл/кг/хв, а в групі контролю – $38,29 \pm 5,54$ мл/кг/хв ($p < 0,001$), що свідчить про негативний вплив перенесеного COVID-19 на рівень ТФН у дітей.

Наші дані співпадають з результатами інших дослідників, які вивчали стан ТФН у дітей після COVID-19 та визначили нижчий рівень $VO_{2 \max}$ у групі дітей після коронавірусної хвороби ($37,4 \pm 8,8$ мл/кг/хв) в порівнянні з групою контролю ($43,0 \pm 6,7$ мл/кг/хв) [126].

Результати дослідження, що мало на меті вивчити вплив COVID-19 на кінетику поглинання кисню (VO_2) та серцево-легеневу функцію у дорослих, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом приблизно через 3–6 місяців після одужання, показали помітне порушення кінетики VO_2 , а також ознаки збільшення дефіциту кисню під час виконання серцево-легеневої проби з фізичним навантаженням. Крім цього, науковці відзначили погіршення хронотропної реакції ССС у даній групі дорослих пацієнтів [91]. Згідно з даними огляду літератури відомо, що питання зміни рівня ТФН та міокардіальних резервів у дітей після COVID-19 залежно від ступеню тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби є недостатньо вивченим.

Публікуються дані щодо наслідків COVID-19 у дітей, які перенесли пневмонію викликану інфекцією SARS-CoV-2, що свідчать про зниження рівня ТФН у 57,1% дітей через більше, ніж 3 місяці після одужання. Проте автори дослідження не проводили інструментальну оцінку рівня ТФН та порівняння з групою контролю [39].

В нашому дослідженні встановлено, що найнижчий рівень ТФН відповідно до значень $VO_{2 \max}$ визначався у хлопців та дівчат III групи ($19,19 \pm 2,86$ мл/кг/хв і $18,98 \pm 2,37$ мл/кг/хв відповідно). Результати хлопців у I та II групі були достовірно гірші ($31,79 \pm 4,85$ мл/кг/хв і $26,04 \pm 3,03$ мл/кг/хв відповідно) в порівнянні з контрольною групою ($40,42 \pm 3,44$ мл/кг/хв, $p < 0,01$). У дівчат II та III груп ($25,59 \pm 3,56$ мл/кг/хв і $18,98 \pm 2,37$ мл/кг/хв, відповідно) значення $VO_{2 \max}$ були гірші, ніж в контрольній групі ($36,04 \pm 6,49$ мл/кг/хв), проте в I групі ($33,71 \pm 4,73$ мл/кг/хв) значення достовірно не відрізнялись від групи контролю ($p = 0,47$). Як у хлопців, так і у дівчат показники $VO_{2 \max}$ поступово зменшувалися від I до III групи ($p < 0,01$).

Отримані дані свідчать про вплив COVID-19 на рівень ТФН у хлопців незалежно від ступеню тяжкості перенесеної SARS-CoV-2 інфекції ($p < 0,01$). У дівчат – знижена ТФН визначалася переважно після COVID-19 з середнім

ступенем тяжкості і тяжким перебігом, тобто у випадку перенесеної коронавірусної хвороби, яка супроводжувалась пневмонією, що підтверджується негативним ранговим сильним кореляційним зв'язком між $VO_2 \text{ max}$ та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 у дітей обстежуваних груп ($r=-0,842$, $p<0,001$).

Протягом даного дослідження також виявлено, що у дітей, які мали пост-COVID-19, визначався статистично достовірно нижчий рівень ТФН, ніж у дітей без постковідного синдрому ($21,87\pm 5,263$ мл/кг/хв проти $29,96\pm 5,513$ мл/кг/хв ($p<0,001$). Дана взаємозалежність також підтверджується негативним ранговим кореляційним взаємозв'язком середньої сили ($r=-0,562$, $p<0,001$), що характеризується статистично достовірними нижчими показниками $VO_2 \text{ max}$ у дітей, які мали пост-COVID-19. Загалом низький рівень ТФН визначався у 84,8% (95% ДІ 72,7-93,8) дітей, які мали пост-COVID-19, та у 52,7% (95% ДІ 41,2-64,1) дітей без постковідного синдрому ($p<0,001$).

Враховуючи взаємозв'язок між рівнем ТФН та іншими характеристиками функціонального стану ССС, зокрема міокардіальними резервами, в даному дослідженні ми проаналізували можливі зміни вказаних показників у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID різного ступеня тяжкості [15].

Результати комплексного аналізу показників серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження (ХР, ІХР, ІР, ІІР, СНІ) свідчать про статистично достовірний негативний вплив та погіршення даних властивостей ССС внаслідок перенесеного, особливо з тяжким перебігом, COVID-19 ($p<0,05$). В свою чергу, аналіз результатів СНІ показав, що і COVID-19, який супроводжувався пневмонією, тобто середнього, і тяжкого ступеня, мають вплив на зміни даного показника, а, отже, гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження ($p<0,05$). Вплив перенесеного COVID-19 з легким перебігом на значення СНІ підтверджено лише у групі хлопців ($p<0,01$).

Дані зміни підтверджуються негативними ранговими кореляційним зв'язками середньої сили між ступенем тяжкості коронавірусної хвороби і ХР ($r=-0,455$, $p<0,001$), ІХР ($r=-0,454$, $p<0,001$), ІР ($r=-0,455$, $p<0,001$) та ІІР ($r=-0,472$, $p<0,001$), які свідчать про те, що при збільшенні ступеню тяжкості COVID-19 значення даних параметрів погіршується.

Аналіз показників міокардіальних резервів (ІЕВ та КВРМ) показав, що серед дітей, які перенесли COVID-19, найгірші значення в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної інфекції спостерігалися у ІІ та ІІІ групі, тобто у дітей з пневмонією в анамнезі, з достовірно значимою відмінністю від групи контролю ($p<0,01$). Як у хлопців, так і у дівчат І групи визначалися нижчі значення ІЕВ та КВРМ, ніж у групі ІІ та ІІІ, проте достовірна різниця медіан при порівнянні з групою контролю спостерігалася лише у показника ІЕВ у хлопців.

Такі дані свідчать про негативний вплив COVID-19 на міокардіальні резерви, що характеризується зниженням ефективності використання енергетичних резервів організму у дітей після коронавірусної хвороби. При цьому також виявлено, що рівень погіршення даних показників залежав від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19, що підтверджувалося позитивними кореляційними зв'язками різної сили між даними значеннями ($r=0,515$, $p<0,001$; $r=0,331$, $p<0,005$ відповідно).

Таким чином, виявлено негативний вплив COVID-19 на функціональний стан ССС та адаптаційні можливості організму дітей в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби.

В даному дослідженні також проводився аналіз рівня ЯЖ дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 за наступними оцінками опитувальника PedsQL 4.0.: підсумковий бал за фізичний стан здоров'я, підсумковий бал за психосоціальне здоров'я та загальний бал за шкалою PedsQL 4.0.

Загалом виявлено статистично достовірно нижчий рівень ЯЖ дітей основної групи порівняно з групою контролю. Середні значення балів

підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я в основній групі становило $76,64 \pm 8,62$, в групі контролю – $87,68 \pm 6,01$ ($p < 0,001$); середнє значення балів підсумкової оцінки психосоціального здоров'я в основній групі складало $68,57 \pm 7,67$, в групі контролю – $85,43 \pm 6,21$ ($p < 0,001$); загальний бал за шкалою PedsQL 4.0 в основній групі становив $72,61 \pm 6,69$, в групі контролю – $86,55 \pm 5,1$ ($p < 0,001$).

Наші дані співпадають з результатами іншого дослідження, в якому вивчалася зміна ЯЖ за опитувальником PedsQL 4.0. і вказав на негативний вплив пандемії COVID-19 на дані показники (середнє значення загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у дітей під час пандемії становило 56,73 проти 87,39 за даними контрольного дослідження, $p < 0,001$) [107].

Варто відмітити, що практично немає наукових робіт, які вивчали б зміни ЯЖ залежно від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19 та її взаємозв'язок з іншими характеристиками, наприклад рівнем ТФН та пост-COVID-19.

Аналіз оцінок рівня ЯЖ в окремих групах показав, що найнижчий рівень ЯЖ визначався у дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом. Визначалося статистично достовірне зниження підсумкової оцінки стану фізичного ($66,83 \pm 7,38$) та психосоціального ($64,52 \pm 6,28$) здоров'я, а також загального балу за шкалою PedsQL 4.0. ($65,68 \pm 5,46$) в порівнянні з групою дітей, які перенесли COVID-19 з легким перебігом, середнім ступенем тяжкості та групою здорових дітей ($p < 0,01$).

Діти, які перехворіли на COVID-19 середнього ступеня тяжкості, тобто з пневмонією, але без ознак ДН, мали достовірно нижчі показники підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я ($78,28 \pm 6,33$), в порівнянні зі здоровими дітьми, але достовірно вищі, ніж у дітей, які перенесли тяжкий COVID-19 ($p < 0,05$). Середнє значення підсумкової оцінки за психосоціальне здоров'я було статистично вірогідно нижчим ($68,00 \pm 7,57$), ніж у здорових дітей ($p < 0,05$). При цьому відмінності від групи дітей, які перенесли легкий і тяжкий COVID-19,

встановлено не було. Загальний бал за анкетною PedsQL 4.0. у дітей II групи становив - $73,14 \pm 5,40$ і статистично достовірно відрізнявся від значень I, III груп та групи контролю

Найвищі показники підсумкових оцінок ЯЖ серед дітей основної групи спостерігалися у дітей, які перенесли COVID-19 легкого ступеня (підсумкова оцінка стану фізичного здоров'я - $81,51 \pm 5,41$; підсумкова оцінка стану психосоціального здоров'я - $71,60 \pm 7,38$; загальний бал за шкалою PedsQL 4.0. - $76,55 \pm 4,64$); вони були достовірно вищі в порівнянні з результатами дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом, та достовірно нижчі, ніж у групі здорових дітей ($p < 0,05$).

Також доведено, що вплив COVID-19 на різні показники та сфери ЯЖ у дітей залежить від ступеню тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби. COVID-19 з легким перебігом та середнім ступенем тяжкості чинить вплив на психосоціальну компоненту ЯЖ в більшій мірі, ніж на фізичну складову. У дітей I та II груп загальне середнє значення підсумкової оцінки психосоціального здоров'я було достовірно нижчим в порівнянні з підсумковою оцінкою стану фізичного здоров'я ($p < 0,002$). Варто відмітити, що у групі дітей після коронавірусної хвороби з тяжким перебігом, який супроводжувався пневмонією з ознаками ДН, такої різниці встановлено не було, тобто перенесений тяжкий COVID-19 однаково негативно впливає на всі сфери ЯЖ дітей.

Отримані дані підтверджуються статистично достовірними негативними ранговим кореляційним зв'язками різної сили між підсумковими оцінками ЯЖ та ступенем тяжкості гострого COVID-19. Зокрема, між показником підсумкової оцінки фізичного стану здоров'я та ступенем тяжкості COVID-19 встановлено негативний, середньої сили ранговий кореляційний зв'язок ($r = -0,626$, $p < 0,001$), що підтверджує зміни даної оцінки, пов'язані з COVID-19, та певну залежність змін від його ступеню тяжкості. Між показником підсумкової оцінки психосоціального стану здоров'я та ступенем тяжкості COVID-19 встановлено

негативний, слабкий ранговий кореляційний зв'язок ($r=-0,364$, $p<0,001$), що доводить виражений психосоціальний вплив COVID-19 на даний аспект здоров'я незалежно від його ступеня тяжкості. Між загальним балом за шкалою PedsQL 4.0. та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19, встановлено негативний, середньої сили ранговий кореляційний зв'язок ($r=-0,615$, $p<0,001$), який свідчить про те, що при збільшенні ступеня тяжкості коронавірусної хвороби, показники ЯЖ в загальному погіршуються.

В даному дослідженні також доведено залежність змін рівня ЯЖ від наявності або відсутності постковідного синдрому у дітей, які перенесли COVID-19. Середнє значення загального балу за шкалою PedsQL 4.0. у дітей, які мали пост-COVID-19, становило $70,71\pm 7,329$ і було статистично достовірно нижчим, ніж у дітей без постковідного синдрому – $73,78\pm 6,014$ ($p=0,014$).

Також показано взаємозв'язок між рівнем ТФН та ЯЖ, що підтверджується позитивним ранговим кореляційним зв'язком середньої сили між даними показниками ($r=0,512$, $p<0,001$)

В цілому встановлено, що перенесений гострий епізод COVID-19 негативно впливає на показники ЯЖ дітей в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, в порівнянні з дітьми, які на COVID-19 не хворіли.

Описані нами зміни стану здоров'я дітей після коронавірусної хвороби зумовили актуальність питання корекції даних порушень.

Враховуючи клінічні астеничні прояви пост-COVID-19, порушення ТФН та, пов'язані з цим, низькі значення оцінок ЯЖ, подібність вказаних проявів до ознак недостатності магнію [50], нами було проведено оцінку рівня магнію в сироватці крові у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19.

Дефіцит магнію визначався у 95 дітей (79,2%, 95% ДІ 71,4%-86,0%) основної групи, та у 35 дітей групи контролю (34,3%, 95% ДІ 19,2%-51,2%), $p<0,001$. Медіана (Ме [QI-QIII]) рівня магнію в сироватці крові у дітей основної групи становила $0,82$ ммоль/л [$0,77-0,85$], і є статистично вірогідно нижчою, ніж

у групі контролю – 0,87 ммоль/л [0,85-0,9], $p < 0,001$. Таким чином, у дітей, які перенесли COVID-19, встановлено статистично достовірно нижчий рівень магнію в сироватці крові, ніж у дітей, які на COVID-19 не хворіли [16].

Найнижчий рівень магнію зафіксовано у дітей III групи (0,75 ммоль/л [0,72-0,82]), спостерігалась тенденція до зростання показників в групі II (0,81 ммоль/л [0,78-0,84]), а в I групі - відмічено найвище серед дітей основної групи значення медіани рівня магнію в сироватці крові (0,85 ммоль/л [0,82-0,86]). Отримані результати мали статистично достовірну різницю при порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). Також визначено негативний слабкий кореляційний зв'язок між рівнем магнію та ступенем тяжкості перенесеного COVID-19 ($r = -0,464$, $p < 0,001$).

Загалом, дефіцит магнію визначався у 37 дітей (80,4%, 95% ДІ 67,5%-90,7%, $p = 0,05$) основної групи з постковідним синдромом, та у 58 дітей без пост-COVID-19 (78,4%, 95% ДІ 68,2%-87,1%, $p = 0,05$). При порівнянні часток за критерієм χ -квадрат статистично достовірної різниці встановлено не було, $p = 0,971$. Медіана рівня магнію в сироватці крові у дітей основної групи, які мали пост-COVID-19, становила 0,795 ммоль/л [0,72-0,84], і була статистично вірогідно нижчою, ніж у дітей основної групи, які не мали постковідного синдрому – 0,84 ммоль/л [0,79-0,85], $p = 0,005$. Також між даними ознаками встановлено статистично достовірний негативний дуже слабкий кореляційний зв'язок ($r = -0,256$, $p = 0,005$).

Медіана рівнів магнію у дітей з низьким рівнем ТФН (0,8 ммоль/л [0,74;0,84]) була нижчою, ніж у дітей з рівнем ТФН нижче середнього (0,83 ммоль/л [0,81; 0,85]), середнім (0,85 ммоль/л [0,85; 0,87]) та добрим (0,85 ммоль/л [0,82; 0,855]) рівнем ТФН. При цьому статистично достовірно нижчі показники магнію в сироватці крові при порівнянні з групою контролю визначалися лише у дітей, які мали низький та нижче середнього рівень ТФН ($p < 0,01$ і $p < 0,05$, відповідно). Отримані результати свідчать про вплив рівня

магнію в сироватці крові на показники $VO_2 \text{ max}$ та стан ТФН у дітей, які перенесли COVID-19. Це підтверджується і позитивним, слабким ранговим кореляційним зв'язком, встановленим між даними значеннями ($r=0,437$, $p<0,001$).

Також визначався позитивний слабкий кореляційний зв'язок між загальним балом за шкалою PedsQL 4.0. та рівнем магнію в сироватці крові у дітей основної групи ($r=0,462$, $p<0,001$).

Результати даного етапу дослідження свідчать про те, що дефіцит магнію є поширеним розладом макроелементного гомеостазу у дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19. Рівень магнію в сироватці крові частково пов'язаний з різними характеристиками стану здоров'я: наявністю клінічних проявів пост-COVID-19, рівнем ТФН, показниками ЯЖ. Кореляційні зв'язки слабкої сили між різними ознаками та рівнем магнію в сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19, свідчать про взаємодію цих значень лише в певній мірі, але обумовлюють доцільність його визначення у дітей, які перенесли COVID-19 та, за необхідністю, корекцію шляхом призначення препаратів магнію.

Саме ефективність застосування магній-калієвого комплексу та інших методів корекції, тобто модифікації способу життя і фізичної активності, призначені дітям, які перенесли COVID-19, вивчалася на другому етапі дослідження.

Основний етап № 2 виконання дослідження передбачав призначення лікувально-реабілітаційних заходів, спрямованих на корекцію виявлених порушень, дітям основної групи. До цього етапу дослідження увійшло 35 дітей, які були розподілені на дві терапевтичні групи: I/л група – 22 дитини з низьким рівнем ТФН та зниженим рівнем магнію в сироватці крові (серед них 12 дітей з клінічними проявами пост-COVID-19, 54,5%, 95% ДІ 32,7-75,5); II/л група - 13 дітей з низьким рівнем ТФН та нормальним рівнем магнію в сироватці крові (серед них 5 дітей з клінічними проявами пост-COVID-19, 38,5%, 95% ДІ 12,9-

68,1). Порівняння частки дітей з пост-COVID-19 у I/л та II/л групі за методом кутового перетворення Фішера з урахуванням поправки Йейтса статистично значимої відмінності не виявив. Спостереження за дітьми тривало 60 днів (2 місяці).

Критерії включення дітей у другий етап дослідження з основної групи: участь у першому етапі дослідження, низький рівень ТФН (менше 35,0 мл/кг/хв у хлопців і менше 25,0 мл/кг/хв у дівчат) та визначений рівень магнію в сироватці крові (при значенні магнію 0,84 ммоль/л і менше – дитина відносилась до I/л групи, при показнику магнію 0,85 і більше – до II/л групи), відсутність ознак гіперкаліємії (за даними біохімічного аналізу крові та ЕКГ), порушення функції нирок (за даними біохімічного аналізу крові).

Критерії виключення із дослідження: відмова дитини або її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Лікувально-реабілітаційні заходи, які були призначені дітям загальної лікувальної групи, включали модифікацію способу життя, фізичну активність (протягом 2 місяців). Дітям I/л групи, крім зазначених вище заходів, призначався магній-калієвий комплекс (протягом 2 місяців).

Критеріями ефективності призначених лікувально-реабілітаційних заходів було визначено динаміку клінічних проявів пост-COVID-19, результатів проби Руф'є, показників $VO_{2\text{ max}}$, загального балу за шкалою PedsQL 4.0. та шкалою втоми Чалдер, оцінка яких проводилася у дітей загальної лікувальної групи на 60-й день терапії. Також на 60-й день проводилося повторне визначення рівня магнію і калію в сироватці крові у дітей I/л групи.

Аналіз динаміки клінічних проявів постковідного стану показав, що на 7 день виконання призначених лікувально-реабілітаційних заходів симптоми постковідного стану залишалися у 8 дітей I/л групи (36,4%, 95% ДІ 17,0-58,3) та у 4 дітей II/л групи (30,8%, 95% ДІ 7,9-60,4), на 14 день – у 5 дітей I/л групи (22,7%, 95% ДІ 7,4-43,3) та у 2 дітей II/л групи (15,4%, 95% ДІ 1,0-42,0), а на 30

день спостереження – жодна дитина не відмічала симптоми пост-COVID-19. Таким чином, доведено позитивну динаміку нормалізації самопочуття дітей на фоні призначених лікувально-реабілітаційних заходів.

Застосовані лікувально-реабілітаційні заходи мали позитивний вплив на зміни відчуття втомлюваності, сонливості та браку енергії у дітей в лікувальних групах, що підтверджувалося зниженням кількості балів за шкалою втоми Чалдер у дітей обох груп, з статистично достовірною різницею ($p < 0,001$) між порівнюваними результатами на початку та в кінці лікування.

Також, визначалася позитивна динаміка рівня ТФН у дітей обох лікувальних груп. Зокрема, медіана (Me , [QI; QIII]) значень індексу Руф'є у дітей I/л групи до лікування становила 11 [10,2; 11,5] у.о., на 60-й день лікування - 9,65 [9,5; 10,5] у.о., ($p < 0,001$). Результати у II/л групі до лікування - 11 [10; 11,3] у.о., на 60-й день виконання лікувально-реабілітаційних заходів - 10 [9,5; 10,2] у.о., ($p < 0,001$). Встановлено статистично достовірне покращення середнього значення $VO_2 \max$ у дітей I/л та II/л групи на 60-й день виконання лікувально-реабілітаційних заходів ($27,14 \pm 4,89$ мл/кг/хв і $26,54 \pm 6,52$ мл/кг/хв), порівняно з результатами при первинному візиті ($24,43 \pm 4,15$ мл/кг/хв і $23,88 \pm 5,05$ мл/кг/хв), $p < 0,001$.

Призначені методи корекції дітям, які перенесли COVID-19, також мали позитивний вплив на рівень ЯЖ, що визначалося статистично достовірним покращенням результатів анкетування за опитувальником PedsQL 4.0. Загальний бал за даною анкетування у дітей I/л групи статистично достовірною ($p < 0,001$) збільшився на $7,34 \pm 2,54$ балів, а у дітей II/л групи – на $5,51 \pm 1,49$ балів.

Відмічалось також статистично достовірне покращення рівня магнію в сироватці крові у дітей I/л групи ($0,79$ ммоль/л [0,75; 0,81] на початку лікування проти $0,83$ ммоль/л [0,81; 0,86] – на 60-й день спостереження, $p < 0,001$). Ознак гіперкаліємії за результатами біохімічного аналізу крові та ЕКГ у жодної дитини виявлено не було.

Отже, результати другого етапу дослідження та аналіз параметрів стану здоров'я дітей на 60-й день виконання призначених лікувально-реабілітаційних заходів показали позитивний вплив модифікації способу життя, фізичної активності та магній-калієвого комплексу на відповідні характеристики. Відмічалось статистично достовірне покращення стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19, за рахунок зменшення клінічних проявів пост-COVID-19, зниження кількості балів за шкалою втоми Чалдер, покращення показників індексу Руф'є та $VO_{2\max}$ і, відповідно, стану ТФН, а також показників ЯЖ.

Отримані результати в даному дослідженні дозволяють сформулювати наступні висновки і практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, яке полягає у виявленні наслідків перенесеного COVID-19 та обтяжливого впливу коронавірусної хвороби на стан толерантності до фізичного навантаження, рівень якості життя, магнієвий статус дітей, які перехворіли на COVID-19, та в обґрунтованому виборі методів корекції виявлених порушень, що полягають у модифікації способу життя, фізичній активності, призначення за показами магній-калієвого комплексу.

1. Доведено, що коронавірусна хвороба негативно впливає на стан здоров'я дітей і в періоді більше 12 тижнів після COVID-19. У дітей, які перенесли COVID-19, відмічалися статистично достовірно гірші показники за шкалою втоми Чалдер (Me [QI-QIII] = 12 [10; 16]), ніж у здорових дітей (Me [QI-QIII] = 7 [6; 8]), $p < 0,001$. Визначено статистично достовірну динаміку погіршення результатів проби Руф'є у дітей після COVID-19 ($10,5 \pm 1,3$ у.о.), в порівнянні з показниками до захворювання на COVID-19 ($7,7 \pm 1,4$ у.о.), $p < 0,001$.

2. Встановлено, що 38,3% (95% ДІ 29,8-47,3) дітей, які перенесли коронавірусну інфекцію, мали клінічні прояви пост-COVID-19. Серед клінічних проявів постковідного стану найчастіше реєструвалися тривожність (у 39,1%, 95% ДІ 25,3-53,9), підвищена втомлюваність (у 34,8%, 95% ДІ 21,5-49,4), порушення сну (у 32,6%, 95% ДІ 19,7-47,1), депресивні розлади (у 30,4%, 95% ДІ 17,8-44,8), порушення концентрації уваги (у 28,3%, 95% ДІ 16,0-42,4). Виявлено, що ризик розвитку пост-COVID-19 залежить від ступеню тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби. Постковідний стан виявлявся у 71% дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом, що достовірно вище в порівнянні з дітьми, які перенесли COVID-19 з легким перебігом та середнього ступеня тяжкості ($p < 0,001$).

3. Доведено, що у дітей, які хворіли на COVID-19, відмічалися статистично достовірно нижчі показники максимального споживання кисню ($VO_2 \text{ max}$) в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, в порівнянні з дітьми, які на COVID-19 не хворіли ($26,86 \pm 6,69$ мл/кг/хв проти $38,29 \pm 5,54$ мл/кг/хв, $p < 0,001$). Низький рівень ТФН визначався у 65,0% дітей в періоді більше 12 тижнів після COVID-19 (95% ДІ 56,2-73,3) та тільки у 2,9% практично здорових дітей (95% ДІ 0,0-11,2), $p < 0,001$. Встановлено, що рівень змін ТФН залежав від ступеню тяжкості перенесеного COVID-19. Зокрема, найнижчі статистично достовірні ($p < 0,05$) значення $VO_2 \text{ max}$, серцевого та судинного компонентів гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження, міокардіальних резервів спостерігалися у дітей, які перенесли COVID-19 з тяжким перебігом. У дітей, які мали пост-COVID-19, визначався достовірно нижчий рівень ТФН ($21,87 \pm 5,26$ мл/кг/хв), ніж у дітей без постковідного синдрому ($29,96 \pm 5,51$ мл/кг/хв), $p < 0,001$.

4. Показано, що у дітей, які хворіли на COVID-19, відмічалися достовірно гірші показники ЯЖ в періоді більше 12 тижнів після COVID-19, в порівнянні з дітьми, які не мали коронавірусної хвороби. Так, у дітей, які перенесли COVID-19, середнє значення балів підсумкової оцінки стану фізичного здоров'я становило $76,64 \pm 8,62$; оцінки психосоціального здоров'я - $68,57 \pm 7,67$; загального балу за шкалою PedsQL 4.0 - $72,61 \pm 6,69$, що достовірно нижче, ніж у дітей, які на COVID-19 не хворіли ($p < 0,001$). Встановлено, що у дітей, які мали пост-COVID-19, визначався статистично достовірно нижчий рівень ЯЖ, ніж у дітей без постковідного синдрому (загальний бал за шкалою PedsQL 4.0. $70,71 \pm 7,33$ проти $73,78 \pm 6,01$, $p = 0,014$).

5. Отримано нові дані, щодо магнієвого статусу дітей, які перенесли COVID-19, що визначався в періоді більше 12 тижнів після COVID-19. Встановлено, що частота гіпомагніємії серед дітей, які хворіли на коронавірусну хворобу, була в 2,3 рази більшою, ніж серед дітей, які на COVID-19 не хворіли

(79,2%, (95% ДІ 71,4%-86,0%) проти 34,3%, (95% ДІ 19,2%-51,2%), $p<0,001$). Медіана рівня магнію в сироватці крові у дітей, які перенесли COVID-19, була статистично достовірно нижчою, ніж у групі практично здорових дітей ($p<0,001$). У обстежених, які мали пост-COVID-19, визначався статистично достовірно нижчий рівень магнію в сироватці крові (0,79 ммоль/л [0,72-0,84]), ніж у дітей без постковідного синдрому (0,84 ммоль/л [0,79-0,85]), $p<0,001$.

6. Застосування диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів, що включають модифікацію способу життя, фізичну активність та призначення магній-калієвого комплексу за показаннями призводило до позитивної динаміки змін клінічних проявів пост-COVID-19, статистично достовірного покращення самопочуття за шкалою втоми Чалдер ($p<0,001$), стану ТФН за результатами проби Руф'є ($p<0,001$) та значеннями $VO_2 \text{ max}$ ($p<0,001$), рівня ЯЖ за анкетною PedsQL 4.0. ($p<0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям, які перенесли COVID-19, показано комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження стану здоров'я в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, з визначенням клінічних проявів постковідного стану, рівня функціонального стану серцево-судинної системи і толерантності до фізичного навантаження за допомогою проби Руф'є та велоергометрії за протоколом PWC 170, якості життя за анкетною PedsQL 4.0., магнієвого статусу.

2. Дітям, які перенесли COVID-19, та в яких визначено низький рівень толерантності до фізичного навантаження і рівень магнію в сироватці крові менше 0,85 ммоль/л, показано комплексні лікувально-реабілітаційні заходи, що включають модифікацію способу життя, фізичну активність та прийом магній-калієвого комплексу (дітям віком 6-12 років – 150 мг магнію і 150 мг калію; дітям віком старше 12 років - 300 мг магнію та 300 мг калію) протягом 2 місяців під контролем вмісту магнію і рівня ТФН (за результатами проби Руф'є та велоергометрії за протоколом PWC 170).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрейчин МА, Ничик НА, Завіднюк НГ, Йосик ЯІ, Іщук ІС, Івахів ОЛ. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. Інфекційні хвороби. 2020;2:41-55. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2020_2_8
2. Барна ОМ, Корост ЯВ, Аліфер ОО, Малєєва ВО, Слободян ІВ, Одинець МО. Застосування препаратів калію і магнію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що отримують діуретики в складі комбінованої терапії. Мистецтво лікування. 2019;8/10:5-13.
3. Гищак ТВ, Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Костинська НГ, Дмитришин БЯ. Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2022;5(125):108-116. doi 10.15574/SP.2022.125.108.
4. Гищак ТВ, Марушко ЮВ, Злобинець АС. Застосування комбінованого препарату магнію та калію у комплексній терапії дітей з дискінезією жовчовивідних шляхів та кардіометаболічними порушеннями. Современная педиатрия. 2012;7(47): 171-6.
5. Гищак ТВ, Марушко ЮВ. Стан обміну магнію у дітей шкільного віку на тлі соматичної патології. Современная педиатрия. 2012;8:30-33. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2012_8_6
6. Інструкція про розподіл учнів на групи для занять на уроках фізичної культури: затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України від 20.07.2009 N 518/674. Доступно з: https://zakononline.com.ua/documents/show/296971__297036
7. Колоскова ОК, Крамарьов СО, Білоус ТМ, Іванова ЛА, Камінська ТМ, Незгода П, ... Лобортас ЮІ. Особливості перебігу коронавірусної інфекції

COVID-19 у дітей України. Актуальна інфектологія. 2021;9(2):10-18. doi: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219>

8. Малий ВП, Асоян ІМ, Сай ІВ, Андрусович ІВ. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. Інфекц. хвороби. 2020;(3):73-8. Доступно з: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/11555>

9. Марушко Ю, Дмитришин О, Гишак Т, Іовіца Т, Бовкун О. Особливості методики проведення, діагностична цінність та світові рекомендації з оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей (огляд літератури, власні дослідження). Здоров'я дитини. 2022;17(8):401–410. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>

10. Марушко ЮВ, Асонов АО, Гишак ТВ. Роль магнію в організмі людини та вплив зменшеного вмісту магнію на якість життя дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Современная педиатрия. 2019;1(97):124-130. <https://doi.org/10.15574/SP.2019.97.124>

11. Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Дмитришин ОА. (2023). Стан толерантності до фізичного навантаження та характеристика міокардіальних резервів у дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 6(134): 91-97. doi 10.15574/SP.2023.134.91.

12. Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БЯ, Мика МЮ. Роль магнію в організмі здорової людини в перебігу і реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19 (відомості літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5(133):90-96. doi 10.15574/SP.2023.133.90.

13. Марушко ЮВ, Гишак ТВ. Магній та його значення для дитячого організму. Дитячий лікар. 2013;1(22):9-13. Доступно з: [https://dl.com.ua/uploads/issues/2013/1\(22\)/DL_122_09-13_821f99ed687cb0d4a8dcb915404b1e26.pdf](https://dl.com.ua/uploads/issues/2013/1(22)/DL_122_09-13_821f99ed687cb0d4a8dcb915404b1e26.pdf)

14. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Особливості функціональних резервів серцево-судинної системи за результатами велоергометрії у дітей з первинною артеріальною гіпертензією і дефіцитом магнію та виявлених порушень. *Современная педиатрия*. 2017;1(81):92-98. <https://doi.org/10.15574/sp.2017.81.92>
15. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Системні механізми адаптації. Стрес у дітей : монографія. Київ; 2014. с. 138.
16. Марушко ЮВ, Дмитришин ОА. Оцінка ефективності магній-калієвого комплексу в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023;4(132):7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7.
17. Марушко, Ю., & Дмитришин, О. (2023). Оцінка показників якості життя у дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (4), 14–20. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.295431>.
18. Марушко ЮВ, Костинська НГ, Гищак ТВ, Марушко ТВ. Біологічна роль хрому і вплив змін його вмісту на перебіг ожиріння та артеріальної гіпертензії в дітей (огляд літератури, власні дослідження). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;3(123):73-79. doi 10.15574/SP.2022.123.73
19. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури). *Сучасна педіатрія*. 2016;6(78):27-32. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.78.27>
20. Марушко ЮВ, Шипелик ТВ, Гищак ТВ, Крамарьов СО, Крючко ТО, Писарев АО, Кривоустов СП. Методологія оцінки якості життя дітей з коронавірусною інфекцією та постковідним синдромом. *Медична наука України*. 2023;19(2):72-79. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.10>
21. Мотрук Д. Застосування препаратів калію та магнію при серцево-судинних захворюваннях. *Ліки України*. 2021;8(254):27-33. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.8\(254\).245814](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.8(254).245814)

22. Про забезпечення медико-педагогічного контролю за фізичним вихованням учнів загальноосвітніх навчальних закладах : Наказ Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України від 20.07.2009 № 518/674. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0772-09#Text>

23. Про затвердження протоколу Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2 квітня 2020 року № 762. Доступно з: https://ips.ligazakon.net/document/view/MOZ32020?an=1&ed=2021_12_30

24. Речкіна ОО, Руденко СМ, Стриж ВО. COVID-19 та постковідний синдром у дітей з бронхіальною астмою. Астма та алергія. 2022;4:45–50. doi: 10.31655/2307-3373-2022-4-45-50.

25. Селюк ММ, Козачок ММ, Льовкін ІМ, Селюк ОВ, Яворська ІС, Пилипенко МА. Застосування комплексу на основі магнію та калію (Панцикор) на перебіг артеріальної гіпертензії I-II стадії 1-2-го ступеня з гіпокаліємією. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;7(127):134–139. doi 10.15574/SP.2022.127.134.

26. Сенаторова ГС, Гончарь МО, Саніна ІО, Онікієнко ОЛ, Страшок ОІ. (упоряд.). Функціональні проби серцево-судинної системи в дитячій кардіології: метод. вказівки для студентів та лікарів-інтернів. Харків: ХНМУ;2014. 32 с.

27. Суслик ГІ, Ліщук ОЗ. Стан макро- та мікроелементного забезпечення у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;26(2):140. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2016.v26.i2.6332>

28. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Коронавірусна інфекція COVID-19 [Інтернет]. [цитовано 2023 січ. 20]. Доступно з: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/koronavirusna-infekciya-covid-19>

29. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Інфографіка про коронавірусну інфекцію COVID-19. [інтернет]. [цитовано 2023 берез. 20]. Доступно з: <https://covid19.phc.org.ua/>
30. Шевченко НС, Головка ТО, Афігхі А, Осей-Фрімпонг Б, Мічаель М. Рівень толерантності до фізичного навантаження у здорових підлітків. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;7:82-88. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-09> .
31. Шуба Л, Шуба В. Збереження функціонального здоров'я та постави під час дистанційного навчання дітей молодшого шкільного віку. Фізична культура, фізичне виховання населення різних вікових груп. 2021;(2(54)):107-11. <https://doi.org/10.29038/2220-7481-2021-02-107-111>
32. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte-A Review on Hypomagnesemia. Med Sci (Basel). 2019 Apr 4;7(4):56. doi: 10.3390/medsci7040056. PMID: 30987399; PMCID: PMC6524065.
33. American Academy of Pediatrics. (Interim guidance on supporting the emotional and behavioral health needs of children, adolescents, and families during the COVID-19 pandemic. [Last Updated 09.10.2022] [Internet]. [cited 2021 Oct 02]. Available at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/interim-guidance-on-supporting-the-emotional-and-behavioral-health-needs-of-children-adolescents-and-families-during-the-covid-19-pandemic/>
34. American Academy of Pediatrics. Post-COVID-19 Conditions in children and adolescents [Internet]. 2022; September 2. Available at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/post-covid-19-conditions-in-children-and-adolescents/>
35. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Farjoud-Kouhanjani M, Jafari A, Sasannia F, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S. Long COVID in

children and adolescents. *World J Pediatr.* 2021 Oct;17(5):495-499. doi: 10.1007/s12519-021-00457-6. Epub 2021 Sep 3. Erratum in: *World J Pediatr.* 2022 Jul 3;: PMID: 34478045; PMCID: PMC8414448.

36. Baechle TR, Earle RW. Editor. *Essentials of strength training and conditioning.* 3rd ed. Champaign, IL: Human kinetics; 2008.

37. Basterfield L, Burn NL, Galna B, Batten H, Goffe L, Karoblyte G, Lawn M, Weston KL. Changes in children's physical fitness, BMI and health-related quality of life after the first 2020 COVID-19 lockdown in England: A longitudinal study. *J Sports Sci.* 2022 May;40(10):1088-1096. doi: 10.1080/02640414.2022.2047504. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35262450.

38. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, Ladhani SN, De Stavola BL, Viner RM, Swann OV. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022 Feb;84(2):158-170. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34813820; PMCID: PMC8604800.

39. Bogusławski S, Strzelak A, Gajko K, Peradzyńska J, Popielska J, Marczyńska M, Kulus M, Krenke K. The outcomes of COVID-19 pneumonia in children-clinical, radiographic, and pulmonary function assessment. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Apr;58(4):1042-1050. doi: 10.1002/ppul.26291. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36562653; PMCID: PMC9880754.

40. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022 Apr;181(4):1597-1607. doi: 10.1007/s00431-021-04345-z. Epub 2022 Jan 9. PMID: 35000003; PMCID: PMC8742700.

41. Bullinger M. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restor Neurol Neurosci.* 2002;20(3-4):93-101. PMID: 12454358.
42. Buonsenso D, Di Gennaro L, De Rose C, Morello R, D'Ilario F, Zampino G, Piazza M, Boner AL, Iraci C, O'Connell S, Cohen VB, Esposito S, Munblit D, Reena J, Sigfrid L, Valentini P. Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. *Future Microbiol.* 2022 May;17:551-571. doi: 10.2217/fmb-2022-0031. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35264003; PMCID: PMC8910780. .
43. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021 Jul;110(7):2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33835507; PMCID: PMC8251440.
44. Burstein DS, Edelson J, O'Malley S, McBride MG, Stephens P, Paridon S, Brothers JA. Cardiopulmonary Exercise Performance in the Pediatric and Young Adult Population Before and During the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cardiol.* 2022 Dec;43(8):1832-1837. doi: 10.1007/s00246-022-02920-1. Epub 2022 May 3. PMID: 35503116; PMCID: PMC9062635.
45. Buttar K.K. A review: Maximal oxygen uptake (VO_{2max}) and its estimation methods. *IJPESH.* 2019;6:24–32. [[Google Scholar](#)]
46. Campos C, Prokopich S, Loewen H, Sanchez-Ramirez DC. Long-Term Effect of COVID-19 on Lung Imaging and Function, Cardiorespiratory Symptoms, Fatigue, Exercise Capacity, and Functional Capacity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel).* 2022 Dec 9;10(12):2492. doi: 10.3390/healthcare10122492. PMID: 36554016; PMCID: PMC9778658.
47. Castelpietra G, Knudsen AKS, Agardh EE, Armocida B, Beghi M, Iburg KM, et al. The burden of mental disorders, substance use disorders and self-harm among young people in Europe, 1990–2019: Findings from the Global Burden of

Disease Study 2019. Lancet Reg Health Eur. 2022;16:100341. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100341> .

48. Cella M, Chalder T. Measuring fatigue in clinical and community settings. J Psychosom Res. 2010 Jul;69(1):17-22. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.10.007. Epub 2009 Dec 11. PMID: 20630259.

49. Chambers MD. Antioxidants and Long Covid. Open Access Library Journal. 2022;9:1-19. doi: [10.4236/oalib.1109414](https://doi.org/10.4236/oalib.1109414).

50. Chambers PW. Long Covid, Short Magnesium. Open Access Library Journal. 2022;9(5):1-25. doi: [10.4236/oalib.1108736](https://doi.org/10.4236/oalib.1108736).

51. Cleveland Clinic. Magnesium-Rich Food Information. [Internet] [cited 2023 May 02]. Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/15650-magnesium-rich-food>.

52. Coman AE, Ceasovschih A, Petroaie AD, Popa E, Lionte C, Bologa C, Haliga RE, Cosmescu A, Slănină AM, Bacușcă AI, Șorodoc V, Șorodoc L. The Significance of Low Magnesium Levels in COVID-19 Patients. Medicina (Kaunas). 2023 Jan 31;59(2):279. doi: 10.3390/medicina59020279. PMID: 36837480; PMCID: PMC9965430.

53. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 ; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]; 2022 Nov. 03. 118 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742/>

54. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet] [cited 2023 May 21] Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

55. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, Zhang J, Dong C, Na R, Zheng L, Li W, Liu Z, Ma J, Wang J, He S, Xu Y, Si P, Shen Y, Cai C. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1057-1069. doi: 10.1002/jmv.26398. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32761898; PMCID: PMC7436402.
56. Dayton JD, Ford K, Carroll SJ, Flynn PA, Kourtidou S, Holzer RJ. The Deconditioning Effect of the COVID-19 Pandemic on Unaffected Healthy Children. *Pediatr Cardiol*. 2021 Mar;42(3):554-559. doi: 10.1007/s00246-020-02513-w. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33394120; PMCID: PMC7780912.
57. De la Barrera U, Schoeps K, Gil-Gómez JA, Montoya-Castilla I. Predicting Adolescent Adjustment and Well-Being: The Interplay between Socio-Emotional and Personal Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Nov 22;16(23):4650. doi: 10.3390/ijerph16234650. PMID: 31766641; PMCID: PMC6926821.
58. De Matos DG, Aïdar FJ, Almeida-Neto PFde, Moreira OC, de Souza RF, Marçal AC, Marcucci-Barbosa LS, et al. The impact of measures recommended by the government to limit the spread of coronavirus (COVID-19) on physical activity levels, quality of life, and mental health of Brazilians. *Sustainability*. 2020;12:9072. doi:10.3390/su12219072
59. Deng J, Zhou F, Hou W, Heybati K, Lohit S, Abbas U, Silver Z, Wong CY, Chang O, Huang E, Zuo QK, Moskalyk M, Ramaraju HB, Heybati S. Prevalence of mental health symptoms in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2023 Feb;1520(1):53-73. doi: 10.1111/nyas.14947. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36537131; PMCID: PMC9880764.
60. Díez-Tercero L, Delgado LM, Bosch-Rué E, Perez RA. Evaluation of the immunomodulatory effects of cobalt, copper and magnesium ions in a pro inflammatory environment. *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11707. doi: 10.1038/s41598-021-91070-0. PMID: 34083604; PMCID: PMC8175577.

61. Dmytryshyn , O., & Marushko , Y. (2023). Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with the transmission of COVID-19. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 142(4), 112-120. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120)
62. Dragun R, Veček NN, Marenić M, Pribisalić A, Đivić G, Cena H, Polašek O, Kolčić I. Have Lifestyle Habits and Psychological Well-Being Changed among Adolescents and Medical Students Due to COVID-19 Lockdown in Croatia? *Nutrients*. 2020 Dec 30;13(1):97. doi: 10.3390/nu13010097. PMID: 33396690; PMCID: PMC7830522.
63. Dumitrescu A, Doros G, Lazureanu VE, Septimiu-Radu S, Bratosin F, Rosca O, Patel H, Porosnicu TM, Vitcu GM, Mirea A, Oancea C, Mihaicuta S, Stoicescu ER, Barata PI. Post-Severe-COVID-19 Cardiopulmonary Rehabilitation: A Comprehensive Study on Patient Features and Recovery Dynamics in Correlation with Workout Intensity. *J Clin Med*. 2023 Jun 29;12(13):4390. doi: 10.3390/jcm12134390. PMID: 37445425; PMCID: PMC10342827.
64. Faa G, Saba L, Fanni D, Kalcev G, Carta M. Association between Hypomagnesemia, COVID-19, Respiratory Tract and Lung Disease. *Open Respir Med J*. 2021 Sep 17;15:43-45. doi: 10.2174/1874306402115010043. PMID: 34733373; PMCID: PMC8493831.
65. Ferreira EVM, Oliveira RKF. Mechanisms of exercise intolerance after COVID-19: new perspectives beyond physical deconditioning. *J Bras Pneumol*. 2021 Dec 1;47(5):e20210406. doi: 10.36416/1806-3756/e20210406. PMID: 34878057; PMCID: PMC9013534.
66. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, Tancredi DJ, Xie J, Kim K, Finkelstein Y, Neuman MI, Salvadori MI, Yock-Corrales A, Breslin KA, Ambroggio L, Chaudhari PP, et al.; Pediatric Emergency Research Network–COVID-19 Study Team. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 1;5(7):e2223253. doi:

10.1001/jamanetworkopen.2022.23253. Erratum in: JAMA Netw Open. 2022 Aug 1;5(8):e2231131. PMID: 35867061; PMCID: PMC9308058.

67. Glasdam SM, Glasdam S, Peters GH. The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review. *Adv Clin Chem.* 2016;73:169-93. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.002. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26975973.

68. Guerrero-Romero F, Micke O, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Vormann J, Iotti S, Banjanin N, Rosanoff A, Baniyadi S, Pourdowlat G, et al. Importance of Magnesium Status in COVID-19. *Biology.* 2023; 12(5):735. <https://doi.org/10.3390/biology12050735>

69. Gupta M, Gupta N, Esang M. Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2022 Apr 26;24(2):21r03218. doi: 10.4088/PCC.21r03218. PMID: 35486940.

70. Hahn LM, Manny E, Mamede F, Dhaliwal G, Chikuma J, Robinson JL, Mandhane PJ. Post-COVID-19 Condition in Children. *JAMA Pediatr.* 2023 Sep 18:e233239. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.3239. Epub ahead of print. PMID: 37721744; PMCID: PMC10507591.

71. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):870-874. doi: 10.1093/cid/ciaa329. PMID: 32215613; PMCID: PMC7184340.

72. Heyward V. The physical fitness specialist certification manual. 3rd ed. Dallas: The Cooper Institute for Aerobics Research; 1998. [Revised 1997 printed in Heyward VH. *Advance fitness assessment and exercise prescription*, 3rd ed. Champaign: Human Kinetics; 1998]. p. 48.

73. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-

280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.

74. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2649-52. doi: 10.1681/ASN.2007070792. Epub 2007 Sep 5. PMID: 17804670.

75. Institute of Medicine. 2007. Dietary Reference Intakes Research Synthesis: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press; 2007. <https://doi.org/10.17226/11767>.

76. Instructions for POTS Exercise Program—Children’s Hospital of Philadelphia [Internet]. [cited 2023 May 12]. Available at: https://www.dysautonomiainternational.org/pdf/CHOP_Modified_Dallas_POTS_Exercise_Program.pdf

77. ISARIC Global COVID-19 paediatric follow-up. [Internet]. Available at: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/paediatric-follow-up> .

78. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, Gonzalez-Aumatell A, Carreras-Abad C, Mendez M, Rodrigo C, Martinez-Picado J. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr.* 2022 May 11;10:894204. doi: 10.3389/fped.2022.894204. PMID: 35633949; PMCID: PMC9130634.

79. Jahnke-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012 Feb;5(Suppl 1):i3-i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163. PMID: 26069819; PMCID: PMC4455825.

80. Jiang L, Li X, Nie J, Tang K, Bhutta ZA. A Systematic Review of Persistent Clinical Features After SARS-CoV-2 in the Pediatric Population. *Pediatrics.* 2023 Aug 1;152(2):e2022060351. doi: 10.1542/peds.2022-060351. PMID: 37476923; PMCID: PMC10389775.

81. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23208313; PMCID: PMC3590441.
82. Kornosenko OK, Danysko OV, Zhamardiy VO, Fazan VV, Horbenko KY, Demus YV, Donchenko VI. Projecting of health programs for post-covid patients at fitness centers. *Acta Balneol*. 2023;65(3):159-164. doi: 10.36740/ABAL202303105
83. Kostev K, Smith L, Koyanagi A, Konrad M, Jacob L. Post-COVID-19 conditions in children and adolescents diagnosed with COVID-19. *Pediatr Res*. 2022 May 14:1–6. doi: 10.1038/s41390-022-02111-x. Epub ahead of print. PMID: 35568733; PMCID: PMC9107066.
84. Kumar P, Jat KR. Post-COVID-19 Sequelae in Children. *Indian J Pediatr*. 2023 Jun;90(6):605-611. doi: 10.1007/s12098-023-04473-4. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36884145; PMCID: PMC9992903.
85. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun;53(3):404-412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32173241; PMCID: PMC7128959.
86. Le N, Belay YB, Le LK, Pirkis J, Mihalopoulos C. Health-related quality of life in children, adolescents and young adults with self-harm or suicidality: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2023 Jul;57(7):952-965. doi: 10.1177/00048674231165477. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37036112; PMCID: PMC10291375.
87. Li Z, Huang Y, Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci*. 2020 May;63(5):771-773. doi: 10.1007/s11427-020-1690-y. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32246403; PMCID: PMC7118308.

88. Libako P, Miller J, Nowacki W, Castiglioni S, Maier JA, Mazur A. Extracellular Mg concentration and Ca blockers modulate the initial steps of the response of Th2 lymphocytes in co-culture with macrophages and dendritic cells. *Eur Cytokine Netw.* 2015 Jan-Mar;26(1):1-9. doi: 10.1684/ecn.2015.0361. PMID: 26083578.

89. Lima AMJ, Silva DVG, Souza AOS. Correlation between direct and indirect VO₂max measurements in indoor soccer players. *Rev Bras Med Esporte.* 2005;11(3):159-e–161-e. Available at: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/9MwqzNtSmRwjWJyckY3RDLP/?format=pdf&lang=en>

90. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, Shen MY, Kerner-Rossi M, Thakur KT, Vargas WS, Silver WG, Geneslaw AS. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett.* 2021 Jan 19;743:135567. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135567. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33352286; PMCID: PMC7831718.

91. Longobardi I, Prado DMLD, Goessler KF, Meletti MM, de Oliveira Júnior GN, de Andrade DCO, Gualano B, Roschel H. Oxygen uptake kinetics and chronotropic responses to exercise are impaired in survivors of severe COVID-19. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022 Sep 1;323(3):H569-H576. doi: 10.1152/ajpheart.00291.2022. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35984763; PMCID: PMC9448283.

92. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022 Jun 23;12(1):9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5. PMID: 35739136; PMCID: PMC9226045.

93. Ludwig-Walz H, Dannheim I, Pfadenhauer LM, Fegert JM, Bujard M. Increase of depression among children and adolescents after the onset of the COVID-

19 pandemic in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2022 Dec 31;16(1):109. doi: 10.1186/s13034-022-00546-y. PMID: 36587221; PMCID: PMC9805372.

94. Lychkovska OL, Kvit DI, Kulachkovska IY, Sadova OM, Zhyvko LY, Dats-Opoka MI, Kosmynina NS. Post-COVID syndrome in children: whether a change in lymphocyte count is a risk factor for its development?. *Zaporozhye Medical Journal* [Internet]. 2022Dec.20 [cited 2023 May 6];24(6):695-700. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.6.258928>. Available from: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/258928>

95. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 2020 Sep;585(7825):339-341. doi: 10.1038/d41586-020-02598-6. PMID: 32929257.

96. Martino L, Morello R, De Rose C, Buonsenso D. Persistent respiratory symptoms associated with post-covid condition (Long covid) in children: a systematic review and analysis of current gaps and future perspectives. *Expert Rev Respir Med*. 2023 Oct 16. doi: 10.1080/17476348.2023.2271836. Epub ahead of print. PMID: 37844017.

97. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, O'Hara M, Suett J, Dahmash D, Bugaeva P, Rigby I, Munblit D, Harriss E, Burls A, Foote C, Scott J, Carson G, Olliaro P, Sigfrid L, Stavropoulou C. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021 Sep;6(9):e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427. PMID: 34580069; PMCID: PMC8478580.

98. Morand A, Champion JY, Lepine A, Bosdure E, Luciani L, Cammilleri S, Chabrol B, Guedj E. Similar patterns of [¹⁸F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Feb;49(3):913-920. doi: 10.1007/s00259-021-05528-4. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34414470; PMCID: PMC8376118.

99. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr*. 2023

Apr 1;35(2):184-192. doi: 10.1097/MOP.0000000000001221. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36660968; PMCID: PMC9994801.

100. Motti ML, Tafuri D, Donini L, Masucci MT, De Falco V, Mazzeo F. The Role of Nutrients in Prevention, Treatment and Post-Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Nutrients*. 2022 Feb 26;14(5):1000. doi: 10.3390/nu14051000. PMID: 35267974; PMCID: PMC8912782.

101. Mozolev O, Polishchuk O, Shorobura I, Miroshnichenko V, Tushko K, Voloshyn V, Tomkiv I, Binkovskyi O. Motor Activity and Physical Abilities of Students in the Conditions of Restrictions of COVID-19. *International Journal of Human Movement and Sports Sciences*. 2021;9(3):428-435. doi: 10.13189/saj.2021.090306.

102. Munblit D, Buonsenso D, Sigfrid L, Vijverberg SJH, Brackel CLH. Post-COVID-19 condition in children: a COS is urgently needed. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):628-629. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00211-9. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35714657; PMCID: PMC9197248. .

103. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Oct 29. PMID: 35438859.

104. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium; Oria M, Harrison M, Stallings VA, editors. *Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Mar 5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538102/> doi: 10.17226/25353

105. Nobari H, Fashi M, Eskandari A, Villafaina S, Murillo-Garcia Á, Pérez-Gómez J. Effect of COVID-19 on Health-Related Quality of Life in Adolescents and Children: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr

25;18(9):4563. doi: 10.3390/ijerph18094563. PMID: 33923120; PMCID: PMC8123423.

106. Okuyama J, Seto S, Fukuda Y, Funakoshi S, Amae S, Onobe J, Izumi S, Ito K, Imamura F. Mental Health and Physical Activity among Children and Adolescents during the COVID-19 Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2021 Mar;253(3):203-215. doi: 10.1620/tjem.253.203. PMID: 33775993.

107. Panda MK, Bhoi M. Health Related Quality of Life of Children and Teenager (Age group- 8-18 Years) During COVID-19 Pandemic: A Case Study in Odisha, *Journal of Genetic Research and Disorders*, BRS Publishers. 1(1); doi: 10.59657/jgrd.brs.23.001

108. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR, Kimball TR, Knilans TK, Nixon PA, Rhodes J, Yetman AT; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation.* 2006 Apr 18;113(15):1905-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174375. Epub 2006 Mar 27. PMID: 16567564.

109. Pellegrino R, Chiappini E, Licari A, Galli L, Marseglia GL. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2022 Dec;181(12):3995-4009. doi: 10.1007/s00431-022-04600-x. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36107254; PMCID: PMC9476461.

110. Piazza M, Di Cicco M, Pecoraro L, Ghezzi M, Peroni D, Comberiat P. Long COVID-19 in Children: From the Pathogenesis to the Biologically Plausible Roots of the Syndrome. *Biomolecules.* 2022 Apr 8;12(4):556. doi: 10.3390/biom12040556. PMID: 35454144; PMCID: PMC9024951.

111. Pinto Pereira SM, Nugawela MD, Rojas NK, Shafran R, McOwat K, Simmons R, Ford T, Heyman I, Ladhani SN, Cheung EY, Fox-Smith L, Dalrymple E,

Stephenson T. Post-COVID-19 condition at 6 months and COVID-19 vaccination in non-hospitalised children and young people. *Arch Dis Child*. 2023 Apr;108(4):289-295. doi: 10.1136/archdischild-2022-324656. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36599625; PMCID: PMC10086284.

112. Powers SK, Howley ET, Quindry J. *Exercise physiology: Theory and application to fitness and performance*. New York: McGraw-Hill; 2007. 640 p.

113. Pritchard A, Burns P, Correia J, Jamieson P, Moxon P, Purvis J, Thomas M, Tighe H, Sylvester KP. ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021. *BMJ Open Respir Res*. 2021 Nov;8(1):e001121. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001121. PMID: 34782330; PMCID: PMC8593741.

114. Radhakrishnan L, Leeb RT, Bitsko RH, Carey K, Gates A, Holland KM, Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, Smith AR, van Santen KL, Crossen S, Sheppard M, Wotiz S, Lane RI, Njai R, Johnson AG, Winn A, Kirking HL, Rodgers L, Thomas CW, Soetebier K, Adjemian J, Anderson KN. Pediatric Emergency Department Visits Associated with Mental Health Conditions Before and During the COVID-19 Pandemic - United States, January 2019-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Feb 25;71(8):319-324. doi: 10.15585/mmwr.mm7108e2. PMID: 35202358.

115. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021 Jul 15;326(9):869–71. doi: 10.1001/jama.2021.11880. Epub ahead of print. PMID: 34264266; PMCID: PMC8283661.

116. Raghuveer G, Hartz J, Lubans DR, Takken T, Wiltz JL, Mietus-Snyder M, Perak AM, Baker-Smith C, Pietris N, Edwards NM; 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. Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Aug

18;142(7):e101-e118. doi: 10.1161/CIR.0000000000000866. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32686505; PMCID: PMC7524041.

117. Ravens-Sieberer U, Kaman A, Erhart M, Devine J, Schlack R, Otto C. Impact of the COVID-19 pandemic on quality of life and mental health in children and adolescents in Germany. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Jun;31(6):879-889. doi: 10.1007/s00787-021-01726-5. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492480; PMCID: PMC7829493.

118. Ravens-Sieberer U, Kaman A, Otto C, Adedeji A, Devine J, Erhart M, Napp AK, Becker M, Blanck-Stellmacher U, Löffler C, Schlack R, Hurrelmann K. Mental Health and Quality of Life in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic-Results of the Copsy Study. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Oct 20;117(48):828-829. doi: 10.3238/arztebl.2020.0828. PMID: 33568260; PMCID: PMC8005842.

119. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, Balbi M, Sferrazza Papa GF, Sotgiu G, Guazzi M, Di Marco F, Centanni S. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J*. 2021 Aug 26;58(2):2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021. PMID: 33926969; PMCID: PMC8082950.

120. Roge I, Smane L, Kivite-Urtane A, Pucuka Z, Racko I, Klavina L, Pavare J. Comparison of Persistent Symptoms After COVID-19 and Other Non-SARS-CoV-2 Infections in Children. *Front Pediatr*. 2021 Oct 29;9:752385. doi: 10.3389/fped.2021.752385. PMID: 34778143; PMCID: PMC8586002.

121. Rosanoff A, West C, Elin RJ, Micke O, Baniyadi S, Barbagallo M, Campbell E, Cheng FC, Costello RB, Gamboa-Gomez C, Guerrero-Romero F, Gletsu-Miller N, von Ehrlich B, Iotti S, Kahe K, Kim DJ, Kisters K, Kolisek M, Kraus A, Maier JA, Maj-Zurawska M, Merolle L, Nechifor M, Pourdowlat G, Shechter M, Song Y, Teoh YP, Touyz RM, Wallace TC, Yokota K, Wolf F; MaGNet Global Magnesium Project (MaGNet). Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *Eur J Nutr*. 2022

Oct;61(7):3697-3706. doi: 10.1007/s00394-022-02916-w. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35689124; PMCID: PMC9186275.

122. Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. pp. 159-175

123. Rubin R. As Their Numbers Grow, COVID-19 "Long Haulers" Stump Experts. *JAMA*. 2020 Oct 13;324(14):1381-1383. doi: 10.1001/jama.2020.17709. PMID: 32965460.

124. Rusdiana A. Analysis differences of Vo₂max between direct and indirect measurement in badminton, cycling and rowing. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 2020;9(3):162-170.

125. Santtila M, Häkkinen K, Pihlainen K, Kyröläinen H. Comparison between direct and predicted maximal oxygen uptake measurement during cycling. *Mil Med*. 2013 Feb;178(2):234-8. doi: 10.7205/milmed-d-12-00276. PMID: 23495472.

126. Schöffl I, Raming R, Tratzky JP, Regensburger AP, Kraus C, Waellisch W, ... Weigelt A. Cardiopulmonary function in pediatric post-COVID-19 A Controlled Clinical Trial. *ResearchGate*. 2023; Aug. License CC BY 4.0 doi:[10.21203/rs.3.rs-3293212/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3293212/v1)

127. Schwalfenberg GK, Genus SJ. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:4179326. doi: 10.1155/2017/4179326. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29093983; PMCID: PMC5637834.

128. Ścibior A, Wnuk E. Elements and COVID-19: A Comprehensive Overview of Studies on Their Blood/Urinary Levels and Supplementation with an Update on Clinical Trials. *Biology (Basel)*. 2022 Jan 28;11(2):215. doi: 10.3390/biology11020215. PMID: 35205082; PMCID: PMC8869171.

129. Smane L, Stars I, Pucuka Z, Roge I, Pavare J. Persistent clinical features in paediatric patients after SARS-CoV-2 virological recovery: a retrospective

population-based cohort study from a single centre in Latvia. *BMJ Paediatr Open*. 2020 Dec 29;4(1):e000905. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000905. PMID: 34192185; PMCID: PMC7778738.

130. Snarr R, Toluoso DV, Chrysosferidis P. Understanding the physiological limiting factors of VO₂max. *Strength & Conditioning Journal*. 2018;5(3):16-18. Available at: https://www.researchgate.net/publication/327557878_Understanding_the_physiological_factors_of_VO2max

131. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Rojas N, Dalrymple E, Pinto Pereira S, Soni M, Knight M, Cheung EY, Heyman I; CLoCk Consortium; Shafran R. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child*. 2022 Jul;107(7):674-680. doi: 10.1136/archdischild-2021-323624. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35365499; PMCID: PMC8983414.

132. Stephenson T, Pinto Pereira SM, Shafran R, de Stavola BL, Rojas N, McOwat K, Simmons R, Zavala M, O'Mahoney L, Chalder T, Crawley E, Ford TJ, Harnden A, Heyman I, Swann O, Whittaker E; CLoCk Consortium; Ladhani SN. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Apr;6(4):230-239. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00022-0. Epub 2022 Feb 8. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Jul;6(7):e21. PMID: 35143770; PMCID: PMC8820961.

133. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, Rojas N, Aiano F, Amin-Chowdhury Z, McOwat K, Simmons R, Zavala M, Consortium C, Ladhani SN; CLoCk Consortium members. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open*. 2021 Aug 26;11(8):e052838. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052838. PMID: 34446502; PMCID: PMC8392739.

134. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.

135. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM, Luciano AA, Ramirez Kitchen CM, Funderburg N, Mesiano S, Bernstein HB. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol.* 2012 Jun 15;188(12):6338-46. doi: 10.4049/jimmunol.1101765. Epub 2012 May 18. PMID: 22611240; PMCID: PMC3884513.

136. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung.* 2021 Apr;199(2):113-119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33569660; PMCID: PMC7875681.

137. Tamarit A. de la Barrera U, Mónaco E, Schoeps K, Castilla IM. Psychological impact of COVID-19 pandemic in Spanish adolescents: Risk and protective factors of emotional symptoms. *Rev. Psicol. Clín. Niños Adolesc.* 2020;7:73–80. doi: 10.21134/rpcna.2020.mon.2037

138. Tang CF, Ding H, Jiao RQ, Wu XX, Kong LD. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020 Nov 5;886:173546. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173546. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32931782; PMCID: PMC7486870.

139. Trapani V, Rosanoff A, Baniyadi S, Barbagallo M, Castiglioni S, Guerrero-Romero F, Iotti S, Mazur A, Micke O, Pourdowlat G, Scarpati G, Wolf FI, Maier JA. The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur J Nutr.* 2022

Mar;61(2):625-636. doi: 10.1007/s00394-021-02704-y. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34687321; PMCID: PMC8540865.

140. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.

141. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003 Nov-Dec;3(6):329-41. doi: 10.1367/1539-4409(2003)003<0329:tpaapp>2.0.co;2. PMID: 14616041.

142. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800-12. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006. PMID: 11468499.

143. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999 Feb;37(2):126-39. doi: 10.1097/00005650-199902000-00003. PMID: 10024117.

144. Varni JW. The PedsQL™ Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory™. Available at: https://www.pedsqll.org/about_pedsqll.html

145. Wagner PD. Gas exchange and peripheral diffusion limitation. *Med Sci Sports Exerc*. 1992 Jan;24(1):54-8. PMID: 1548996.

146. Wallace TC. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *J Am Coll Nutr*. 2020 Nov-Dec;39(8):685-693. doi: 10.1080/07315724.2020.1785971. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32649272.

147. Wang YC, Chen YS, Hsieh ST. Neuroprotective Effects of a Cardioplegic Combination (Adenosine, Lidocaine, and Magnesium) in an Ischemic

Stroke Model. *Mol Neurobiol.* 2022 Nov;59(11):7045-7055. doi: 10.1007/s12035-022-03020-0. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074233.

148. World Health Organization . WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. Available at: <https://covid19.who.int/>

149. World Health Organization. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. [Internet] 102 p. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366126/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023.1-eng.pdf?sequence=1>

150. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Internet]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

151. World Health Organization. Guideline: potassium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2012. 52 p. Available at: [9789241504829_eng.pdf \(who.int\)](#)

152. World Health Organization. (2017). WHO recommendations on child health: guidelines approved by the WHO guidelines review committee (No. WHO/MCA/17.08). World Health Organization.

153. Wunsch K, Nigg C, Niessner C, Schmidt SCE, Oriwol D, Hanssen-Doose A, Burchartz A, Eichsteller A, Kolb S, Worth A, Woll A. The Impact of COVID-19 on the Interrelation of Physical Activity, Screen Time and Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents in Germany: Results of the Motorik-Modul Study. *Children (Basel)*. 2021 Feb 2;8(2):98. doi: 10.3390/children8020098. PMID: 33540824; PMCID: PMC7913083.

154. Yard E, Radhakrishnan L, Ballesteros MF, Sheppard M, Gates A, Stein Z, Hartnett K, Kite-Powell A, Rodgers L, Adjemian J, Ehlman DC, Holland K, Idaikkadar N, Ivey-Stephenson A, Martinez P, Law R, Stone DM. Emergency Department Visits for Suspected Suicide Attempts Among Persons Aged 12-25 Years

Before and During the COVID-19 Pandemic - United States, January 2019-May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jun 18;70(24):888-894. doi: 10.15585/mmwr.mm7024e1. PMID: 34138833; PMCID: PMC8220953

155. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Dec 1;40(12):e482-e487. doi: 10.1097/INF.0000000000003328. PMID: 34870392; PMCID: PMC8575095.

156. Zuckerman A. Return to play after COVID-19 infection Adapted from the AAP COVID-19 Interim Guidance: Return to Sports and Physical Activity. Available at: https://downloads.aap.org/AAP/PDF/ReturntoPlay_Algorithm_0921.pdf

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Гищак ТВ, Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Костинська НГ, Дмитришин БЯ. Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2022;5(125):108-116. doi 10.15574/SP.2022.125.108.
2. Марушко Ю, Дмитришин О, Гищак Т, Іовіца Т, Бовкун О. Особливості методики проведення, діагностична цінність та світові рекомендації з оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей (огляд літератури, власні дослідження). Здоров'я дитини = Zdorov'e Rebenka. 2023;17(8):401–410. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>
3. Марушко ЮВ, Дмитришин ОА. Оцінка ефективності магній-калієвого комплексу в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;4(132):7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7.
4. Марушко ЮВ, Гищак ТВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БЯ, Мика МЮ. Роль магнію в організмі здорової людини в перебігу і реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19 (відомості літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5(133):90-96. doi 10.15574/SP.2023.133.90.
5. Dmytryshyn , O., & Marushko , Y. (2023). Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with the transmission of COVID-19. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 142(4), 112-120. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120)
6. Марушко ЮВ, Гищак ТВ, Дмитришин ОА. (2023). Стан толерантності до фізичного навантаження та характеристика міокардіальних

резервів у дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 6(134): 91-97. doi 10.15574/SP.2023.134.91.

7. Марушко, Ю., & Дмитришин, О. (2023). Оцінка показників якості життя у дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості. Сімейна Медицина. Європейські практики, (4), 14–20. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2023.295431>.

8. Тарасенко О, Дмитришин О, Бовкун О, Марушко Ю. Вплив пандемії COVID-19 на стан тривожності у дітей та наслідки виявлених змін. В: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ», with Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference, Cambridge, December 9, 2022. Cambridge-Vinnitsia: P.C. Publishing House & European Scientific Platform, 2022. p. 225-228

9. Sodyl M, Dmytryshyn O. Exercise intolerance in children after COVID-19. В: Матеріали II Міжнародної студентської наукової конференції, м. Черкаси, 21 жовтня, 2022 рік / ГО «Молодіжна наукова ліга. Вінниця: Європейська наукова платформа; 2022. с. 296-297.

10. Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Чабанович ОВ, Бовкун ОА. Порушення толерантності до фізичного навантаження у дітей, які перенесли COVID-19. В: Кучин ЮЛ. редактор. Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди, м. Київ, 16 вересня 2022 року : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2022 р. Київ : Медінформ; 2022. с. 81-82.

11. Marushko Yu, Hyschak T, Dmytryshyn O, Yesipova S, Sodyl M. Characteristics of magnesium levels in the blood serum of children after an acute episode of COVID-19. В: Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів : матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю до 100-річчя кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця та всесвітнього дня безпеки

пацієнтів, 2023 року (15.09.2023). Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023;140(3):10-11.

12. Марушко ЮВ, Содиль МВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БЯ, Бовкун ОА, Іовіца ТВ. Особливості клінічної картини пост-COVID-19 синдрому у дітей. В: Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів : матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю до 100-річчя кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця та всесвітнього дня безпеки пацієнтів, 2023 року (15.09.2023). Український науково-медичний молодіжний журнал, 2023;140(3):69-70.

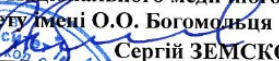
13. Marushko Yu, Dmytryshyn O, Sodyl M, Dmytryshyn B, Bovkun O. Characterization of changes in the results of the Ruffier test because of transferred COVID-19 in children. Grundlagen der modernen wissenschaftlichen Forschung der Sammlung wissenschaftlicher Arbeiten «ΛΟΓΟΣ» zu den Materialien der Vinternationalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz, Zürich, 27. Oktober, 2023. Zürich-Vinnytsia: BOLESWA Publishers & Europäische Wissenschaftsplattform, 2023. p.226-228

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах:

1. XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 15-16 вересня 2022 р.);
2. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвяченій пам'яті Академіка НАМН України Б.Я. Резніка (м. Одеса, 24-25 листопада 2022 р.);
3. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м. Київ, 11-12 квітня 2023 р.);
4. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (м. Київ, 27-28 квітня 2023 р.);
5. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвяченій пам'яті Академіка НАМН України Б.Я. Резніка (м. Одеса, 27-29 квітня 2023 р.).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та
інновацій Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
професор  Сергій ЗЕМСКОВ

_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Дмитришин О.А. «Стан толерантності до фізичного навантаження і якість життя дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19, та підходи до корекції виявлених порушень» в науково-педагогічний процес кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

1. Назва пропозиції до впровадження: визначення рівня магнію в сироватці крові у дітей в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби і призначення магній-калієвого комплексу дітям, які перенесли COVID-19, з метою корекції дефіциту магнію.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 міста Києва», б-р Академіка Вернадського, 53. Здобувач ступеня доктора філософії поза аспірантурою, асистент кафедри педіатрії післядипломної освіти Дмитришин О.А.

3. Джерела інформації: матеріали дисертаційної роботи Дмитришин О.А. «Стан толерантності до фізичного навантаження і якість життя дітей шкільного віку, які перенесли COVID-19, та підходи до корекції виявлених порушень», які представлені у наступних роботах:

- Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Дмитришин ОА, Дмитришин БА, Мика МЮ. Роль магнію в організмі здорової людини в перебігу і реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19 (відомості літератури, власні дані). Сучасна педіатрія. Україна. 2023;5(133):90-96. doi 10.15574/SP.2023.133.90.

- Марушко ЮВ, Дмитришин ОА. (2023). Оцінка ефективності магній-калієвого комплексу в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19. Сучасна педіатрія. Україна. 4(132): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

5. Форма впровадження: науково-педагогічний процес.

6. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання, а саме оцінка магнієвого статусу дітей в періоді більше 12 тижнів після коронавірусної хвороби, з метою вчасної діагностики недостатності магнію і її корекції, шляхом призначення магній-калієвого комплексу.

7. Ефективність впровадження: результати дисертаційного дослідження впроваджені в науково-методичну роботу кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

8. Термін впровадження: 2023/2024 навчальний рік.

9. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол №8 від 13.11.2023 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти,
д.мед.н., професор



Ю.В. Марушко