

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 був схвалений 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 було визначено 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 ($\bar{X}\pm SD$) $VO_{2\max}$ 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 дівчаток 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, було визначено, що COVID-19 впливає на рівень ТФН у хлопчиків незалежно від ступеню тяжкості

перенесеної SARS-CoV-2 інфекції ($p < 0,01$). У дівчаток 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 було виявлено 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 було 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 було відмічено найвище значення серед дітей, які перенесли COVID-19 (0,85 ммоль/л [0,82-0,86]), ($p<0,01$). Також було визначено 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 $VO_2 \text{ max}$, загального балу за шкалою PedsQL 4.0., рівень магнію в сироватці крові. До цього етапу дослідження було включено 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., ($p<0,001$). Було 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 анкетною 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 ($VO_{2 \max}$), 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 було 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 ($VO_2 \text{ max}$) 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±5,26 мл/кг/хв), ніж у дітей без постковідного синдрому (29,96±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±8,62; оцінки психосоціального здоров'я - 68,57±7,67; загального балу за шкалою PedsQL 4.0 - 72,61±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, рівень ЯЖ був статистично достовірно нижчим, ніж у дітей без постковідного синдрому (загальний бал за шкалою PedsQL 4.0. 70,71±7,33 проти 73,78±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 гіпомagneмії 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, $p<0.01$). $VO_{2\max}$ 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, $VO_2 \text{ max}$, 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 $VO_2 \text{ max}$ 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 ($VO_{2 \max}$), 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 $VO_{2\max}$ 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.*