

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Михайлова Олександра Валентинівна

УДК 616.831-009.11-053.2-078:577.161.2.088.6]-085:616.98:578.834.1
COVID-19(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

Оптимізація діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з
паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19

зі спеціальністю 228 «Педіатрія»
спеціалізація Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Михайлова О.В.

Науковий керівник:

Ріга Олена Олександрівна,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Михайлова О.В.. Оптимізація діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19 - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (Педіатрія). – Харківський національний медичний університет, Харків, 2024.

Науковий керівник: Ріга Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики та оптимізації корекцію гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19 шляхом визначення 25(OH)D в сироватці крові до та після вживання вітаміну D₃.

Об'єктом дослідження став гіповітаміноз D (недостатність та дефіцит вітаміну D).

Методологія проведення дослідження складалася із чотирьох етапів, кожен з яких реалізував вирішення завдань роботи та формував дизайн дослідження. За дизайном дослідження крос-секційне, просте, описове, за типом «випадок-контроль», проспективне та ретроспективне.

Було висунено гіпотези: 1) діти, хворі на тяжкий та критичний COVID-19 мають гіповітаміноз D; 2) діти з паралітичними синдромами мають гіповітаміноз D та зменшену фізичну активність під час пандемії хвороби COVID-19 у порівнянні із однолітками без паралітичних синдромів.

Матеріал для епідеміологічного дослідження упродовж крос-секційного періоду склав 393 випадка захворювань та станів у відділенні інтенсивної терапії, серед яких 145 (36,8 %) дітей з COVID-19 та 248 (63,1 %) дітей з іншими захворюваннями та станами. Поглиблене клінічне дослідження проведено у 16 дітей з тяжким та критичним COVID-19: 8 дітей з гострою

респіраторною недостатністю та 8 дітей з MIS-C. 4 дітей померли від COVID-19. У 4 був гіповітаміноз D.

Матеріалом для клінічного дослідження були дані 190 дітей, яким визначали 25(OH)D сироватки крові: 77 дітей з паралітичними синдромами (основна група), 40 дітей з неврологічними захворюваннями без паралітичних синдромів (група порівняння), 73 здорових дітей (контрольна група). У 58 дітей з визначеним гіповітамінозом D призначали вітамін D₃ з подальшим контролем у часовий інтервал 6 місяців.

В рутинне класичне клінічне обстеження включали ретельне вивчення перинатального анамнезу, нутритивного статусу дитини із діагностикою білково-енергетичної недостатності за Gomes (1989 р) та рівня моторних функцій за Gross Motor Functon Classification System (1997 р). Вивчали рівень 25(OH)D сироватки крові залежно від статі, віку, рівня моторної дисфункції, ступеня нутритивної недостатності, прийому протисудомної терапії. Розраховували швидкості підйому (Rate of Rise) концентрації 25(OH)D в сироватці крові за певний період часу.

У дітей з паралітичними синдромами для визначення можливих факторів ризику розвитку гіповітамінозу D, вага яких обумовлена пандемією COVID-19, використовували оригінальний опитувальник для батьків. Використовували непараметричні методи описової та порівняльної статистичної обробки матеріалу, регресійний логістичний аналіз з визначенням відносного ризику та відношення шансів, непараметричного кореляційного аналізу, функцію виживання Каплан-Майєра.

Продемонстровано, що за крос-секційний період до відділення інтенсивної терапії надійшло 145 дітей з COVID-19 з 393 дітей з тяжкими захворюваннями за різними захворюваннями та станами (36,8 %). Частка дітей із COVID-19, асоційованим із MIS-C становила 11,0 % (BP=2,5). Упродовж крос-секційного дослідження під час пандемії хвороби COVID-19 в Харківській області 16 дітей мали тяжкий та критичний перебіг хвороби.

Загальний рівень смертності від COVID-19 у становив 2,8 % (ВР 0,97). Серед 4 померлих 2 (50 %) дитини мали метальну недостатність та синдром Дауна.

Показано, що супутні захворювання були поширеними в цій педіатричній когорті – 62,5 %. Гіповітаміноз D визначено у 4 (25,0%) дітей.

Визначено, що у дітей з неврологічними порушеннями та паралітичними синдромами, які знаходилися під спостереженням упродовж крос-секційного періоду дослідження найчастіше діагностовано дитячий церебральний параліч (44,1 %) та вроджені вади ЦНС (29,8 %). Серед паралітичних синдромів переважав спастичний тетрапарез (60,0 %). Показано, що у дітей з паралітичними синдромами збільшена частота тяжких порушень моторної функції IV - V рівня за GMFCS (80,5 %).

Доведено, що у дітей з паралітичними синдромами передчасне народження < 32 тижнів зустрічається у 5,5 разів більше ніж у дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів, судомний синдром у 7,9 рази більше, порушення зору у 2,8 разів, затримка фізичного розвитку у 1,8 разів, тяжка БЕН у 1,7 рази. З'ясовано, що у дітей з паралітичними синдромами удвічі частіше спостерігається дефіцит 25(ОН)D сироватки крові у порівнянні із частотою у здорових дітей (ВШ=2,0), а дефіцит та недостатність вітаміну D у дітей з паралітичними синдромами достовірно асоційований із віком (стажем паралітичного синдрому): зменшення медіани 25(ОН)D сироватки крові з 17,2 нг/мл у віковий інтервал 4-7 років до 10,9 нг/мл у віковий інтервал 11-18 років, та асоційований із білково-енергетичною недостатністю помірного та тяжкого ступеня: 25(ОН)D сироватки крові 13,3 нг/мл.

Не визначено різниці 25(ОН)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від статі, рівня GMFCS, вживання протисудомної терапії. Визначено частоту дефіциту та недостатності у 73% дітей з паралітичними синдромами до початку дотації вітаміну D₃ спостерігається дефіцит 25(ОН)D, у 17 % - недостатність, після дотації вітаміну D₃, дефіцит спостерігається у 11 %, недостатність у 28 %.

Продемонстровано різноманітність дотацій вітаміну D дітям з паралітичними синдромами в дозах та виробниках. Щоденне призначення вітаміну D₃ у дозі не менше 2000 МО упродовж 6 місяців дозволяє досягти рівня 25(OH)D 30 нг/мл (з 17,4 нг/мл до 34,2 нг/мл), що доведено патогенетично.

З'ясовано, що середня швидкість підйому концентрації 25(OH)D у нг/мл за 1 місяць складає у дітей 1-18 років з паралітичними синдромами 1,6 нг/мл/міс, якщо діти отримують дозу вітаміну D₃ менше за 2000 МО, якщо діти отримують дозу 2000 МО або більше - 3,6 нг/мл/міс.

Доведено, що діти з паралітичними синдромами мають підлягати скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D сироватки крові щонайменше раз на рік до 7 річного віку, та щонайменше двічі на рік ті, хто має білково-енергетичну недостатність та старше 7 річного віку. Доведено, що доповненням до сучасних рекомендацій із дотації вітаміну D₃ дітям з паралітичними синдромами та його дефіцитом є щоденна доза понад 2000 МО не менше 6 місяців.

Для визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами запропоновано своєчасне анкетування батьків за допомогою «Анкети для визначення факторів ризику розвитку гіповітамінозу D».

Визначено фактори ризику розвитку гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами, що пов'язані із способом життя: відсутність змоги гуляти щодня на свіжому повітрі (ВШ=14,5) та прогулянки на вулиці менше години на день (ВШ=43,7), неспроможність до самостійних рухів (ВШ=43,7). Фактором ризику гіповітамінозу D у діти з паралітичними синдромами на відміну від дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів є відсутність самостійного годування (ВР= 4,3) та прийом ліків (ВР=2,3). Пандемія COVID-19 змінила спосіб життя дітей з паралітичними синдромами: зменшення доступності до реабілітаційних закладів під час карантинних заходів (ВР=4,1), зменшення прогулянок на

вулиці (BP =1,8), відсутність можливості отримати інсоляцію на морі під час пандемії COVID-19 (ВШ=3,9).

Доповнено наукові дані для оптимізації діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами. Доведена багаторівнева система допомоги з залученням фізичного терапевта та соціальних служб для корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами.

Розроблено рекомендації для оптимізації діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19.

Ключові слова: діти, паралітичні синдроми, 25(OH)D, вітамін D, пандемія COVID-19.

SUMMARY

Mikhaylova O.V. Optimization of diagnosis and correction of hypovitaminosis D in children with paralytic syndromes during the COVID-19 pandemic - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 "Pediatrics" (Pediatrics). - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2024.

Supervisor: Riga Olena Oleksandrivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, professor of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University.

The thesis is devoted to the improvement of diagnostics and optimization of correction of hypovitaminosis D in children with paralytic syndromes during the COVID-19 pandemic, with a pathway for the detection of 25(OH)D in the blood serum before the post-implantation of vitamin D3.

The object of study was hypovitaminosis D (deficiency and insufficiency of vitamin D).

The methodology of carrying out the study was formed from several stages, the skins of which were implemented in order to complete the task of work and form the

design of the study. For the design follow cross-section, simple, description, for the type of "case-control", prospective and retrospective.

Hypotheses were put forward: 1) children with severe and critical COVID-19 have hypovitaminosis D; 2) children with paralytic syndromes have hypovitaminosis D and reduced physical activity during the COVID-19 pandemic compared to peers without paralytic syndromes.

The material for the epidemiological study during the cross-sectional period was 393 cases of diseases and conditions in the intensive care unit, including 145 (36.8%) children with COVID-19 and 248 (63.1%) children with other diseases and conditions. An in-depth clinical study was conducted in 16 children with severe and critical COVID-19: 8 children with acute respiratory failure and 8 children with MIS-C. 4 children died from COVID-19. 4 had hypovitaminosis D.

The material for the clinical study was the data of 190 children whose serum 25(OH)D was determined: 77 children with paralytic syndromes (main group), 40 children with neurological diseases without paralytic syndromes (comparison group), 73 healthy children (control group). 58 children with identified hypovitaminosis D were prescribed vitamin D3 with further monitoring at a time interval of 6 months. In the classical clinical routine, obstetrics included monitoring of the perinatal history, nutritional status of the child and the diagnosis of protein-energy deficiency according to Gomes (1989) and the level of motor functions according to the Gross Motor Function Classification System (1997).

The serum 25(OH)D was studied depending on sex, age, motor dysfunction, degree of nutritional insufficiency, receiving anticonvulsants. The Rate of Rise was calculated for the concentration of serum 25(OH)D in the blood for the first hour.

To identify possible factors in the risk of development of hypovitaminosis D in children with paralytic syndromes for the COVID-19 pandemic period, the original nursery for fathers was chosen.

There were tested non-parametric methods of description and random statistical processing of the material, regression logistic analysis of the assigned cost risk and odds ratio, non-parametric correlation analysis, Kaplan-Meier survival function.

It was demonstrated that during the cross-sectional period before the introduction of intensive care, 145 children with COVID-19 out of 393 children with severe illnesses due to various illnesses were born (36.8%). The proportion of children with COVID-19 associated with MIS-C was 11.0% (RR=2.5). Improvement of the cross-sectional follow-up during the hour of the COVID-19 pandemic in the Kharkiv region 16 children had a severe and critical illness. The mortality rate for COVID-19 was 2.8% (RR 0.97). Among the 4th died children 2 (50%) of them had metal deficiency and Down's syndrome.

It was shown that comorbid illnesses were more widespread in the pediatric cohort - 62.5%. Hypovitaminosis D was determined in 4 (25.0%) children.

It was found that in children with neurological disorders and paralytic syndromes, were under caution during a cross-sectional period of follow-up, infantile cerebral palsy (44.1%) and congenital CNS (29.8%) were most often diagnosed. The middle paralytic syndromes overcame spastic tetraparesis (60.0%). It was shown that in children with paralytic syndromes, the frequency of severe impairment of motor function IV-V was higher than GMFCS (80.5%).

It has been reported that in children with paralytic syndromes, prenatal syndrome < 32 times, the incidence is 5.5 times more than in children with neurological disorders without paralytic syndromes, the convulsive syndrome is 7.9 times more, the disorder of the eye is 2.8 times, physical edema in 1.8 times, severe protein-energy insufficiency in 1.7 times.

It has been established that in children with paralytic syndromes, 25(OH)D deficiency in blood serotypes is more common in children with a similar frequency in healthy children (OR 2.0), and deficiency and insufficiency of vitamin D in children with paralytic syndromes): a change in the median of serum 25(OH)D from 17.2 ng / mL in the age interval of 4-7 years to 10.9 ng / mL in the age interval of 11-18 years, and associations with protein-energy deficiency of the world that severe stage: 25(OH)D blood serum 13.3 ng / mL.

The difference in 25(OH)D blood serum levels in children with paralytic syndromes has not been determined, depending on the state, equal to GMFCS, and anticonvulsants therapy.

The rate of deficiency and insufficiency in 73% of children with paralytic syndromes before the onset of supplementation of vitamin D3 was determined to be deficient in 25(OH)D, in 17% - insufficiency, after supplementation of vitamin D3, deficiency in 11%, deficiency. Severe deficiency was diagnosed in 25,6 %.

The variability of vitamin D supplementation for children with paralytic syndromes in doses and doses has been demonstrated.

Scheduling recognition of vitamin D3 at a dose of at least 2000 IU for 6 months allows reaching the level of 25(OH)D 30 ng / mL (from 17.4 ng / mL to 34.2 ng / mL), which is proven pathogenetically.

It was found that the average speed of the increase in the concentration of 25(OH)D in ng / mL for 1 month is 1.6 ng / mL / month in children aged 1 - 18 with paralytic syndromes, so that children should take a dose of vitamin D3 less for 2000 IU, if children take a dose of 2000 IU or more - 3.6 ng / mL / month.

It has been shown that children with paralytic syndromes may need screening and monitoring of serum 25(OH)D no less than once per year until the 7th years old, and no less than twice per year, if they are older than the 7th years old.

It has been brought to the latest recommendations from the subsidization of vitamin D3 to children with paralytic syndromes and deficiency, the recommended dose is over 2000 MO for the not less than 6 months.

In order to determine risk factors for hypovitaminosis D in children with paralytic syndromes, a timely survey of parents using the "Questionnaire for determining risk factors for the development of hypovitaminosis D" is proposed.

A risk factor for the development of hypovitaminosis D in children with paralytic syndromes, which is related to the way of life, was determined: the number of days spent walking outdoors on a fresh day (OR 14.5) and walking on the streets less than a year per day (OR 43.7), impossibility to independent ruptures (OR 43.7). The risk factor for hypovitaminosis D in children with paralytic syndromes in

children with neurological disorders without paralytic syndromes was the number of days of self-reliance (RR 4.3) and the intake of drugs (RR 2.3). The COVID-19 pandemic has changed the way children with paralytic syndromes live: a change in accessibility to rehabilitation mortgages during the lockdown (OR 4.1), a change in walks on the streets (OR 1.8), a change in the availability of the COVID-19 pandemic at the seaside -19 (OR 3.9).

Recommendations for optimizing the diagnosis and correction of hypovitaminosis D in children with paralytic syndromes during the COVID-19 pandemic have been elaborated. In order to prevent the development of hypovitaminosis D in children with paralytic syndromes during the COVID-19 pandemic, it is recommended to run a multiply system of assistance with a trained physical therapist and social services.

New approaches have been proposed for optimizing the diagnosis and treatment of pain in children with paralytic syndromes, which improves the quality of life of children with paralytic syndromes and their symptoms.

Key words: children, paralytic syndromes, 25(OH)D, vitamin D, COVID-19 pandemic.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. O. Riga, M. Khaustov, A. Mikhaylova, N. Orlova. Serum 25(OH)D concentration in children with neurological impairments. Wiedomosti Lek. Vol. LXXVI, Is. 9, 2023:1984-1991

Особистий внесок здобувача – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку.

2. Riga O.O., Михайлова О.В. Траєкторії 25(OH)D крові у дітей з паралітичними синдромами при вживанні D різних виробників та у різних дозах. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023. Т.ХІІІ,№2(48), с.29 - 33

Особистий внесок здобувача – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку.

3. Riga O.O., Михайлова О.В. Анкетне дослідження факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19: одноцентрове крос-секційне дослідження. Здобутки експериментальної та клінічної медицини., 2023, №1, С.161 - 167

Особистий внесок здобувача – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку.

4. Riga O, Korsunov V, Penkov A, Michailova O.V et all. Severe and critical COVID-19 in children: a simple single-center, cross-sectional study. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2021;96(4): 231-237. doi:10.5114/polp.2021.112396.

Особистий внесок здобувача – проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Ріга О.О., Михайлова О.В., Уриваєва М.К., Коновалова Н.М. Аналіз застосування препаратів вітаміну D різних виробників у дітей з паралітичними синдромами. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, 16-17 березня 2023 р. м. Харків, С.122-123

Особистий внесок здобувача - проведено підбір хворих, оформлено текст тези доповіді.

6. Михайлова О.В., Юнцова К.О. Аналіз інфікування дітей на COVID-19 та визначення рівня вітаміну D у хворих та контактних. Збір. мат. конференції фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття» 18-20.01.2021 Харків, р.255-256

Особистий внесок здобувача - проведено підбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлено тези доповіді.

7. Федоренко О.В., Михайлова О.В., Уриваєва М.К. Особливості впливу коронавірусної хвороби COVID-19 на перебіг дилатаційної кардіоміопатії у дитини. Педіатричні здобутки сьогодення: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові, 13–14 січня 2022 року / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2022. – С. 85–86.

Особистий внесок здобувача - аналіз отриманих результатів, оформлено тези доповіді.

8. Clinical case of a rare disease in children's practice / O. Fedorenko, O. Mykhailova, M. Gaben, H. Riga, M. Uryvaieva // ISIC-2021: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 20–22 October, 2021] : abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2021. – P. 173–174.

Особистий внесок здобувача - аналіз отриманих результатів, оформлено тези доповіді.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	24
1.1 Сучасні уявлення механізмів дії вітаміну D на організм людини	24
1.2 Проблема дефіциту та недостатності вітаміну D. Фактори ризику їх розвитку, взаємозв'язок їх з різними патологічними станами у дітей. Підходи до діагностики	
1.3 Вивчення ролі вітаміну D під час пандемії хвороби COVID-19	30
1.4 Вплив пандемії хвороби COVID-19 на спосіб життя дітей з паралітичними синдромами	41
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Етика, етапи, дизайн та клінічні методи дослідження	47
2.2 Лабораторний метод дослідження	52
2.3 Методи статистичного аналізу	54
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНИЙ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ	56
3.1 Розвиток епідемічного процесу COVID – 19 у Харківській області та особливості перебігу у дітей	55
3.2 Клінічна характеристика груп спостереження	68
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЮ 25(OH)D СИРОВАТКИ КРОВІ У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19	84

	14
4.1 Характеристика вмісту 25(ОН)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами під час першого дослідження та його стратифікація	84
4.2 Характеристика вмісту 25(ОН)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами під час другого дослідження та оптимізація корекції гіповітамінозу D	94
РОЗДІЛ 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ СПОСОБУ ЖИТТЯ ДІТЕЙ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ ГІПОВІТАМІНОЗУ D У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19	105
5.1 Характеристика особливостей способу життя дітей під час пандемії COVID-19	105
5.2 Оптимізація діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19	116
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ	121
ВИСНОВКИ	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	132
ДОДАТКИ	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЕН	- білково-енергетична недостатність
БЛД	- бронхолегенева дисплазія
ВАП	- відкрита артеріальна протока
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ВВС	- вроджені вади серця
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВІТ	- відділення інтенсивної терапії
ВР	- відносний ризик
ВШ	- відношення шансів
ГРВІ	- гостра респіраторна вірусна інфекція
ДІ	- довірчий інтервал
ДМПП	- дефект міжпередсердної перегородки
ДМШП	- дефект міжшлункової перегородки
ДЦП	- дитячий церебральний параліч
КНП	- комунальне некомерційне підприємство
ЛА	- легенева артерія
МКХ	- міжнародна класифікація хвороб
МО	- міжнародна одиниця
нг/мл	- нанограм на мілілітр
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПТГ	- паратиреоїдний гормон
ЦНС	- центральна нервова система
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
COVID	- коронавірусна хвороба
GMFCS	- Gross Motor Function Classification
Ig	- імуноглобулін
FGF	- фактор росту фібробластів

KW	- факторний аналіз Краскела-Уолліса
Lq	- нижній кuartиль
Me	- медіана
max	- максимальне значення
min	- мінімальне значення
MIS-C	- мультисистемний запальний синдром у дітей
MW	- статистичний метод попарного порівняння Манна-Уїтні
n	- абсолютне значення
p	- достовірні відмінності між групами спостереження
SARS-Cov-2-	важкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2
Uq	- верхній кuartиль
VDBP	- білок, що зв'язує вітамін D
VDR	- рецептор до вітаміну D

ВСТУП

Як демонструють сучасні епідеміологічні дослідження вивчення дефіциту або недостатності вітаміну D серед дитячої популяції, а саме, визначення концентрації в сироватці крові 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) <20 нг/мл або <50 нмоль/л, складає близько 15 %, а тяжкого дефіциту <10 нг/мл або <25 нмоль/л - 1 - 2% популяції. Втім поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D значно відрізняється як в різних країнах, так і в різних субпопуляціях дітей залежно від віку та супутніх захворювань [1, 2].

Відомо, що недостатність та дефіцит вітаміну D пов'язані із патологією кісток, оскільки вітамін D бере участь у мінеральному обміні та метаболізмі кісної тканини [3, 4].

В останні десятиріччя все більше досліджень демонструють багатофункціональний вплив вітаміну D на функціонування органів і систем, оскільки вітамін D також регулює багато інших клітинних функцій.

Опубліковано дані причинно-наслідкового зв'язку дефіциту або недостатності вітаміну D із багатьма захворюваннями. До них належать захворювання, такі як, розсіяний склероз, цукровий діабет, васкуліти, запальні захворювання кишечника, серцево-судинні захворювання, а також рак [5 - 11].

Серед дитячої популяції низькі концентрації 25(OH)D у сироватці крові асоційовані з гіпертензією, ожирінням, метаболічним синдромом, інфекціями верхніх дихальних шляхів [12, 13].

Крім того, дослідження демонструють взаємозв'язок недостатності та дефіциту вітаміну D з розладами настрою у дітей та підлітків, депресією [14].

Ще одним ефектом вітаміну D є його вплив на імунну систему людини при інфекціях верхніх дихальних шляхів [15]. Вітамін D є одним з найважливіших регуляторів імунітету, а адекватна забезпеченість організму вітаміном D - одна з основ противірусного імунітету як у дорослих, так і у дітей [15 - 17].

Нещодавній спалах хвороби COVID-19, яка викликана вірусом SARS-CoV-2, в Ухані, провінція Хубей, Китай, заразив понад 36,5 мільйонів людей з 213 країн світу, і забрав понад мільйон життів [18].

Небезпеку щодо тяжкого та критичного розвитку COVID-19 у дітей є коморбідні захворювання з порушенням імунітету, що дозволяє виокремлювати групи ризику. Серед групи ризику окреме місце займають діти з неврологічними захворюваннями [19].

Було припущено, що вітамін D може зупиняти гіперзапальні реакції та прискорювати процес одужання, тому під час пандемії, тому визначався потенціал його призначення для зменшення несприятливих наслідків у зміні перебігу хвороби [20].

Дослідження останніх років демонструють поширеність зменшення рівня сироваткового вітаміну D серед людей з фізичною та інтелектуальною інвалідністю [21, 22].

Існує гіпотеза, що ризиками розвитку субоптимального та дефіцитного стану вітаміну D у людей з інвалідністю є порушення його надходження з їжею, перинатальні фактори, нестача сонячного світла та моторної активності, проблеми всмоктування кишечника, епілептичні напади та порушення його метаболізму, наприклад, при прийомі протисудомних, стероїдних та антибактеріальних лікарських засобів: фенітоїну, фенobarбіталу, рифампіцину [23].

З огляду на те, що кількість доказів того, що низький рівень вітаміну D є фактором ризику захворювання на COVID-19 і несприятливого його перебігу, продовжує зростати, все ж таки не визначено остаточного консенсусу щодо вживання його різними верствами населення, особливо дітей групи ризику [24]. Діти з паралітичними синдромами можуть потенційно представляти собою групу ризику, як з розвитку тяжкого перебігу хвороби COVID-19, так саме, й групу ризику з недостатності та дефіциту вітаміну D [25].

Існує брак вичерпних даних стосовно патофізіологічних зв'язків у дітей з паралітичними синдромами, особливо при зміні їх способу життя під час пандемії COVID-19 та запропонованих обмежуючих карантинних заходів. Подібних робіт в Україні, та особливо у дітей з паралітичними синдромами в доступній літературі ми не знайшли. Викладене вище свідчить про велику кількість невирішених окремих питань зазначеної проблеми. Обґрунтування діагностики недостатності та дефіциту вітаміну D у дітей з паралітичними синдромами взагалі та під час карантинних заходів є вкрай необхідним не лише для розуміння загальних біологічних закономірностей та патологічних механізмів, а й для активної профілактики їх у вкрай вразливому соціальному контингенту дітей задля зменшення захворюваності та підвищення якості життя дітей та членів їх родин.

Гіпотези дослідження: 1) діти, хворі на тяжкий та критичний COVID-19 мають гіповітаміноз D; 2) діти з паралітичними синдромами мають гіповітаміноз D та зменшену фізичну активність під час пандемії хвороби COVID-19 у порівнянні із однолітками без паралітичних синдромів.

Мета дослідження: удосконалити діагностику та оптимізувати корекцію гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19 шляхом визначення 25(OH)D в сироватці крові до та після вживання вітаміну D₃.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати епідеміологічні дані COVID-19 у дітей в Харківській області упродовж крос-секційного періоду та визначити асоціацію тяжких та критичних форм із гіповітамінозом D.
2. Визначити рівень 25(OH)D сироватки крові, частоту його дефіциту та недостатності у дітей з паралітичними синдромами у осінне-весінній період під час пандемії COVID-19 до та після корекції гіповітамінозу D.
3. Визначити асоціативні із гіповітамінозом D стани у дітей з паралітичними синдромами та потенційні фактори ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами у осінне - весінній сезон під час пандемії COVID-

19 за допомогою спеціально створеної анкети для батьків (паперове або інтернет-анкетування).

4. Розробити рекомендації щодо оптимізації діагностики гіповітамінозу D для дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19.
5. Визначити оптимальні шляхи корекції гіповітамінозу D для дітей з паралітичними синдромами.

Об'єкт дослідження: недостатність вітаміну D (E-55 за МКХ-10 перегляду).

Предмет дослідження: рівень вітаміну D в крові, анамнез захворювання, клінічні прояви, шкала великих моторних функцій (GMFM), нутритивна недостатність, анкетування

Методи дослідження: епідеміологічний, клініко-анамнестичний, лабораторний, інструментальний, аналітико-статистичний.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-соціальні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0120U102471). У межах науково-дослідної роботи здобувачем здійснено патентний пошук, відбір дітей до груп, аналіз і узагальнення даних обстеження, статистичне опрацювання матеріалу та його узагальнення, підготовку доповідей і матеріалів до друку, впровадження результатів дослідження.

Наукова новизна. У дослідженні проаналізовано епідеміологічні дані COVID-19 у дітей в Харківській області з визначенням асоціації тяжких та критичних форм захворювання із гіповітамінозом D та коморбідних станів. Визначено додаткові фактори ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19. У дослідженні визначено рівні вмісту 25(OH)D та статусу вітаміну D під час пандемії COVID-19. З'ясовано особливості способу життя та асоційовані біологічні стани з гіповітамінозом D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19. Визначено рівень 25(OH)D у когорті дітей з паралітичними синдромами - 14,8

(min 2,2; max 83,0) нг/мл. У 73 % дітей з паралітичними синдромами до початку дотації вітаміну D₃ спостерігається дефіцит, що удвічі частіше ніж у здорових дітей (ВШ=2,0), у 17 % - недостатність, після дотації вітаміну D₃, дефіцит спостерігається у 11 %, недостатність у 28 %. Тяжкий дефіцит зареєстрований у 25,6 % дітей з паралітичними синдромами.

Доповнено наукові дані щодо необхідності скринінгу 25(ОН)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами. Обґрунтовано застосування показника швидкості підйому 25(ОН)D сироватки крові з метою оптимізації корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами.

Набули подальшого розвитку дані щодо способу життя дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19 та його вплив на потенційний розвиток гіповітамінозу D.

Запропоновано патогенетичне обґрунтування доз та час дотації вітаміну D₃ у дітей з паралітичними синдромами залежно від тяжкості дефіциту або наявності недостатності вітаміну D.

Доповнено наукові дані для оптимізації діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами. Доведена багаторівнева система допомоги з залученням фізичного терапевта та соціальних служб для корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дозволило оптимізувати діагностику та корекцію гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами. Доведено необхідність скринінгу та показника швидкості підйому 25 (ОН)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами. Для визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами запропоновано своєчасне анкетування батьків за допомогою «Анкети для визначення факторів ризику розвитку гіповітамінозу D». Доведено необхідність залучення фізичного терапевта, соціальних служб та роз'яснювальної роботи з батьками дітей з паралітичними синдромами для оптимізації корекції способу життя та гіповітамінозу D. Надано рекомендації

оптимізації корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19, які патогенетично обґрунтовані.

Результати дослідження впроваджено до навчальних програм із підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах на кафедрі науково-навчального інституту Сумського державного університету МОН України (акт впровадження від 15.10.2023 р.), на кафедрі педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗ «Полтавський державний медичний університет» (акт впровадження від 15.10.2023 р.), в клінічну практику КНП «Сумська міська дитяча лікарня Святої Зінаїди» (акт впровадження від 15.10.2023 р.), КНП ХОР «Регіональний клінічний центр медичної реабілітації та паліативної допомоги дітям «Гіппократ»» (акт впровадження від 01.10.2023 р.), КНП «Міська дитяча поліклініка № 2» ХМР (акт впровадження від 01.06.2023 р.).

Особистий внесок здобувача. Здобувачеві належить дизайн даного дослідження та повне визначення етапів дослідження. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

Здобувачем самостійно проведено всі етапи дослідження, відбір дітей до груп спостереження, трактовку отриманих результатів. Здобувачем особисто сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено їх статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення результатів дослідження, що дозволило сформулювати висновки, обґрунтувати практичні рекомендації та забезпечити впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Дані, які наведено в дисертаційній роботі, отримані автором на етапах постановки завдань і розробки методичних підходів для їх виконання, виборі первинних фактичних даних, їх статистичної обробки, аналізу отриманих результатів і написанні публікацій. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Наукові роботи опубліковані у співавторстві з проф. Рігою О.О., проф. Корсуновим В.О., проф. Георгіянц М.А., проф. Хаустовим М.М., доц. Уриваєвою М.К., доц. Іщенко Т.Б., к.мед.н. Пеньковим

А.Ю., к.мед.н. Коноваловою Н.М., лікарем Орловою Н.В., здобувачами магістерського рівня Юнцовою К.О., Федоренко О.В., M. Gaben

Апробація роботи. Основні результати дослідження були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських форумах: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 18-20 січня 2021); International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists (Харків, 20-22 Жовтня 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості» (Полтава, 18-19 листопада 2022); Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ (Харків, 16-17 березня 2023), науково-практичної конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 30 листопада – 1 грудня 2023).

Структура та обсяг дисертації. Текст дисертації викладено українською мовою на 159 сторінках машинопису (132 сторінок основного тексту) й складається зі вступу, п'ятих розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 25 рисунками, 24 таблицями. Перелік використаної літератури містить 151 найменування, з них 3 – кирилицею, 148 – латиницею.

Публікації. Результати дисертаційної роботи представлено у 8 наукових працях: 4 статті у науково-практичних журналах (2 з них рекомендованих МОН України, 1 – у зарубіжному виданні, 3 публікації у виданнях, індексованих наукометричною базою Scopus) та 4 публікації у матеріалах наукових конференцій.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення механізмів дії вітаміну D на організм людини

Відомо, що вітамін D (кальциферол) та його метаболіти відіграють важливу клінічну роль через їх взаємозв'язок із гомеостазом кальцію та метаболізмом кісток, як у дорослих, так і у дітей. Такі захворювання як, рахіт, остеомалаяція, остеопороз та пов'язані з ними переломи кісток, асоційовані з серйозним дефіцитом вітаміну D [26].

Вітамін D є загальним терміном і відноситься до групи жиророзчинних сполук, основою яких є холестерин. 25(OH)D (кальцидіол) є основною циркулюючою в крові формою вітаміну D, період напіврозпаду його становить два-три тижні. Вітамін D₃ є прогормоном, що виробляється в шкірі під дією ультрафіолетового опромінення 7-дегідрохолестерину. Він біологічно інертний і метаболізується до 25(OH)D у печінці, а потім до 1-альфа, 25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D) у нирках. (1,25(OH)₂D) діє через ядерний рецептор, виконуючи свої численні функції, включаючи абсорбцію кальцію та фосфатів у кишечнику, мобілізацію кальцію в кістках та реабсорбцію кальцію у нирках [27]. Він має активність у кістках і кишечнику, але менш ніж на 1% потужніший, ніж 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D) - найактивнішу форму вітаміну D. Період напіврозпаду 1,25(OH)₂D становить приблизно чотири-шість годин. 1,25(OH)₂D зв'язується з внутрішньоклітинними рецепторами в тканинах-мішенях і регулює транскрипцію генів. Схоже, що він функціонує через єдиний рецептор вітаміну D (VDR), який майже повсюдно представлений в ядерних клітинах. Рецептор відноситься до групи рецепторів стероїдних гормонів II класу і тісно пов'язаний з рецепторами ретиноєвої кислоти та гормонів щитовидної залози. Його найважливіша біологічна дія полягає в сприянні диференціації

ентероцитів і всмоктуванні кальцію в кишечнику. Інші ефекти VDR включають стимуляцію всмоктування фосфату в кишечнику, пряме пригнічення вивільнення паратиреоїдного гормону (ПТГ) з паращитовидної залози, регуляцію функції остеобластів, ПТГ-індуковану активацію остеокластів і резорбцію кісток [27].

Основним природним джерелом вітаміну D є шкірний синтез. Превітамін D3 синтезується неферментативним шляхом у шкірі з 7-дегідрохолестеролу під час впливу ультрафіолетових променів на сонці. Превітамін D3 зазнає залежної від температури перегрупування з утворенням вітаміну D3 (холекальциферол). Однак тривалість щоденного перебування, необхідного для отримання сонячного світла, еквівалента перорального прийому вітаміну D, яке важко передбачити на індивідуальній основі та залежить від типу шкіри, географічної широти, сезону року та часу доби [28].

Вітамін D, що надходить з їжею, поглинається ентероцитами, а потім перетворюється в хіломікрони. Розлади, пов'язані з порушенням всмоктування жиру, такі як целиакія, хвороба Крона, недостатність підшлункової залози, муковісцидоз, синдром короткої кишки та холестатична хвороба печінки, пов'язані з низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові.

Вітамін D, що надходить з їжею або утворюється завдяки дермальному синтезу, є біологічно неактивним і потребує ферментативного перетворення в печінці та нирках на активні метаболіти.

Вітамін D, що надходить з їжею, потрапляє в печінку, зв'язуючись із білком, який взаємодіє з хіломікронами та ліпопротеїнами. Печінковий фермент 25-гідроксилаза розміщує гідроксильну групу в положенні 25 молекули вітаміну D, що призводить до утворення 25(OH)D. 25-гідроксивітамін D2 має меншу спорідненість, ніж 25-гідроксивітамін D3, до білка, що зв'язує вітамін D. Таким чином, 25-гідроксивітамін D2 має коротший період напіврозпаду, ніж 25-гідроксивітамін D3, і лікування вітаміном D2 може не підвищувати загальний рівень 25(OH)D у сироватці крові так само ефективно, як вітамін D3 [29].

25-гідроксивітаміни D2 і D3, що виробляються печінкою, надходять у кровообіг і потрапляють у нирки, знову зв'язуючись із білком. Цей білок має єдине місце зв'язування не лише для вітаміну D, а й для всіх його метаболітів. У ниркових каналцях проникнення відфільтрованого 25(OH)D-вітамін-D-зв'язуючого білкового комплексу в клітини полегшується рецептор-опосередкованим ендцитозом [13, 30]. У цьому процесі беруть участь принаймні два білки, що працюють у тандемі: кубілін і мегалін. Кубілін і мегалін, що експресуються в проксимальному каналці нирки, є мультiligандними рецепторами, які полегшують поглинання позаклітинних лігандів. Дефіцит будь-якого з цих білків призводить до збільшення екскреції 25(OH)D із сечею та, принаймні в експериментальних моделях, до дефіциту 1,25(OH)2D та захворювання кісток [30 - 33].

У каналцевих клітинах 25(OH)D вивільняється зі зв'язуючого білка. Клітини ниркових каналців містять два ферменти, 1-альфа-гідроксилазу (CYP27B1) і 24-альфа-гідроксилазу (CYP24), які можуть додатково гідроксилювати 25(OH)D, утворюючи 1,25(OH)2D, найбільш активну форму вітаміну D, або 24,25(OH)2D, неактивний метаболіт. Обидва ферменти входять до системи цитохромів P450.

Фермент 1-альфа-гідроксилаза також експресується в екстраренальних ділянках, включаючи шлунково-кишковий тракт, шкіру, судинну систему, епітеліальні клітини молочної залози, остеобласти та остеокласти. Тобто, концентрація 1,25(OH)D у плазмі крові залежить як від доступності 25(OH)D, так і від активності ниркових ферментів 1-альфа-гідроксилази та 24-альфа-гідроксилази [30 - 33].

Підвищена секреція ПТГ (найчастіше через падіння концентрації кальцію в плазмі крові) і гіпофосфатемія стимулюють продукцію 1,25 (OH)2D. А він, у свою чергу, пригнічує синтез і секрецію ПТГ, забезпечуючи негативний зворотний зв'язок регуляції продукції 1,25(OH)2D. Синтез 1,25(OH)2D також може модулюватись VDR на поверхні клітин; тобто зниження регуляції цих

рецепторів може відігравати важливу роль у регуляції активації вітаміну D [34].

Фактор росту фібробластів 23 (FGF23) пригнічує вироблення нирками 1,25(OH)₂D шляхом обмеження активності 1-альфа-гідроксилази в проксимальному каналці нирок і одночасного збільшення експресії 24-альфа-гідроксилази та виробництва 24,25(OH)₂D (неактивного метаболіту) [35]. 1,25(OH)₂D стимулює FGF23, фосфатуровий гормон, створюючи цикл зворотного зв'язку. Експериментальні дані свідчать про те, що FGF23 знижує реабсорбцію фосфату в нирках і, таким чином, протидіє підвищеній реабсорбції фосфату в шлунково-кишковому тракті, викликаній 1,25(OH)₂D, підтримуючи фосфатний гомеостаз [35].

На сьогодні вже доведено, що дефіцит або резистентність вітаміну D спричинені одним із чотирьох механізмів:

1. Погіршення доступності вітаміну D через недостатнє надходження вітаміну D в їжу, розлади мальабсорбції жиру та/або відсутність сонячного світла (фотоізомеризація).
2. Порушення гідроксилювання печінкою для виробництва 25(OH)D.
3. Порушення гідроксилювання нирками з утворенням 1,25(OH)₂D (вітамін D-залежний рахіт 1 типу, хронічна ниркова недостатність).
4. Нечутливість кінцевих органів до метаболітів вітаміну D (спадковий вітамін D-резистентний рахіт).

Декілька досліджень показали низький рівень споживання вітаміну D та субоптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові в різних популяціях та країнах. Явний дефіцит вітаміну D, що призводить до рахіту та остеомалаяції у дітей та остеомалаяції у дорослих, сьогодні є рідкістю в більшості розвинених країн. Однак субклінічний дефіцит вітаміну D зустрічається навіть у розвинених країнах і пов'язаний з остеопорозом, підвищеним ризиком падінь і, можливо, переломів [36, 37]. Відсутність активності вітаміну D призводить до зниження всмоктування кальцію і фосфору в кишечнику, тому на початку дефіциту вітаміну D гіпофосфатемія більш виражена, ніж гіпокальціємія. При

стійкому дефіциті вітаміну D виникає гіпокальціємія, яка викликає вторинний гіперпаратиреоз, що призводить до фосфатурії, демінералізації кісток, а при тривалому і тяжкому перебігу – до остеомалаяції у дорослих і рахіту та остеомалаяції у дітей.

Глюкокортикоїди при тривалому застосуванні у високих дозах пригнічують залежне від вітаміну D всмоктування кальцію в кишечнику, що є одним із механізмів, за допомогою якого хронічний надлишок глюкокортикоїдів призводить до остеопорозу та переломів.

З віком запаси вітаміну D зменшуються, особливо взимку. Контрольовані дослідження показали, що вітамін D і добавки кальцію можуть знизити ризик падінь і переломів у літніх людей [38].

Надлишок споживання, при якому доза вітаміну D стає токсичною, все ще невідома. Інститут медицини (США) визначив «верхній допустимий рівень споживання» вітаміну D як 100 мкг (4000 МО) щодня для здорових дорослих, вагітних жінок та жінок, що годують груддю і дітей від 9 до 18 років. років [39]. Для пацієнтів із порушенням всмоктування (наприклад, при наявності целиакії, резекції шлунку, запального захворювання кишечника) пероральне дозування вітаміну D залежить від здатності кожного пацієнта до всмоктування, тобто індивідуальне. Високі дози вітаміну D від 10 000 до 50 000 МО щодня можуть бути необхідними для поповнення запасів вітаміну D у деяких пацієнтів. Такі пацієнти потребують ретельного медичного спостереження, щоб уникнути токсичності.

Інтоксикація вітаміном D зазвичай виникає після неправильного застосування препаратів вітаміну D, здебільшого при застосуванні доз понад 60 000 МО на день [39]. Численні дослідження показують, що тривалий вплив сонячного світла на шкіру призводить до максимального рівня 25(OH)D у сироватці <80 нг/мл (200 нмоль/л) [40]. Симптоми гострої інтоксикації зумовлені гіперкальціємією та включають сплутаність свідомості, поліурію, полідипсію, анорексію, блювання та м'язову слабкість. Хронічна інтоксикація може викликати нефрокальциноз, демінералізацію кісткової тканини, біль.

Таким чином, метаболізм вітаміну D досить складний та задіє багато органів із рецепторною спроможністю та їхнього функціонального стану, залежить від зовнішніх географічних та споживних факторів, віку, раси, способу життя. А основними формами вітаміну D є:

- вітамін D3 (холекальциферол) - форма вітаміну D, що міститься в продуктах тваринного походження, лікарських формах та харчових добавок, утворюється завдяки ультрафіолетовому випромінюванню з довжиною хвилі від 290 до 315 нм, перетворює 7-дегідрохолестерин в епідермальних кератиноцитах і фібробластах шкіри на превітамін D, який згодом ізомеризується у вітамін D3.

- вітамін D2 (ергокальциферол) міститься в рослинних дієтичних джерелах і в більшості лікарських формах та харчових добавок вітаміну D, утворюється під час опромінення ергостерину в рослинах.

- кальцидіол (25-гідроксивітамін D (25ОНD)) є формою накопичення вітаміну D, що утворюється в печінці після того, як вітамін D (холекальциферол, що виробляється в шкірі або потрапляє з їжею, або ергокальциферол, що потрапляє лише з їжею) зв'язується з білком, що зв'язує вітамін D і транспортується до печінки, де піддається 25-гідроксилюванню з утворенням 25(ОН)D. Сироваткові концентрації 25(ОН)D використовуються для оцінки статусу вітаміну D.

- кальцитріол (1,25-дигідроксивітамін D, або 1,25(ОН)2D) є активною формою вітаміну D, що утворюється в нирках після 25(ОН)D, який піддається 1-альфа-гідроксилюванню з утворенням 1,25(ОН)2D. Цей процес знаходиться під контролем ПТГ та іншими медіаторами, включаючи гіпофосфатемію та гормон росту. Хоча вироблення кальцитріолу в нирках регулює циркулюючі концентрації цієї активної форми вітаміну D, існує багато місць 1-альфа-гідроксилювання, включаючи лімфатичні вузли, плаценту, товсту кишку, молочні залози, остеобласти, альвеолярні макрофаги, активовані макрофаги та кератиноцити, що свідчить про аутокринно-паракринну роль 1,25(ОН)2D у цих клітинах [41].

1.2 Проблема дефіциту та недостатності вітаміну D. Фактори ризику їх розвитку, взаємозв'язок їх з різними патологічними станами у дітей. Підходи до діагностики

Епідеміологічні дослідження стосовно вивчення дефіциту або недостатності вітаміну D серед дитячої популяції, а саме, концентрація в сироватці крові $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл або 50 нмоль/л, складає близько 15% , а тяжкого дефіциту < 10 нг/мл або < 2.5 нмоль/л, - $1 - 2\%$. Втім поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D значно відрізняється як в різних країнах, так і в різних субпопуляціях дітей залежно від віку та супутніх захворювань [1, 2]. Відомо, що недостатність та дефіцит вітаміну D пов'язані із патологією кісток, оскільки вітамін D₃ бере участь у мінеральному обміні та метаболізмі кісної тканини [3, 4].

В останні десятиріччя все більше досліджень демонструють багатофункціональний вплив вітаміну D на функціонування органів і систем, оскільки вітамін D також може регулювати багато інших клітинних функцій.

Опубліковано дані причинно-наслідкового зв'язку дефіциту або недостатності вітаміну D із багатьма захворюваннями. До них належать захворювання, такі як, розсіяний склероз, цукровий діабет, васкуліти, запальні захворювання кишечника, серцево-судинні захворювання, а також рак [5 - 11]. Серед дитячої популяції низькі концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові асоційовані з гіпертензією, ожирінням, метаболічним синдромом, інфекціями верхніх дихальних шляхів [12, 13].

Крім того, дослідження демонструють взаємозв'язок недостатності та дефіциту вітаміну D з розладами настрою у дітей та підлітків, депресією [14].

На теперішній час дослідниками та клініцистами проведено певні дослідження, як дозволили передбачити фактори ризику з розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D.

Розглянемо перинатальні фактори ризику розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D.

Доведено, що вітамін D передається від матері до плоду через плаценту, а зменшення запасів вітаміну D у матері пов'язане з нижчими концентраціями 25(OH)D у сироватці крові немовляти [42]. Особливо низькі рівні концентрації 25(OH)D сироватки крові у передчасно народжених дітей, оскільки вони мають менше часу для накопичення вітаміну D від матері через трансплацентарний шлях. Третій триместр є критичним періодом для передачі вітаміну D, оскільки це час, коли значна частина скелета плоду кальцифікується, що вимагає підвищеної активації 25(OH)D до 1,25(OH)₂D у нирках матері та плаценті. Дефіцит вітаміну D у матері в цей період може спричинити дефіцит вітаміну D у плода, а у важких випадках навіть рахіт плода [43]. Після народження дитини, фактором ризику розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D є виключно грудне вигодовування. Вміст вітаміну D у грудному молоці низький (від 15 до 50 МО/л [0,4–1,2 мікрограм/л]) навіть у матерів з достатнім рівнем вітаміну D. Немовлята, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні і споживають у середньому 750 мл грудного молока щодня, вживають лише 10–40 МО/день (0,25–1 мікрограм/день) вітаміну D за відсутності перебування на сонці або вживання вітамінних добавок [41, 44].

Вивчено те, що для більшості немовлят сонячне світло, як правило, не є достатнім джерелом вітаміну D. Згідно з одним дослідженням, визначено, що більшість немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, мають перебувати на сонячному світлі принаймні 30 хвилин на тиждень, одягаючи лише підгузки. для підтримки концентрації 25(OH)D на рівні > 20 нг/мл (50 нмоль/л). Автори дійшли висновку, що така кількість сонячних променів навряд чи враховує поточні рекомендації щодо обмеження перебування на сонці для немовлят молодше шести місяців [42].

Виключне грудне вигодовування без добавки вітаміну D є важливим фактором ризику для розвитку його дефіциту і рахіту. Як приклад, в огляді,

що описує немовлят і дітей з рахітом, які проживають у США, понад 95 % з них перебували на грудному вигодовуванні [51]. Подібним чином, у дослідженні на Алясці (США) 98 % немовлят із серйозним дефіцитом вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D} < 10$ нг/мл (25 нмоль/л) вигодовувалися виключно грудним молоком [52].

Ще одним вагомим фактором ризику недостатності та дефіциту вітаміну D є низьке споживання його з їжею, яким збагачені жирна риба (лосось, скумбрія, сардини), риб'ячий жир, печінка та м'ясні продукти, яєчний жовток. Ці природні харчові джерела не часто споживаються дітьми в кількостях, достатніх для підтримки цільової концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ за відсутності інших джерел. Тому застосовують збагачення молока, каш, хліба та соків вітаміном D, але стандартів та правил збагачення вітаміном D все же не розроблено [45].

Фактором ризику розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D є недостатнє перебування на сонці, особливо дітей з підвищеною пігментацією шкіри, у яких меланін виконує функцію природного сонцезахисного засобу. В дітей зі світлою пігментацією шкіри достатній синтез вітаміну D у шкірі може бути досягнутий приблизно через 10-15 хвилин перебування на сонці (руки та ноги; або кінцівки та обличчя) між 10:00 та 15:00 годинами (10 :00 ранку та 15:00) навесні, влітку та восени [41].

Не можна не враховувати такі фактори ризику з розвитку недостатності вітаміну D, як географічна широта проживання та сезон пори року. У зимові місяці у високих широтах спостерігається більше розсіювання та поглинання ультрафіолетового випромінювання через косий кут, під яким сонячне світло проходить довший шлях через атмосферу. Як наслідок, за межами понад широти 40° і взимку на поверхню землі потрапляє невелика кількість ультрафіолетового випромінювання або його взагалі немає. Таким чином, дефіцит вітаміну D зустрічається в кінці літніх місяців не часто, втім, він дуже поширений наприкінці зими [46].

Досліджено також, що перебування вдома протягом тривалого часу також знижує синтез вітаміну D у дітей, які переважно перебувають у приміщенні [47].

Не можна не враховувати такий фактор ризику, як надмірна вага та ожиріння, які створюють передумови для секвестрацією вітаміну D у жирі [48, 49].

Як визначають деякі дослідження, менш поширеними, але потенційно сильними факторами ризику дефіциту вітаміну D, є споживання лікарських засобів. Деякі протисудомні та антиретровірусні препарати, які використовуються для лікування ВІЛ-інфекції, можуть спровокувати дефіцит вітаміну D шляхом посилення катаболізму 25(OH)D та 1,25(OH)₂D [50, 51]. Також досліджено, що потреба у вітаміні D є вищою у пацієнтів, які приймають глюкокортикоїди, оскільки вони пригнічують залежне від вітаміну D всмоктування кальцію [52]. Деякі протигрибкові препарати збільшують потребу у вітаміні D, оскільки вони блокують 1-альфа-гідроксилювання 25(OH)D до 1,25(OH)₂D [53].

Дослідження демонструють, що до факторів ризику розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D, віднесено порушення всмоктування та інші захворювання ШКТ, тобто стани, які погіршують всмоктування жиру, пов'язані з неадекватним всмоктуванням вітаміну D з кишечника, оскільки цей процес залежить від хіломікрону (целиакія, запальні захворювання кишечника, екзокринна недостатність підшлункової залози, муковісцидоз, холестаза, захворювання печінки та інші) [54, 55].

І хоча генетичні розлади та спадкові захворювання, які спричиняють дефіцит або резистентність вітаміну D, були в якості критеріїв виключення з нашого дослідження: тим не менш, ми маємо в літературному огляді коротко зупинитися на цих захворюваннях.

Дефіцит 25-гідроксилази, викликаний мутаціями в гені CYP2R1, раніше відомий як вітамін D-залежний рахіт типу 1B - рідкісна причина дефіциту вітаміну D. Пацієнти з гетерозиготними мутаціями мають менш серйозні

клінічні та біохімічні ознаки дефіциту вітаміну D і більшу терапевтичну відповідь на високі дози вітаміну D, ніж пацієнти з гомозиготними мутаціями. Відповідь на високі дози вітаміну D лише мінімальна у пацієнтів з гомозиготними мутаціями.

Дефіцит 1-альфа-гідроксилази, раніше відомий як вітамін D-залежний рахіт типу 1A, викликаний мутаціями в гені CYP27B1. Захворювання має аутосомний тип успадкування і характеризується раннім клінічним і рентгенографічним рахітом з гіпокальціємією, з нормальною концентрацією 25(OH)D і низькою концентрацією 1,25(OH)2D [56].

Спадкова резистентність до вітаміну D, раніше відома як вітамін D-залежний рахіт 2 типу, зазвичай викликана мутаціями в гені рецептора вітаміну D. Клінічні ознаки включають алопецію та низькі концентрації кальцію та фосфору, незважаючи на нормальні та високі концентрації як 25(OH)D, так і 1,25(OH)2D.

Захворювання з низьким рівнем 25(OH)D, але без дефіциту вітаміну D. При певних станах, таких як нефротичний синдром, концентрація 25(OH)D у сироватці крові може бути низькою через низькі концентрації VDBP. Однак цей результат не обов'язково вказує на дефіцит вітаміну D, оскільки концентрація вільного 25(OH)D у сироватці крові, яка представляє біодоступний 25(OH)D і є фізіологічно важливим біомаркером, може бути нормальною.

На теперішній час вивчено також генетичні поліморфізми VDBP, які помітно відрізняються між расовими та етнічними популяціями. Дослідження суперечать щодо того, чи конкретні гаплотипи, такі як Gc1f, який частіше зустрічається у чорношкірих людей, пов'язані з нижчими концентраціями 25(OH)D порівняно з гаплотипами Gc1s і Gc2 через нижчі концентрації VDBP.

Оскільки наше дослідження насить клінічний характер, вважаємо за доцільне розглянути деякі питання патогенезу, клініки та діагностики захворювань та станів, пов'язаних із дефіцитом та недостатністю вітаміну D. Важкий дефіцит вітаміну D викликає рахіт у дітей раннього віку і

остеомалаяцію в усіх вікових групах. Зі збільшенням тяжкості дефіциту вітаміну D концентрація 25(OH)D знижується, а ПТГ і лужна фосфатаза збільшуються. Концентрації 1,25(OH)₂D спочатку збільшуються у відповідь на підвищення рівня ПТГ, але згодом можуть знижуватися через обмежену доступність його до субстрату, а саме, 25(OH)D. Підвищення ПТГ мобілізує кальцій з кісток, так що концентрації кальцію в сироватці крові залишаються нормальними або знижуються помірно при легкому або помірному дефіциті вітаміну D, незважаючи на зниження всмоктування кальцію з кишечника. Однак при серйозному дефіциті вітаміну D концентрація кальцію може бути низькою. Зменшення кишкового всмоктування та підвищення концентрації ПТГ призводять до прогресивного зниження концентрації фосфору. Низький вміст фосфору запобігає апоптозу гіпертрофованих хондроцитів і призводить до дезорганізації пластинки росту у дітей, що ростуть, що є основною причиною рахітичних змін, що спостерігаються в метафізах при дефіциті вітаміну D.

У немовлят та дітей раннього віку дефіцит вітаміну D проявляється як рахіт, який має класичні зміни у вигляді уповільненого закриття джерельця, краніотабесу, лобових виступів, випинання реберно-хрящових з'єднань, розширення зап'ясть і щиколоток, деформацією колін ніжних кінцівок за типом *genu valgum* або *varum*. У дітей з рахітом іноді розвиваються судоми та тетанія, можуть проявлятися апное, стридор, хрипи, гіпотонія та гіперрефлексія внаслідок важкої гіпокальціємії, яка частіше розвивається в періоди дуже швидкого росту. Рентгенологічні ознаки рахіту включають розрідження кісток; втрату тимчасової зони кальцифікації; розширення пластинки росту і метафізу [57].

Визначено, що на відміну від рахіту, остеомалаяція може розвинути в будь-якій віковій групі та є основним проявом дефіциту вітаміну D у дітей шкільного віку, підлітків і дорослих, що пов'язане з тим, що епіфізарні пластинки вже зрощені. До інших симптомів у дітей із серйозним дефіцитом вітаміну D на тлі низьких концентрацій фосфору в сироватці крові

спостерігаються м'язова слабкість і дискомфорт, а дітям може бути важко стояти чи ходити. Рідкісні випадки дилтаційної кардіоміопатії були пов'язані з дефіцитом вітаміну D [58, 59].

Як зазначає низка літературних джерел, сучасні підходи до діагностики та скринінгу недостатності та дефіциту вітаміну D, перш за все передбачає визначення групи ризику з розвитку цього патологічного стану.

На теперішній час, ми не знайшли літературних джерел, які б рекомендували скринінгу або діагностику всього населення в цілому. Аналіз та результати зведено в рекомендаціях ендокринного товариства «Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011 р). В даному документі виокремлено наступні групи ризику: немовлята, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні або недоношені діти; темношкірі немовлята; діти з низьким споживанням вітаміну D; діти з ожирінням; немовлята та діти раннього віку з порушенням росту; діти, які приймають ліки, які сприяють дефіциту вітаміну D, включаючи певні протисудомні препарати, антиретровірусні препарати або глюкокортикоїди; діти з хронічними захворюваннями, пов'язані з порушенням всмоктування, такі як целиакія (особливо при встановленні діагнозу або якщо дотримання безглютенової дієти є неоптимальним), кістозний фіброз, запальне захворювання кишечника або холестатичне захворювання печінки; діти з недостатнім харчуванням, аменореєю або іммобілізацією; діти з хронічним захворюванням нирок або важкою дисфункцією печінки, вагітні підлітки або період лактації у підлітків [60].

Недостатність та дефіцит вітаміну D визначають шляхом вимірювання концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Більшість комерційних лабораторій вимірюють похідні як D2, так і D3 25(OH)D і повідомляють об'єднаний результат як концентрацію 25(OH)D. Це важливо, оскільки пацієнти мають різні пропорції вітаміну D2 і D3, залежно від того, чи є джерело шкірним синтезом, природними харчовими джерелами чи збагаченими продуктами харчування та добавками. Надійні методи аналізу можуть включати

радіоімунологічний аналіз, високоефективну рідинну хроматографію або рідинну хромато-мас-спектроскопію [61]. На основі концентрації 25(OH)D у сироватці крові виділяють різний статус у дітей та підлітків

- достатність вітаміну D – 20-100 нг/мл (50-250 нмоль/л)
- недостатність вітаміну D – 12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)
- дефіцит вітаміну D – <12 нг/мл (<30 нмоль/л) [61].

Для пацієнтів із різними хронічними захворюваннями, які сприяють дефіциту вітаміну D клінічними цілями мають бути рівні 25(OH)D у сироватці крові >30 нг/мл (75 нмоль/л). Ці рекомендації визначено Глобального консенсусу 2016 р. з лікування рахіту [62] та які подібні до рекомендацій Педіатричного ендокринного товариства 2011 р. [41].

Але на шпальтах наукових медичних видань існують суперечливі дані щодо оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові у дітей старшого віку та дорослих. Багато експертів пропонують підтримувати концентрацію 25(OH)D в межах від 20 до 40 нг/мл (50-72 нмоль/л), тоді як інші пропонують підтримувати концентрацію 25(OH)D в межах від 30 до 50 нг/мл (75-125 нмоль/л) [63, 64].

1.3 Вивчення ролі вітаміну D під час пандемії хвороби COVID-19

Починаючи з кінця 2019 року, новий коронавірус (SARS-CoV-2) швидко поширився світом, що призвело до формування глобальної пандемії захворювання, яке названо коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19). Клінічний спектр COVID-19 коливається від безсимптомної інфекції та легких симптомів респіраторних шляхів до важкої пневмонії з гострим респіраторним дистрес-синдромом і поліорганною дисфункцією, в тому числі й діти [65 - 67].

Клінічні прояви симптоматичної інфекції SARS-CoV-2 у дітей варіабельні, ми не ставимо ціллю обговорювати ці питання в даному огляді [68]. Але ми зацікавлені у виділенні дітей з групи ризику з тяжкого та критичного перебігу COVID-19, а також особливості його перебігу у дітей з паралітичними

синдромами. Консенсусне визначення тяжкого захворювання у дітей відсутнє, і в дослідженнях, класифікуючи тяжкість, використовувалися різні визначення, таких як гострий респіраторний синдром з гіпоксемією та мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C) [69, 70].

Як вже було зазначено в цьому літературному огляді, вітамін D має великий вплив майже на всі клітини імунної системи. Визначено, що дендритні клітини, макрофаги та Т- і В-клітини, експресують рецептор вітаміну D (VDR). Таким чином, ендокринна система VDR-вітаміну D може модулювати більшість аспектів набутої та вродженої імунної системи (і навіть огрядних клітин) у разі екстремального дефіциту вітаміну D (або його аналогів).

Ролі вітаміну D, як фасилітатора вродженої імунної відповіді, під час пандемії інфекції SARS-CoV-2, відведено багато досліджень. Отримані дані досить суперечливі, оскільки деякі з них демонструють користь, інші демонструють відсутність користі. Так, в одному британському дослідженні, яке включало 6200 дорослих із щоденним прийомом вітаміну D у низькій (800 МО) або високій (3200 МО) дозі порівняно з відсутністю прийому, не було різниці в частоті або тяжкості COVID-19 протягом шести місяців спостереження [71]. Такі ж самі дані отримано на норвезькій популяції, під час дослідження 34 601 дорослих пацієнтів, випадковим чином призначався прийом 5 мл риба'ячого жиру (400 МО вітаміну D), яких порівнювали із плацебо щодня протягом шести місяців, не було жодної різниці в захворюваності чи тяжкості COVID-19 протягом шести місяців подальшого спостереження [72].

На початку пандемії було висунуто гіпотезу, що докази досить переконливі для застосування вітаміну D з метою запобігання або лікування COVID-19, проте необхідні результати широкомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень в цьому напрямі [73].

Цікавим є дослідження, яке визначило кореляцію рівня вітаміну D із випадками COVID-19 і смертями в 20 європейських країнах станом на 20

травня 2020 року. Значна негативна кореляція ($p=0,033$) спостерігалася між середнім рівнем вітаміну D і випадками COVID-19. Однак кореляція вітаміну D зі смертями від COVID-19 у цих країнах була незначною. Деякі ретроспективні дослідження продемонстрували кореляцію між статусом вітаміну D та тяжкістю та смертністю від COVID-19, тоді як інші дослідження не виявили кореляції. У опублікованому мета-аналізі було показано, що добавки вітаміну D є безпечними та ефективними проти гострих інфекцій дихальних шляхів. Таким чином, люди, які мають вищий ризик дефіциту вітаміну D під час глобальної пандемії, повинні розглянути можливість прийому добавок вітаміну D, щоб підтримувати циркулюючий 25(OH)D на оптимальному рівні (75-125 нмоль/л). Підсумовуючи, недостатньо доказів зв'язку між рівнем вітаміну D та тяжкістю та смертністю від COVID-19 [74]. Подібним рекомендаціям щодо застосування вітаміну D для профілактики та лікування COVID-19 присвячено багато досліджень [75 - 80]. Але вони стосуються дорослих.

Незважаючи на те, що пандемія продовжується понад три роки, на теперішній час все ще невідомо, чи підвищує дефіцит вітаміну D ризик зараження SARS-CoV-2 у дітей [81]. Цей зв'язок може бути збентежений іншими факторами ризику як дефіциту вітаміну D, так і інфекції SARS-CoV-2 [82, 83].

Виходячи із багатьох досліджень, пацієнтам із COVID-19 передбачено застосування вітаміну D, щоб забезпечити рекомендоване споживання або лікувати дефіцит; однак дози, що перевищують максимальний рівень споживання, з метою покращення результатів COVID-19 не рекомендуються. Усім людям доцільно приймати від 15 до 25 мкг (600-1000 VJ) вітаміну D щодня, в той час, перше рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження COVIT-TRIAL, яке вивчало вплив застосування вітаміну D на прогноз COVID-19 у пацієнтів літнього віку з високим ризиком, довело, що добавки у високих дозах вітаміну D можуть бути ефективним і легко

доступним засобом лікування COVID-19, захворюваність на який різко зростає і для якого наразі немає науково перевірених методів лікування [84].

В той самий час три дослідження на популяції дорослих пацієнтів з COVID-19 продемонстрували суперечливі дані стосовно того, що добавки вітаміну D знижують ризик або тяжкість COVID-19 [85 - 87]. Так, у пілотному дослідженні, проведеному в Іспанії, 76 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і гострою респіраторною інфекцією випадковим чином розподіляли на пероральний кальцифедіол (0,532 мг, потім 0,266 мг на 3-й і 7-й день госпіталізації, а потім щотижня) та таких, які не приймали вітаміну D. Всі пацієнти отримали стандартну допомогу від COVID-19 згідно локального протоколу. Доведено, що серед тих, хто вживав вітамін D, кількість пацієнтів, як потребувала госпіталізації у відділення інтенсивної терапії була меншою – 2% проти 50% [88]. А в рандомізованому дослідженні в Бразилії, яке оцінювало разову дозу вітаміну D3 (200 000 МО) порівняно з плацебо у 240 пацієнтів із середньою тяжкістю захворювання, госпіталізованих із COVID-19 (середній базовий рівень 25(OH)D 20,9 нг/мл [52 нмоль/л]), не було різниці в тривалості перебування в лікарні (медіана сім днів в обох групах) [89]. Також не було суттєвих відмінностей у вторинних результатах, включаючи внутрішньолікарняну смертність (7,6 проти 5,1 відсотка, середня різниця 2,5 відсотка, 95% ДІ від -4,1 до 9,2 відсотка), госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії (16 проти 21,2 відсотка, середня різниця - 5,2 відсотка, 95% ДІ від -15,1 до 4,7 відсотка), або потреба в штучній вентиляції легень (7,6 проти 14,4 відсотка, середня різниця -6,8 відсотка, 95% ДІ від -15,1 до 1,2 відсотка) [89]. Ще одно дослідження асоціює дефіцит вітаміну D зі смертністю під час хвороби COVID-19 [90].

У зв'язку з цим, нами проаналізовано літературні джерела, які висвітлюють взаємозв'язок смертності та дефіциту вітаміну D. Масштабні епідеміологічні дані США та Європи свідчать про зв'язок між низькими рівнями 25(OH)D (<20 нг/мл [50 нмоль/л]) і високим ризиком смертності. У

деяких мета-аналізах спостерігається помірне зниження смертності від усіх причин при прийомі вітаміну D [91 - 93].

У мета-аналізі даних про окремих учасників восьми проспективних європейських досліджень (приблизно 27 000 учасників) із середньою стандартизованою концентрацією 25(OH)D у сироватці крові 21 нг/мл (54 нмоль/л) спостерігалось збільшення загальної смертності серед осіб з вмістом вітаміну D <20 нг/мл порівняно з 30-40 нг/мл (<50 нмоль/л порівняно з 75-100 нмоль/л), причому найбільший ризик виникає у тих, хто має найсерйозніший дефіцит (<12 нг/мл [30 нмоль/л], коефіцієнт ризику (ВШ) 1,67, 95% ДІ 1,44 - 1,89) [94].

В аналізі генетичних поліморфізмів, пов'язаних із сироватковим рівнем 25(OH)D у трьох великих данських когортних дослідженнях, генетично низький рівень 25(OH)D був пов'язаний зі збільшенням смертності від усіх причин [95]. Подібним чином, у великому когортному дослідженні зі Сполученого Королівства, яке використовувало 35 генетичних варіантів для прогнозування рівнів 25(OH)D в сироватці крові в учасників білого європейського походження, прогнозовані рівні 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л) були пов'язані з підвищеним ризиком смертності від усіх причин (ВШ) 1,25, 95% ДІ 1,16-1,35, для рівня 25(OH)D 10 нг/мл (25 нмоль/л) проти 20 нг/мл (50 нмоль/л) [96].

Серед дитячої популяції таких досліджень не проведено.

1.4. Вплив пандемії хвороби COVID-19 на спосіб життя дітей з паралітичними синдромами

Сучасні дослідження показали, що карантин через COVID-19 змінив спосіб життя дорослих; однак існує обмежена інформація щодо впливу на дітей. Дослідження COV-EAT, яке проведено грецькими дослідниками, мало на меті повідомити про зміни у звичках життя дітей і підлітків під час першого карантину через COVID-19 і вивчити потенційні зв'язки між змінами способу

життя учасників і вагою тіла. Онлайн-опитування серед 397 дітей/підлітків та їхніх батьків у 63 муніципалітетах Греції було проведено у квітні-травні 2020 року. Батьки повідомили про зміни у звичках життя своїх дітей та масі тіла, а також про соціально-демографічні дані своєї родини. Це дослідження показує, що під час карантину тривалість сну дітей/підлітків і час, проведений за екраном, збільшилися, а їхня фізична активність знизилася. Зросло споживання фруктів і свіжих фруктових соків, овочів, молочних продуктів, макаронних виробів, солодоців, загальних перекусів і сніданків, а споживання фаст-фуду зменшилося. Маса тіла збільшилася у 35% дітей/підлітків. Множинний регресійний аналіз показав, що збільшення маси тіла було пов'язане зі збільшенням споживання сніданку, солоних закусок і загальних перекусів, а також зі зниженням фізичної активності. Дослідження COV-EAT виявило зміни у способі життя дітей і підлітків під час карантину в Греції через COVID-19. Як зазначають автори, потрібні ефективні стратегії, щоб запобігти надмірному збільшенню маси тіла під час майбутніх карантинів через COVID-19 [97].

Ще одне дослідження стосовно впливу пандемії COVID-19 на спосіб життя проведено на великій популяції дорослих у Франції. Аналіз включав анкетування 37252 дорослих. Визначено, що під час карантину спостерігалися тенденції несприятливих змін: зниження фізичної активності (про це повідомили 53% учасників), збільшення часу сидячого сидіння (63%), збільшення кількості перекусів, зменшення споживання свіжої їжі (особливо фруктів і риби), а також збільшення споживання цукерок, печива та тортів. Проте спостерігалися й протилежні тенденції: збільшення домашньої їжі (про це повідомили 40%) та збільшення фізичної активності (повідомлення про 19%). Крім того, 35% учасників набрали вагу (середнє збільшення ваги в цих осіб $1,8 \text{ кг} \pm \text{SD } 1,3 \text{ кг}$) і 23% втратили вагу ($2 \text{ кг} \pm \text{SD } 1,4 \text{ кг}$ втрати ваги) [98]. Аналогічні дані, стосовно зміни способу життя на дитячій популяції продемонстровано декількома дослідженнями [99 - 101].

Оскільки під час локдауну, дітям і підліткам було закрито школи, введено урядові обмеження на діяльність і скорочено спілкування поза домом, це мало також й значний психологічний вплив на дітей та підлітків. В одному огляді, що включав 11 статей, виділено 3, які містили дані про тривогу та психологічні проблеми через відсутність фізичної активності серед дітей. А визначення зв'язку фізичної активності та психологічного стану дітей та підлітків, що віддзеркалено у 368 статтях, довело зміни настрою у дітей та підлітків [100].

Існує незначна кількість робіт, що описує зміни стилю життя у дітей з дитячим паралічем та паралітичними синдромами. Здебільшого вони стосуються досліджень у фізичній терапії. Відомо, що під час карантинних заходів, для таких дітей відвідування реабілітаційних центрів було складним. Тобто, нова коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 призвела до порушення лікування та подальшого обстеження дітей з паралітичними синдромами. Автори вивчення зміну рухливості, болю, функціонального стану та спастичності у 110 дітей, застосовуючи шкали самооцінювання, спостерігали погіршення цих показників та клінічних даних після локдауну.

Результати: оцінки шкали самообслуговування та мобільності, а також загальні оцінки були значно гіршими. Лише 5 учасників мали біль під час попередніх оцінок; в останній оцінці 29 мали скарги на біль. Вираженість болю та спастичності в учасників, яким було відкладено введення ботулінічного токсину, значно посилилася [102].

Ще одне національне дослідження у Франції мало на меті виявити потенційні проблеми охорони здоров'я, пов'язані з благополуччям тисячі дітей-інвалідів від народження до 18 років безперервною реабілітації та медичного обслуговування, а також проблемами батьків під час карантину через COVID-19. Діти з середнім віком 9,5 років переважно мали церебральний параліч (42%) або нервово-м'язові захворювання (11%). Карантини негативно вплинули на моральний стан (44% дітей), поведінку (55% дітей) і соціальні взаємодії (55% не контактували з іншими дітьми). Загалом 44% дітей припинили фізичну активність; 76% навчалися вдома; 22%

продовжували медичне спостереження, а 48% і 27% продовжували фізіотерапію та трудотерапію відповідно. Понад 60% дітей проводили терапію батьки. Основною проблемою для батьків була реабілітація (72%), головною проблемою для них було психічне навантаження (50%); батьки скаржилися на відсутність допомоги та підтримки (60%) [103].

Але існує дослідження, яке демонструє вплив пандемії на людей, які опікуються дітьми з вадами нервового розвитку в Італії. Опікуни дітей з обмеженими можливостями повідомили про симптоми тривоги та депресії під час надзвичайної ситуації з COVID-19. Основне занепокоєння стосувалося ризику зараження COVID-19 і розвитку дитини під час реабілітаційного карантину. Психологічні симптоми вихователів були пов'язані із занепокоєнням щодо розвитку дитини під час карантину. Батьки дітей з інвалідністю можуть зіткнутися з відповідним стресом під час та після психологічного навантаження COVID-19 [104].

Важливості підтримки дітей з неврологічними захворюваннями під час пандемії хвороби COVID-19 присвячена низка сучасних досліджень [105 - 107].

Зовсім малочисельні дослідження вивчення концентрації 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами. В дослідженні 119 дітей, яке опубліковано у 2022 році, тобто під час пандемії хвороби COVID-19, у 42,9% дітей зареєстровано низький рівень вітаміну D.

Під час одужання від COVID-19 політики та клініцисти повинні присвятити особливу допомогу сім'ям дітей з інвалідністю [108].

Аналогічне нашому, крос-секційне дослідження, за участю 69 дітей з паралітичними синдромами віком від 2 до 21 року (середній вік – 11 років), вивчало рухові функції, харчування, рівні 25(OH)D, феритину та альбуміну. Середній рівень 25(OH)D становив $24,3 \pm 8,8$ нг/мл; у 33 хворих (47,8%) – недостатність, у 21 (30,4%) – дефіцит. Всі діти мали помірну або тяжку БЕН. Автори пропонують контролювати рівні 25(OH)D через високий рівень

дефіциту та висловлюють думку, що державні лікарні повинні бути оснащені препаратами для корекції дефіциту [109].

Висновки до Розділу 1

На теперішній час вивчена біологічна та клінічна роль вітаміну D та його метаболітів на організм людини. Визначено, що вітамін D відіграє функцію регулятора у багатьох процесах та органах, а не лише в кісно-м'язовій системі. Доведено чотири механізми дефіциту або недостатності вітаміну D, визначені клінічні групи ризику з їх розвитку. В дитячій популяції більшість робіт, які висвітлюють дефіцит або недостатність вітаміну D стосуються здебільшого рахіту, який виникає у дітей раннього віку. Незважаючи на те, що авторитетні організації опублікували різний статус на основі концентрації 25(OH)D у сироватці крові у дітей та підлітків, як достатність, недостатність та дефіцит, втім на шпальтах наукових медичних видань існують суперечливі дані щодо оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові у дітей старшого віку та дорослих. Зовсім малочисельні дослідження вивчення концентрації 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами.

Увага дослідників щодо застосування вітаміну D збільшилася під час пандемії COVID-19, враховуючи його вплив на імунну систему. Досить суперечливі дані отримано при застосуванні вітаміну D для профілактики, лікування та смертності від COVID-19 на популяції дорослих людей. Аналогічні дослідження не проведено на дитячій популяції.

Поодинокі дослідження демонструють низький рівень вітаміну D у дітей з неврологічними захворюваннями та такими, що приймають антиконвульсанти. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) спричинила збоїв в глобальній соціальній системі, оскільки пандемія COVID-19 суттєво вплинула на повсякденне життя як здорових дітей, так і дітей з обмеженими фізичними можливостями та їхніх сімей. Діти стикаються з ризиками для здоров'я, особливо психічними, поведінковими, соціальними та фізичними ризиками. Обмаль досліджень стосовно вітаміну D під час пандемії у дітей з

паралітичними синдромами. Як продемонстрував огляд літератури, сучасних даних недостатньо для підтримки застосування великих доз вітаміну D для лікування дітей з паралітичними синдромами, оскільки все ще не проведено високорівневих багатоцентрових досліджень. На питання діагностики та оптимізації корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами ми вважаємо за доцільне спрямувати наше дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було виконано на кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (завідувач кафедри – д. мед. н., професор М.О. Гончарь) та на клінічних базах кафедри – КНП Харківської обласної ради «Регіональний клінічний Центр медичної реабілітації і паліативної допомоги дітям «Гіппократ»» (директор – Р.В. Марабян), КНП Харківської міської Ради "Міська дитяча поліклініка №2" (директор - В.Я. Дружиніна), КНП Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (директор – Д.І.Кухар) у 2020 – 2023 роках. Дослідження рівня 25(OH)D в сироватці крові проводилось у Центральній науково-дослідній лабораторії ХНМУ (завідувач – к. фарм. н. Т.О. Іваненко).

2.1. Етика, етапи, дизайн та клінічні методи дослідження

Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 11 від 04 жовтня 2023 р.) встановлено, що зазначені дослідження проводились відповідно до етичних норм та принципів, що регулюють медичні дослідження людини. Роботу було виконано відповідно до вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства з захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, настанов ІСН GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Згідно з вимогами відповідних нормативних документів і законів України дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Дане дослідження

було проведене із залученням неповнолітніх пацієнтів та не містило заходів, що могли б заподіяти шкоду їхньому здоров'ю. Етапи дослідження наведено в табл.2.1

Таблиця 2.1

Характеристика основних етапів дослідження

Етапи дослідження	Напрями діяльності
1	2
Початковий (підготовчий) етап	Вивчення та аналіз літературних джерел з метою аналізу міжнародного досвіду щодо гіповітамінозу D у дітей різних груп ризику, інформації про пандемію хвороби COVID-19, інформацію про паралітичні синдроми обґрунтування використання методів, формулювання мети, визначення завдань, об'єкта та предмета дослідження
I етап	Формування критеріїв включення та виключення в дослідження, проходження етичної комісії, створення електронної бази даних на основі програми Excel for Windows, створення опитувальника
II етап	Збір клінічної інформації про пацієнтів, обстеження дітей, аналіз медичної документації, анкетування батьків або дітей, збір біологічного матеріалу (крові), отримання результатів лабораторного дослідження, внесення інформації в базу даних, формування груп спостереження, аналіз отриманої інформації, підбір біостатистичних методів для аналізу клінічних даних
III етап	Написання розділів дисертацій, формулювання висновків дослідження, впровадження та оприлюднення результатів дослідження, захист

Дизайн дослідження: дослідження крос-секційне (2020 - 2022 рр), просте, описове, за типом «випадок-контроль», про- та ретроспективне.

Схема включення дітей в дослідження та розподіл груп спостереження наведена на рис..2.1.

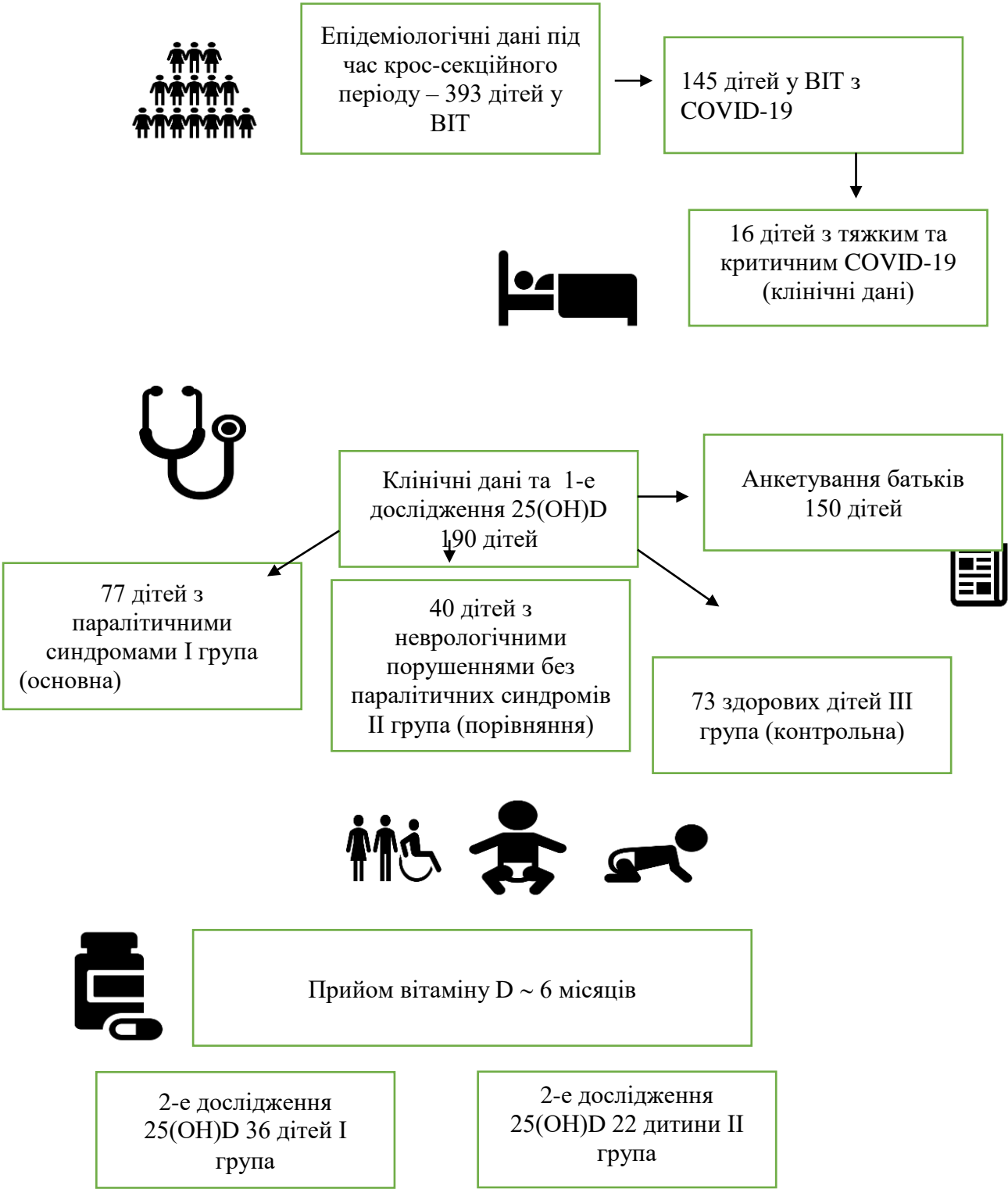


Рис. 2. 1 Схема доповнення до дизайну дослідження

Загальний план обстеження включав ретельне вивчення анамнезу, фізикальне обстеження, визначення порушень моторної функції за класифікацією GMFCS, нутритивної недостатності, анкетування батьків щодо визначення особливостей способу життя під час пандемії хвороби COVID-19, а також визначення рівня 25(OH)D в сироватці крові до та після корекції недостатності та дефіциту з розрахування факторів ризику розвитку гіповітамінозу D.

Критерії включення пацієнтів в дослідження: вік обстежених 1 - 18 років; здорові діти; діти з паралітичними синдромами за МКХ-10 (церебральний параліч G80, геміплегія G81, параплегія и тетраплегія G82, інші паралітичні синдроми G83); ушкодження ЦНС, викликані гіпоксією, кровотечами, тромбозами, травмами; вроджені та спадкові захворювання вади ЦНС, вроджені нейроінфекції, вроджені порушення метаболізму [110].

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: рахітоподібні спадкові захворювання, недіагностовані прогресуючі стани з порушенням ЦНС з неясною етіологією, рахіт у дітей раннього вік, вроджені або спадкові порушення скелету.

Для клінічної характеристики проводили аналіз медичної документації (форма 003/о - Медична карта стаціонарного хворого; форма 112/о - Історія розвитку дитини); детальну оцінку даних анамнезу, скарг, об'єктивного огляду дитини (в тому числі фізичний розвиток: антропометричні виміри – зріст, вага); рухові порушення за класифікацією GMFCS, оцінка нутритивного статусу.

Для забезпечення стандартизованої оцінки ступеня тяжкості моторної функції пацієнтів з паралітичними синдромами використовували GMFCS [111]. Ця система класифікації застосовується для об'єктивної оцінки рівня моторних порушень у дітей з церебральним паралічем, базуючись на їхніх функціональних можливостях, потребі у допоміжних пристроях та можливостях пересування [111].

Оцінка фізичного розвитку включала вимірювання маси тіла (кг) та зросту (см) (терези медичні з ростоміром ВМР-150, сантиметрова стрічка) [112]. Для дітей з паралітичними синдромами проводилося визначення зросту шляхом вимірювання довжини великогомілкової кістки і розраховувалося за формулою 2.1 [113, 114, 115]:

$$\text{Довжина тіла, см} = (3,26 \times \text{довжина великої гомілки, см}) + 30,8 \quad (2.1)$$

Для визначення тяжкості БЕН за рекомендацій ВООЗ (1999) визначали масу тіла (кг) і зріст (см) відповідно до Z-score (Зріст/вік, Маса тіла/зріст, Маса тіла/вік). Дані, одержані під час вимірювання антропометричних показників, співставляли з даними перцентильного розподілу їх відповідно до вікових періодів згідно чатів маси тіла до віку у хлопчиків та дівчаток за класифікацією Gomez F. (1955) [115].

Поглиблене вивчення способу життя дітей, залучених до даного дослідження під час пандемії COVID-19 та для виявлення «прихованих» факторів можливого гіповітамінозу Д застосовувалося за допомогою анкетування батьків (Додаток А). Анкета складена із чотирьох основних доменів та 36 питань:

1. Домен - «Ранній розвиток дитини»(3 питання);
2. Домен «Отримання послуг з боку установ охорони здоров'я»(9 питань);
3. Домен «Спосіб життя»(9 питань);
4. Домен «Харчування та годування» (15 питань).

В опитуванні взяли участь 58 батьків дітей I групи, 12 батьків II групи та 63 батьків дітей III групи.

2.2. Лабораторний метод дослідження

Визначення вмісту 25-ОН загального вітаміну D (Vitamin D₃ Direct) у сироватці крові пацієнтів виконували послідовним твердофазним імуноферментним аналізом, заснованим на сендвіч-технології, що характеризується подвійним зв'язуванням біотинвмісних антитіл з досліджуваною речовиною. Метод проводили на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Monobind Inc.» (ELISA, США) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. У відповідні лунки спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 25 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків. Після цього в усі лунки додавали по 100 мкл вивільнюючого реагенту, ретельно перемішували та інкубували планшет протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Потім планшет промивали 3 рази буфером для промивання та в кожну лунку додавали по 100 мкл Ферментного реагенту 25-ОН вітаміну D. Планшет знову інкубували 30 хв. при кімнатній температурі, а потім знову промивали 3 рази буфером для промивання. Після цього до кожної лунки додавали по 100 мкл субстратного розчину ТМВ, залишали на 20 хв у темряві при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли, додаючи у кожну лунку по 50 мкл стоп-реагента і через 10 хв. вимірювали оптичну щільність кожної лунки при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість 25-ОН загального вітаміну D розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст 25-ОН загального вітаміну D визначали в нанограмах у мілілітрі сироватки (нг/мл).

Для інтерпретації стану вітаміну D використовували рекомендації «Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011): дефіцит при

25(OH)D сироватки крові нижче 20 нг\мл; недостатність при 25(OH)D сироватки в межах 21 –29 нг\мл [60].

Під час обстеження груп спостереження було зібрано 248 образців біологічного матеріалу (сироватки крові).

Перше визначення 25(OH)D в сироватці крові проведено у 190 дітей, друге визначення 25(OH)D в сироватці крові проведено у 58 дітей після прийому вітаміну D₃ у часовий інтервал 2 – 7 місяців (медіана 6 місяців).

З метою оптимізації корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19 шляхом визначення дотації вітаміну D₃: 1) призначали вітамін D₃ дітям I групи у дозах 2000 – 4000 МО; 2) через 6 місяців повторювали дослідження 25(OH)D крові; 3) залежно від форми препарату стратифікували дозу як < 2000 МО та ≥ 2000 МО; 4) проводили аналіз незалежного від віку та форми препарату, часу показника - швидкості підйому (Rate of Rise) концентрації 25(OH)D за певний період часу у дітей з паралітичними синдромами враховуючи початковий, кінцевий рівень (стан дефіциту та/або недостатності) та дози препарату вітаміну D₃, які були передбачені виробником тієї чи іншої форми препарату), тобто визначали емпіричні траєкторії його збільшення саме у цієї групи пацієнтів, з можливими індивідуальними підходами щодо корекції в подальшому за формулою 2.2:

Швидкість підйому = $[25(OH)D^1 - 25(OH)D^2]/\text{час}$, де:

25(OH)D¹ - показник сироватки крові при першому дослідженні (нг/мл)

25(OH)D² - показник сироватки крові при другому дослідженні (нг/мл)

Час – місяці (2.2)

Збір крові у дітей на визначення рівня 25(OH)D в сироватці крові проводили виключно в осінньо-зимно-весінній період року. Результати аналізували залежно від:

- групи спостереження;
- статі;
- віку;
- рівня моторної дисфункції за GMFCS;
- вживання протисудомної терапії.

2.3 Методи статистичного аналізу

Для статистичного аналізу використовували пакети програм «Exel for Windows», «Statistica 7.0. for Windows» 1984–2004, (Serial Number 12255555555, США) та «MedCalc Software» 14.8-© 1993-2014 (Acacialaan 22 B-8400 Ostend, Бельгія). Використовували непараметричні методи біостатистики: визначали медіану (Me); мінімальне та максимальне значення (min – мінімум та max – максимум), нижній та верхній кuartиль (Lq та Uq). Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW), для множинного порівняння використовували непараметричний дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса (KW). Використовували логістичний регресійний аналіз з обчислюванням відношення шансів (ВШ) та відносного ризику (ВР) виникнення події, визначено їх 95% інтервал надійності (ДІ).

Визначали частки та їх порівняння. Застосовували функцію кростабуляції Побудування таблиці спряженості дозволило поєднати частоти спостереження на різних рівнях факторів і визначити залежність між кростабульованими значеннями.

Використовували непараметричний кореляційний аналіз (Spearman's coefficient of rank correlation) та його 95% інтервал надійності (ДІ).

Для більш доказової інформації взаємозв'язків часу, дози та приросту концентрації метою оптимізації 25(OH)D сироватки крові проводили серію процедур аналізу виживання Kaplan-Meier з метою дослідження розподілу

подій та оцінювання умовних ймовірностей у кожний момент часу, коли відбувається подія, або факторної змінної замість часу та можливість вибрати змінну стратифікацію, щоб окремо аналізувати різні рівні (страти) за цією змінною.

Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНИЙ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ

3.1 Розвиток епідемічного процесу COVID – 19 у Харківській області та особливості перебігу у дітей

Дане дослідження має крос-секційний дизайн та обмежується часовим інтервалом 2020 -2021 роком, з того моменту, як 30.01.2020 ВООЗ оголосила спалах COVID-19 надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, що становить міжнародне значення, а 11.03.2020 – пандемією COVID-19 [116 -118].

В Україні перші випадки зареєстровано на початку березня 2020 року у Чернівецькій області, на кінець року лабораторно підтверджено 1064479 випадків, померло 18680 (показник смертності 49,0 на 100 тис. населення, летальність 1,8%). В Харківській області екстрене сповіщення на перші лабораторно підтвержені випадки отримано 20.03.2020 та 21.03.2020, за результатами епідрозслідування захворіли перебували у Київській області, заходи проводилися тільки за місцем роботи одного з захворілих. Перший хворий за нашою областю зареєстрований 27.03.2020. Завезення інфекції ймовірно відбулося з гірськолижних курортів Франції та Швейцарії. Наступні хворі мали в епіданамнезі перебування у Польщі, Австрії, встановлено ланцюжок від осіб, що повернулися з заробітків в Росії, та вже місцеві випадки передачі інфекції.

З середини квітня 2020 року на виконання Постанови уповноваженої на здійснення повноважень ГДСЛ Харківської області від 09.04.2020 №1 розпочато масове обстеження методом ПЛР хворих на пневмонію, що стало переломним моментом в діагностиці та обліку випадків. Серед цієї категорії обстежень виявляється найбільша питома вага позитивних результатів (40,1%).

Станом на 01.01.2021 в Харківській області було зареєстровано 70 090 випадків хвороби COVID-19 (інтенсивний показник на 100 тис. населення - 2645,4 проти 2795,0 по Україні), за кількістю випадків - III місце в Україні (після м. Київ та Одеської області).

Як продемонстрували дані МОЗ України, епідпроцес COVID-19 в Україні протікав нерівномірно за часом та територією, відмічалось 2 хвилі підйому захворюваності. Другий підйом в Харківській області розпочався раніше передбаченого строку наприкінці літа, другим після м. Київ, з кінця листопаду почалося поступове зменшення кількості випадків [119].

За територією у першу хвилю, крім обласного центру, найбільш висока інтенсивність епідпроцесу відмічалась в північно-західних та західних районах, та прилеглих до м. Харків. В другу хвилю з районів першими вступили північно-східні, найбільш інтенсивно епідпроцес перебігав в східних районах.

Зареєстровано 101 спалах з 1152 випадками, більшість з яких в лікувальних закладах. Визначилась ще одна проблема - COVID-19 як внутрішньо лікарняна інфекція.

За результатами секвенування, проведеного вірусологічною референс-лабораторією ЦГЗ на базі лабораторій ВООЗ, в Харківській області циркулював класичний китайський варіант SARS-CoV-2 - генетична лінія В.1 італійського походження. В зразках відібраних в січні 2021 року виділено було вірус той же європейської лінії, який має датське походження, з Північної Ірландії та лінія з Об'єднаного королівства. Від мешканців Валківської громади виділено класичний китайський варіант SARS-CoV-2 - генетична лінія В.1.1 італійського походження, та його лінія В 1.1.351, яка циркулює на території Сполученого Королівства Великобританії та Північної Ірландії, Фінляндії, Данії. На території м. Харків також циркулювала генетична лінія В.1.1.317 російського походження.

За результатами секвенування зразків біоматеріалу (відібраних у лютому 2021 року) у Регіональній референс-лабораторії ВООЗ (м. Лондон) встановлена циркуляція на території області мутованого штаму коронавірусу SARS-CoV-2 британського походження (генетична лінія В 1.1.7). Мешканці Борівської громади та м. Харків, у яких було виділено мутований штаму за результатами епідрозслідувань за межі області не виїзжали. Місцева передача інфекції підтверджує циркуляцію мутованого штаму британського походження серед населення області.

На теперішній час циркуляція мутованих штамів вірусу південно-африканського (індійського) та бразильського походження не встановлена.

Циркуляція «британського» штаму SARS-CoV-2 серед населення області була одним з факторів, який обумовив третю «хвилю» зростання захворюваності, яка почалася в області з другої половини лютого та тривала до кінця квітня 2021 року. Третя «хвиля» характеризувалася більш важким перебігом захворювання, зменшенням середнього віку померлих, активним залученням до епідроцесу дитячого населення. У березні в структурі за віком діти до 18 років склали 7,5% проти 3% у січні та 7% у лютому. У квітні після запровадження дистанційного навчання питома вага захворілих дітей у структурі зменшилася до 4,3%.

З 22.05.2020 Харківська область було підключено до Електронної інтегрованої системи спостереження за захворюваннями (ЕЛІССЗ), в якій обліковано на 01.01.2021 71848 випадків [120].

З метою попередження завозу на територію області було організовано цілодобове чергування фахівців СКП в міжнародних пунктах пропуску через державний кордон (за рік роботи оглянуто 607753 особи) та контрольних-пропускних пунктах, створених на автомобільних шляхах на кордонах області (оглянуто на КПП з 27.03.2020 за місяць роботи 40806 осіб). До початку активного використання додатку «Дій вдома» оброблено персональні данні та передано інформацію для активного медичного спостереження на 3734 мешканців області, прибулих з-за кордону.

Проведено епідрозслідування, верифіковано контакти та передано інформацію для організації медичного спостереження на 78277 осіб, що перебували в контакті з хворими. За крос-секційний період в Харківській області було введено «оранжева» та «червона» зони локдауну.

У дітей інфекція SARS-CoV-2, як правило, перебігає легше, ніж у літніх людей, а у частини дітей захворювання зазвичай протікає безсимптомно [121]. Раніше заявлялося, що діти не є групою ризику щодо смертності та тяжкого перебігу захворювання на важкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (SARS-CoV-2). Незважаючи на те, що діти різного віку виявилися сприйнятливими до інфекції SARS-CoV-2 і не було істотної статевої різниці, новонароджені та немовлята були вразливими до інфекції [122, 123]. Тим не менш, з'являється все більше публікацій, зокрема систематичних оглядів, які вказують на те, що це захворювання призводить до втрати дітей. Це залежить від ризику тяжкого перебігу COVID (супутньої патології) дітей [124, 125].

Найважчими ускладненнями захворювання COVID-19 у дітей є мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C) і синдром Кавасакі [126, 127, 128]. MIS-C є рідкісним ускладненням COVID-19, яке має прояви, подібні до хвороби Кавасакі або синдрому токсичного шоку [129, 130]. Пацієнти з MIS-C мають підвищений ризик тромбозу [131]. Незважаючи на те, що основні клінічні симптоми ще визначені, а більшість коморбідних станів вказано, дані щодо них все ще неоднорідні [132, 133]. Проте більшість дослідників стверджують, що існує обмежена кількість даних щодо демографічних та клінічних особливостей інфекції SARS-CoV-2 у дітей, і нам потрібно краще зрозуміти глобальний вплив COVID-19 на дитяче населення [134]. Нами проаналізовано тяжкий та критичний клінічний перебіг COVID-19 у 16 дітей, які протягом крос-секційного періоду перебували у ВІТ Харківської обласної клінічної лікарні. Вік дітей коливався від 1 місяця до 17 років. Критерії включення: діти 0-18 років з клінічними та/або лабораторними ознаками COVID-19 та потребують

стаціонарного лікування в ВІТ. Критерії виключення: мультисистемний запальний синдром та пневмонія іншої етіології та ті, хто не погодився брати участь у дослідженні. Збір даних. Дослідження включало детальне вивчення історії хвороби та аналіз медичних документів для визначення періоду від прояву захворювання до моменту госпіталізації, основних клінічних проявів при надходженні в ВІТ, клінічного перебігу, тривалості перебування, супутньої патології та наслідків.

За крос-секційний період до ВІТ надійшло 393 дитини з тяжкими захворюваннями за різними захворюваннями та станами. Серед них 145 (36,8 %, 95 % ДІ 32 – 42) дітей з COVID-19 та 248 (63,1 % 95 % ДІ 58 – 68) з іншими захворюваннями та станами. Відсоток дітей із COVID-19, асоційованим із MIS-C, у ВІТ становив 11,0 % (BP=2,5, 95% ДІ 1,2–5,5). З 16 дітей із COVID-19, які були госпіталізовані у ВІТ було 11 (69 %) хлопчиків та 5 (31 %) дівчаток ($p=0,0398$), медіана віку 9 років (min - 1 місяць; max - 17 років). Побутові контакти були у 8 (50%) дітей, інші інфікувалися через інші невідомі контакти. Демографічні дані дітей, які перебували на лікуванні у ВІТ з приводу COVID-19, наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Демографічні дані дітей, які перебували на лікуванні у ВІТ з приводу COVID-19

Дані	n, (%)	95% ДІ
Вік, роки: < 1 року	2 (13)	-3; 29
1 – 6 років	4 (25)	4; 46
7 – 10 років	1 (6)	-6; 18
11 – 17 років	9 (56)	32; 80
Хлопчики	11 (69)	46; 92
Мешканці сільської місцевості	4 (25)	4; 46
День від початку хвороби, Me [min; max]	5 [1; 9]	3.7; 6.2

Надходження до ВІТ < 7 днів	12 (75)	54; 96
Надходження до ВІТ > 7 днів	4 (25)	4; 46

Розподіл дітей за віковими групами був рівномірним. Розвиток тяжких симптомів захворювання у дітей у цьому дослідженні, що потребували госпіталізації та інтенсивної терапії, коливався від 1 до 9 дня проявів захворювання, а у 75% дітей цей період тривав менше 7 днів ($p=0,0083$). Діагноз COVID-19 було підтверджено рутинними методами ПЛР із мазків з носа у 6/16 дітей. У випадках закритого вікна ПЛР проводили визначення імуноглобулінів (IgM та IgG): 3/16 та 10/16 відповідно. Проява COVID-19 у дітей, які госпіталізовані в ВІТ, була різною (табл. 2).

Таблиця 3.2

Частота клінічних проявів COVID-19 у дітей, які перебували на лікуванні в ВІТ

Presentations	Abs., (%)	95% CI
Поведінкові та неврологічні розлади	13 (81)	62; 100
Лихоманка, >38 °C	13 (81)	62; 100
Зменшення діурезу	12 (75)	54; 96
Респіраторні розлади	10 (62)	38; 86
Шлунково-кишкові розлади	10 (62)	38; 86
Серцево-судинні (циркуляторні) розлади	2 (13)	-3; 29
Шкірні прояви	2 (13)	-3; 29
Набряки	7 (44)	20; 68
Порушення зору	9 (56)	32; 80
Больовий синдром (горло, голова, живіт)	8 (60)	36; 84

SpO ₂ , %	93 [48; 99]	84; 98
----------------------	-------------	--------

Лихоманка була у 81 % дітей з медіаною 39,5 °С, а у 6 (46 %) з них температура тіла перевищувала 40°С. Половина дітей, які були госпіталізовані в ВІТ, мали SpO₂ ≤ 93 %. Поведінкові та неврологічні розлади були різними у 13 дітей (81,2 %, 95% ДІ 62 - 100) і 3 з них психічно відторгнені, емоційні проблеми у 2 дітей, 3 помірне оглушення, 1 глибоке оглушення, 1 дитина дратівливість, 1 дитина помірна кома та 2 з судомами. Значні супутні захворювання були поширеними в цій педіатричній когорті – 10 (62,5 %, 95 % ДІ 39 – 87) і діти, які мали одне або більше супутніх захворювань: розумова відсталість 5/10, епілепсія (синдром Драве, синдром Отахари) 3/10, важке ожиріння 3 /10, вроджені вади розвитку головного мозку 1/10, дитячий церебральний параліч 2/10, вроджені вади серця (ВВС) 2/10, анемія 2/10, бронхолегенева дисплазія (БЛД) 1/10, адренолейкодистрофія 1/10, синдром Дауна 1/10, алергічна реакція гіперчутливості 1/10, а також супутні інфекції, такі як гострий герпетичний енцефаліт 1/10, сальмонельоз 1/10, хронічний гепатит В 2/10.

При надходженні всі діти потребували респіраторної підтримки. Потрібен кисень через маску без повторного розведення – 8 (50 %, 95 % ДІ 26 – 75) дітей, неінвазивна вентиляція (безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах) – 2 (12,5 %, 95 % ДІ -3 – 29) дітей та механічна вентиляція через ендотрахеальну трубку – 6 (37,5 %, 95 % ДІ 14 – 62) дітей. Всі діти лікувались антибіотиками, глюкокортикоїдами, гепарином, фізіологічним розчином. Противірусну терапію (Ремдесивір) проводили 1 хворому. Біологічну терапію застосовували у вигляді внутрішньовенного введення імуноглобуліну у 8/16 пацієнтів і тоцилізумабу у 1 пацієнта.

Клінічний перебіг MIS-C, пов'язаного з COVID-19, у дітей характеризувався важкою пневмонією у 7/16 (43,7 %, 95 % ДІ 20–68) та синдромом Кавасакі у 1/16 (6,3 % 95 % ДІ -6 – 18) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Клінічний перебіг та наслідки COVID-19 у дітей, які перебували на лікуванні в ВІТ

Характеристика	п., (%)	95% ДІ
Органна дисфункція, серед неї:	11 (69)	46; 92
Респіраторна	11 (100)	93; 100
Циркуляторна	10 (91)	74; 100
Ренальна	6 (55)	26; 84
Церебральна	8 (73)	47; 99
Адреналова	1 (9)	-8; 26
Коагулопатія	10 (91)	74; 100
Печінкова та ШКТ	2 (18)	-5; 41
Шок/гіпотензія/вазоактивна підтримка	11 (69)	46; 92
Пневмоторакс і пневмомедіастинум	1 (6)	-6; 18
Тромбоз серця (передсердя та легеневої артерії)	2 (13)	-3; 29
Тривалість перебування в ВІТ загальна, Ме [Lq, Uq]	8 [7, 14]	5; 11
Дні у ВІТ, Ме [Lq, Uq]	13 [7, 15]	32; 17
Тривалість Ме [Lq, Uq]	7 [6, 13]	5; 9
Тяжка хвороба	5 (31)	8; 54
Критична хвороба	11 (69)	46; 92
Летальний наслідок	4 (40)	16; 64

Критичний стан дітей при надходженні відмічався вірогідно частіше, ніж важкий ($p=0,0398$). Більшість дітей мали порушення дихання, кровообігу, коагулопатії, церебральні розлади. Загальний рівень смертності від COVID-19 у ВІТ у цьому перехресному дослідженні становив 2,8 % до моменту звіту ($BP=0,97$, 95% ДІ 3–33). Вивчено демографічні та клінічні дані дітей, які померли від COVID-19 (табл. 4).

Померлі діти були віком до 1 року, 6 та 11 років без відмінностей в статі. Під час госпіталізації, у 3/4 були тяжкі церебральні розлади і всі діти потребували респіраторної підтримки, у 2/4 дітей була брадикардія. Лише в однієї дитини за результатами дослідження прокальцитоніну розвинулася бактеріальна субінфекція.

Таблиця 3.4

Клінічні та лабораторні дані померлих дітей із COVID-19

№	Вік, роки	Стать	SpO ₂ *	Дні у ВІТ	Комор-бідність	СРБ*	D-дімер*	Прокальцитонін*
П1	6	Д	79	9	Анемія	192	1000	16,3
П2	11	Х	98	19	Анемія	96	3000	0,024
П3	1	Х	48	17	БЛД. ВВС. Метальна недостатність	96	1043	0,9
П4	<1	Д	60	3	Синдром Дауна	0	1647	0,029
Примітка. *- при надходженні до ВІТ, П - пацієнт								

Порівняння лабораторних показників гострого запалення та коагулопатії при надходженні до ВІТ не виявило відмінностей у смерті від когорти дітей з важким та критичним перебігом COVID-19, які вижили: СРБ 96 [[Lq – 42, Uq - 256] ОД і 96 [Lq - 40, Uq - 192] (MW тест, p = 0,8512); прокальцитонін 0,59 [Lq – 0,49; Uq – 0,99] і 3,28 [Lq -1,22, Uq – 12,0] (MW тест, p = 0,5394); D-дімер 2324 [Lq 1090, Uq - 2800] і 2064 [Lq – 1700, Uq - 5600] (MW тест, p = 0,8391) відповідно. У 2 (12,5 %) з 16 дітей зареєстрований дефіцит вітаміну D, ще у 2 (12,5 %) – недостатність.

Отже, Whittaker E та інші показали клінічні характеристики 58 дітей того ж віку, що й у нашому дослідженні [129]. Подібно до нашого дослідження, діагноз був підтверджений на основі тестів ПЛР SARS-CoV-2

у 26%, а результати тесту SARS-CoV-2 IgG були позитивними у 87%. У нашому дослідженні серед дітей, які перебували на лікуванні у ВІТ з важким та критичним COVID-19, було більше хлопчиків. Причому серед померлих є і хлопчики, і дівчата. Тобто, летальність від COVID-19 у ВІТ у нашому крос-секційному дослідженні становила 2,8% (BP=0,97). Показники активності запалення та коагулопатії у померлих дітей не відрізнялися від дітей, які вижили. Супутні захворювання відзначені у 62,5%. У двох померлих дітей була лише анемія, яка не була діагностована до госпіталізації. Хіаоїан Суні та інші в систематичному огляді та мета-аналізі дітей з COVID-19 відзначили, що висока частота критичних захворювань і симптомів блювоти заслуговують на увагу у дітей віком до 1 року [135]. Звичайно, сила таких досліджень, як мета-аналіз, є більшою, ніж наші дослідження. Однак ми показуємо, що важка та критична форма COVID-19 може виникнути в будь-якому віці. Інший мета-аналіз показав, що частка важких випадків становила 0,03 (95% ДІ: 0,01-0,06) порівняно з безсимптомними випадками COVID-19 у дітей — 0,42 (95% ДІ: 27-59). Саме важкий і критичний COVID-19 був у центрі уваги нашого опису [136]

Інші автори довели, що серед 129 дітей із COVID-19 із середнім віком 10 років 9% з них мали MIS-C [137]. Наше дослідження підтверджує опублікований результат. Діти інфікувалися переважно сімейними кластерними випадками, що на даний момент вже не викликає питань щодо епідеміології цього вірусу [138]. Китайське ретроспективне обсерваційне дослідження, яке описує серію випадків із 34 дітей у 4 лікарнях, показало, що початковими симптомами були лихоманка (76%) і кашель (62%), блювання (12%) і діарея (12%), а 48% пацієнтів в історії жодного контакту з встановленим джерелом [139].

Ми проаналізували клінічні особливості описових досліджень в інших центрах [140 - 142]. Так, одне турецьке дослідження вивчало симптоми 81 госпіталізованої дитини середнього віку 9,5 років (0 - 17 років). Найпоширенішими симптомами при надходженні були лихоманка

(58%), кашель (52%), втома або міалгія (19%). Однак ці симптоми були загальними для всіх госпіталізованих дітей, а не для критичних чи важких випадків COVID-19 [22]. Ми знайшли різні опубліковані дані як щодо коморбідних станів у дітей як предикторів важкої та критичної форми COVID-19, так і щодо прогностичних характеристик MIS-C. За даними Levi Hoste et al., в описі епідеміологічних, клінічних і прогностичних характеристик 953 випадків MIS-C середній вік 8 років, 25,3% дітей мали ожиріння, інші супутні захворювання зустрічаються рідкісно [143]. У той же час, за даними Webb N, Osburn T., 55% випадкових і 47% потенційно симптоматичних пацієнтів мали принаймні одне ідентифіковане супутнє захворювання, і був значний зв'язок між ожирінням та астмою та тяжким захворюванням [144]. Інше дослідження, яке вивчало основні захворювання, пов'язані з тяжкою хворобою COVID-19, у великій групі дітей виявило, що астма (10,2%), розлади нервової системи (3,9%), розлади, пов'язані з тривогою та страхом (3,2%), депресивний розлад (2,8%), ожиріння (2,5%). Найсильнішими факторами ризику госпіталізації були цукровий діабет 1 типу, вроджені аномалії серця та кровообігу та недоношеність [145].

У систематичному огляді, який включав 2914 педіатричних пацієнтів із COVID-19 і віковий діапазон від 1 дня до 17 років, 79% не мали супутніх захворювань, а з 21% із супутніми захворюваннями найпоширенішими були астма, імуносупресія та серцево-судинні захворювання [144, 146].

Публікації Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC) за 2021 рік про основні захворювання, пов'язані з високим ризиком важкої форми COVID-19, чітко визначають ці стани, але вони характерні як для дорослих, так і для дітей. Ці фактори ризику, пов'язані з тяжким перебігом захворювання, поділяються на встановлені та можливі. Крім того, усі вони ґрунтуються на даних принаймні 1 мета-аналізу чи систематичного огляду чи спостережних досліджень. Факторами ризику є наступні: рак, цереброваскулярні захворювання, хронічна хвороба нирок, хронічна

обструктивна хвороба легень та інші захворювання легень (включаючи інтерстиціальне захворювання легенів, легеневий фіброз, легенева гіпертензія), цукровий діабет 1-го та 2-го типу, синдром Дауна, захворювання серця (такі серцева недостатність, ішемічна хвороба серця або кардіоміопатії), ВІЛ, неврологічні захворювання, включаючи деменцію, ожиріння та надмірну вагу, вагітність, куріння (теперішнє та колишнє), серповидно-клітинна анемія, трансплантація солідних органів або стовбурових клітин крові, розлади вживання психоактивних речовин, вживання кортикостероїдів або інших імуносупресивних препаратів, кістозний фіброз, таласемія, астма, гіпертонія, імунодефіцит, захворювання печінки [146, 147].

Враховуючи наших 4 пацієнтів, які померли від COVID-19, очевидно, що БЛД у поєднанні з розумовою відсталістю та синдромом Дауна були факторами ризику, які призвели до танатогенезу у 2 з них. У решти дітей під час госпіталізації була помірна анемія, генез якої встановити не вдалося. Клінічно це було визначено як супутнє захворювання, але водночас не виключено, що це був симптом важкої форми COVID-19. Якщо врахувати останнє, то внаслідок розробленої МІС-С померло 2 дитини без супутніх захворювань і ми підтверджуємо висунуту гіпотезу про те, що у дітей без супутніх захворювань може розвинутися важка та критична хвороба COVID-19. Це також підтверджено перехресним дослідженням 46 педіатричних лікарень у США і Канаді, і супутні захворювання були поширеними у понад 80% із 48 немовлят і дітей, госпіталізованих із серйозними захворюваннями через COVID-19. Найбільш характерними коморбідними станами у важких хворих були розумова відсталість, вроджені аномалії, що збігається з даними нашого дослідження [147]. Отже, неврологічними захворюваннями є ризиком з розвитку тяжкого та критичного перебігу COVID-19, що продемонстровано нашим власним дослідженням, так й міжнародними авторитетними публікаціями. Оскільки багато публікацій стверджують щодо взаємозв'язку дефіциту 25(OH)D та

захворюваністю на ГРВІ (Розділ 1), подальшим кроком було вивчення рівня 25(ОН)D у популяції дітей з паралітичними синдромами на тлі неврологічних захворювань.

3.2. Клінічна характеристика дітей груп спостереження

До дослідження залучено 190 дітей віком від 9 місяців до 18 років. Серед них 77 дітей з паралітичними синдромами, 40 дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів та 73 практично здорові дитини. Демографічні дані дітей груп спостереження наведено в табл.3.5

Таблиця 3.5

Демографічні дані дітей груп спостереження

Дані	Групи спостереження			p
	I, n=77	II, n=40	III, n=73	
Хлопчики, n (%)*	48 (62,3)	26 (65,0)	45 (61,6)	
Дівчатка, n (%)*	29 (37,6)	14 (35,0)	28 (38,3)	
Мешканці сільської місцевості, n (%)*	16 (20,7)	6 (15,0)	6 (8,2)	$p_{I,III}=0,0260$
Вік: роки, міс Me [Lq, Uq])#	5 (4,1; 11,0)	6,5 (6,0; 11,0)	6,5 (1,0; 12,0)	$\#p_{I,II}=0,7658$
0 - 1 роки, n (%)*	1 (1,3)	1 (2,5)	2 (2,7)	$\#p_{I,III}=0,6561$
1 - 3 роки, n (%)*	7 (9,1)	3 (7,5)	6 (8,2)	$\#p_{II,III}=0,7331$
3 - 7 роки, n (%)*	45 (58,4)	19 (47,5)	39 (53,4)	
7 – 11 років, n (%)*	15 (19,4)	9 (22,5)	12 (16,4)	
12 – 18 років, n (%)*	9 (11,6)	8 (20,0)	14 (19,1)	
Примітка	* - тест Фішера, наведено лише достовірні відмінності # - тест MW			

Діти груп спостереження не відрізнялися за статтю, за віком та віковими періодами дитинства. Серед дітей з паралітичними синдромами достовірно

частіше зустрічалися мешканці сільської місцевості, що вказує на перспективи подальших досліджень стану здоров'я дітей міського та сільського населення в ракурсі паралітичних синдромів та вмісту 25(OH)D в сироватці крові. Загалом за основними демографічними даними діти груп спостереження не відрізнялися. Проведено аналіз частоти основних клінічних діагнозів та/або нозологічних форм у дітей з неврологічними порушеннями з паралітичними синдромами та без (I та II груп) (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Характеристика основного клінічного діагнозу у дітей груп спостереження, n (%)

Клінічний діагноз/патологічний стан	Групи спостереження		p
	I, n=77	II, n=40	
1	2	3	4
Дитячий церебральний параліч	34 (44,1)	0+2,5	0,0001
Вроджені вади ЦНС	23 (29,8)	3 (7,5)	0,0001
Вроджена нейроінфекція	3 (3,8)	2 (5,0)	0,8017
Вроджені порушення метаболізму	4 (5,1)	4 (10,0)	0,3073
Постоклюзійна гідроцефалія (внаслідок ВШК)	6 (7,8)	2 (5,0)	0,5468
Мікроцефалія (наслідок інтранатальної патології)	7 (9,1)	0+2,5	0,1509
Генетичні синдроми	0+1,3	7 (17,5)	0,0011
Синдром Дауна		4	
Синдром Патау		1	
Синдром Едварса		2	

Продовження табл.3.6

1	2	3	4
Нервово-м'язові захворювання	0+1,3	22 (55,0)	0,0001
СМА (1 тип)		2	
Міодистрофія Дюшена		20	

Отже, спектр неврологічних порушень у дітей з паралітичними синдромами здебільшого представлений дитячим церебральним паралічем, структурними вродженими дефектами головного мозку, наслідками перинатальної патології, вродженими порушеннями метаболізму та вродженими нейроінфекціями. До групи порівняння увійшли діти з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів та діти з генетичною патологією (хромосомні аномалії, нервово-м'язові захворювання).

Серед загальної когорти дітей з неврологічними порушеннями (n=117), 26 (22,2 %) дітей мали вроджені вади розвитку ЦНС: мікроцефалія (5), гіпоплазія мозолистого тіла (5), двустороння шизенцефалія (3), гіпоплазія мозочка (3), вроджені вади судин головного мозку (2), гіпоплазія нижніх відділів хробака мозочка та кіста дорзальної частки мозочка цистерни (1), неповна форма синдрому Денді - Уокера (1), септико-оптична дисплазія (1), гідроаненцефалія (1), субдуральні гідроми у лобних ділянках (1), мікролісенцефалія (1), гіпоплазія лівої скроневої частки (1), кістозна лейкомаляція лобних ділянок головного мозку (1). Вроджена нейроінфекція, що призвела до розвитку паралітичних синдромів у дітей I групи спостереження представлена була вродженим герпес-вірусним енцефалітом (2), бактеріальним менінгітом (1), та у 2 дітей II групи - бактеріальним менінгітом (2). Вроджені порушення метаболізму зустрічалися у 8 (6,8 %) з 117 дітей та були представлені наступними порушеннями: гіпергомоцистеїнемія, порушення в циклі сечовини (2), порушення обміну амінокислот з розгалуженим ланцюгом та обміну

жирних кислот (3), вроджена лактозна недостатність (1), непереносимість глютену (1), мукополісахаридоз 2 типу (1). У 6 дітей I групи спостереження внаслідок постоклюзійної гідроцефалії проведено нейрохірургічне втручання з приводу лівобічного вентрикулоперитонеального шунтування. У 2 дітей II групи спостереження гідроцефалія носила компенсований характер без необхідності шунтування.

Проведено порівняння частоти супутніх патологічних станів у дітей I та II груп спостереження (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Частота коморбідних станів у дітей груп спостереження, n, (%)

Супутній діагноз/патологічний стан	Групи спостереження		p
	I, n=77	II, n=40	
1	2	3	4
Судомний синдром (симптоматична епілепсія)	46 (59,7)	3 (7,5)	0,0001
Деформації скелету (в тому числі вроджені)	16 (20,7)	8 (20,0)	0,8994
Вроджені вади серця	6 (7,7)	3 (7,5)	0,8473
БЛД	4 (5,2)	1 (2,5)	0,6146
Ретинопатія недоношених	5 (6,5)	0+2,5	0,3752
Порушення зору	29 (37,6)	7 (17,5)	0,0287
Порушення функції слуху	10 (12,9)	3 (7,5)	0,4193
Пупкова або пахова кила	2 (2,5)	2 (5,0)	0,5870
Дефіцитна анемія	1 (1,3)	1 (2,5)	0,4268
Атрезія хоан, стравоходу	0+1,3	1 (2,5)	0,4268
Двобічний міхурово-сечовий рефлюкс II-III ст. (стан після хірургічної корекції)	1 (3,5)	1 (4,5)	0,8017
Гіпоспадія	1 (1,3)	1 (2,5)	0,4268

Продовження табл.3.7

1	2	3	4
Атрезія анусу, прямої кишки	0+1,3	1 (2,5)	0,4268
Затримка психомовленнєвого розвитку	60 (77,9)	22 (55,0)	0,0112

Серед дітей з паралітичними синдромами достовірно частіше спостерігався судомний синдром (симптоматична епілепсія), порушення зору та затримка психомовленнєвого розвитку. Деформації скелету в обох групах були представлені патологією хребця (кіфосколиотичні), тазостегнових вивихів, плосковальгусною деформацією стоп, анкілозами суглобів.

Вроджені вади серця, було діагностовано у 6 дітей I групи: ДМШП (1), ДМПП (3), ВАП (1), стеноз ЛА (1); та у 3 дітей II групи: ДМПП (1), ВАП (1), коарктація аорти (1). Частина дітей мала хірургічну корекцію вроджених вад серця та момент залучення до дослідження жодна дитина не мала порушень кровообігу (НК0).

Враховуючи ретинопатію недоношених, порушення зору мали 41 (35,0 %) дітей з неврологічними порушеннями, серед яких були часткова або повна атрофія дисків зорових нервів, альтернуюча розбіжна косоокість, збіжна косоокість, паретична екзотропія, складний гіперметропічний астигматизм, міопічний астигматизм обох очей, нейрогенна ізотропія, вроджена катаракта обох очей, анізометропія, ангіопатія сітківки. Порушення функції слуху зареєстровано у 13 (11,1 %) дітей з неврологічними порушеннями: двостороння хронічна сенсоневральна туговухість, вроджена глухота. Варто зазначити, що лише 4 (30,7 %) дітям проведено корекцію слуху: 2 носія слухових апаратів та 2 дітям проведено кохлеарну імплантацію.

Структурні вроджені дефекти різних органів в якості супутніх захворювань, зареєстровано у 10 (8,5 %) з 117 дітей. Звертає на себе увагу

велика частота затримки психомовленнєвого розвитку у дітей з неврологічними порушеннями 82 (70,0 %) з 117, із достовірним збільшенням серед дітей з паралітичними синдромами.

Проведено аналіз частоти різних видів паралітичних синдромів у дітей I групи спостереження (рис. 3.1).

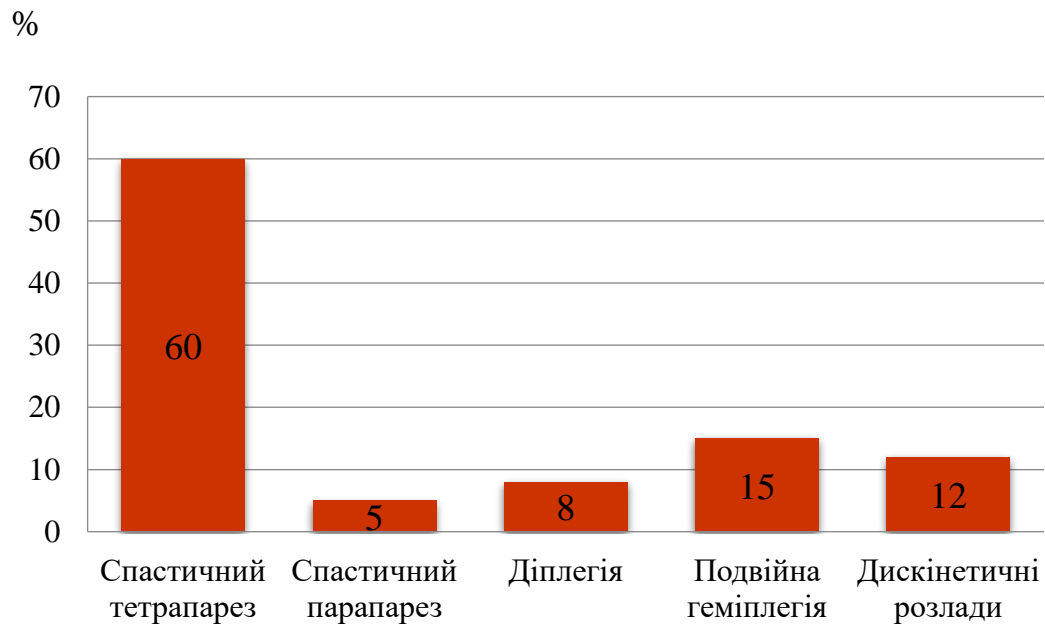


Рис.3.1. Частота різних видів паралітичних синдромів у дітей I групи спостереження

Значно частіше у дітей I групи спостереження зустрічався спастичний тетрапарез ($p=0,0142$).

Проведено визначення частоти функцій рухових порушень за GMFCS з визначенням функціонального класу у дітей I групи спостереження (рис.3.2).

У дітей I групи достовірно збільшена частота порушень моторної функції IV - V рівня – 18 (23,3 %) та 44 (57,1 %) відповідно. Загалом тяжка моторна дисфункція відбувалася у 62 (80,5 %) дітей ($p=0,0001$). 30 (46,8 %) дітей, IV рівень - у 12 (18,7 %) дітей, III рівень - у 8 (12,5 %) дітей, II рівень – у 13 (20,3 %) дітей.

Проведено аналіз фізичного розвитку дітей груп спостереження.

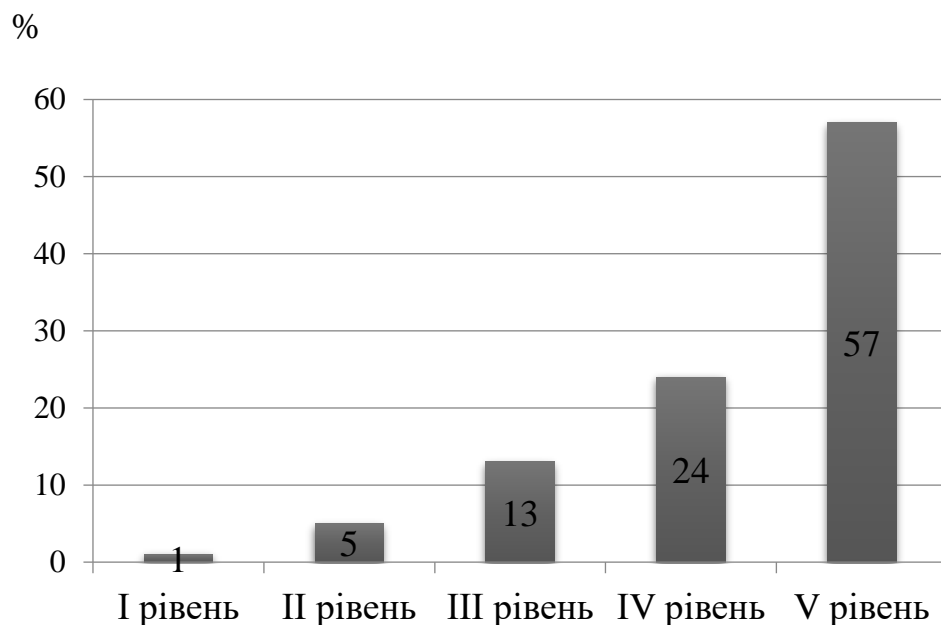


Рис. 3.2 Частота різних рівню рухових порушень у дітей I групи спостереження за GMFCS

Оскільки вік дітей був значно варіабельний, не розраховували середні (медіанні) значення маси тіла та зросту (довжини тіла), а проводили їх співставлення із перцентильним розподілом відповідно до віку залежно від статі. Частота перцентильного розподілу росту (довжини тіла) у дітей I, II та III груп спостереження (рис. 3.3, рис.3.4, рис.3.5).

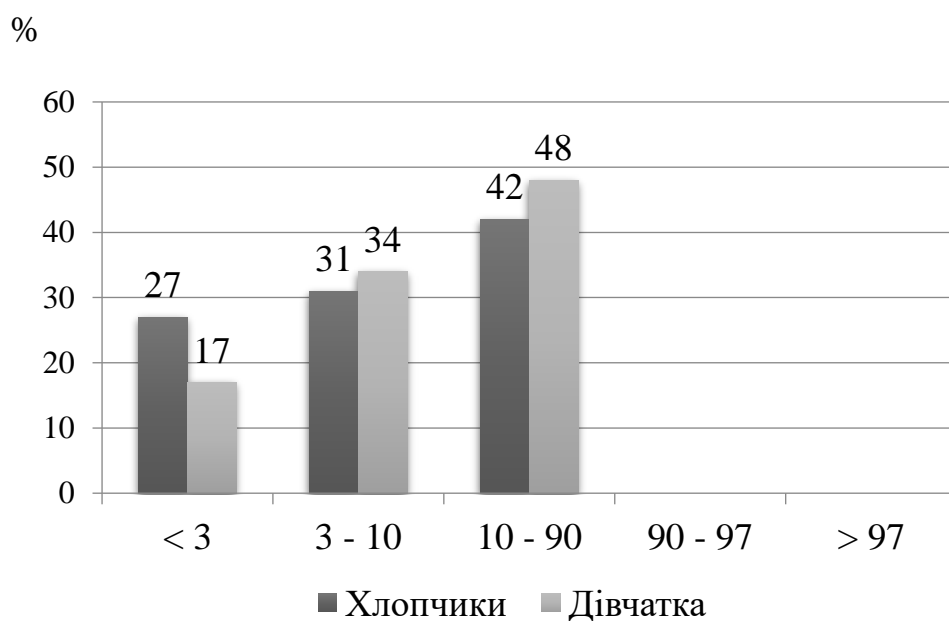


Рис. 3.3 Частота перцентильного розподілу росту (довжини тіла) до віку у дітей I групи спостереження

%

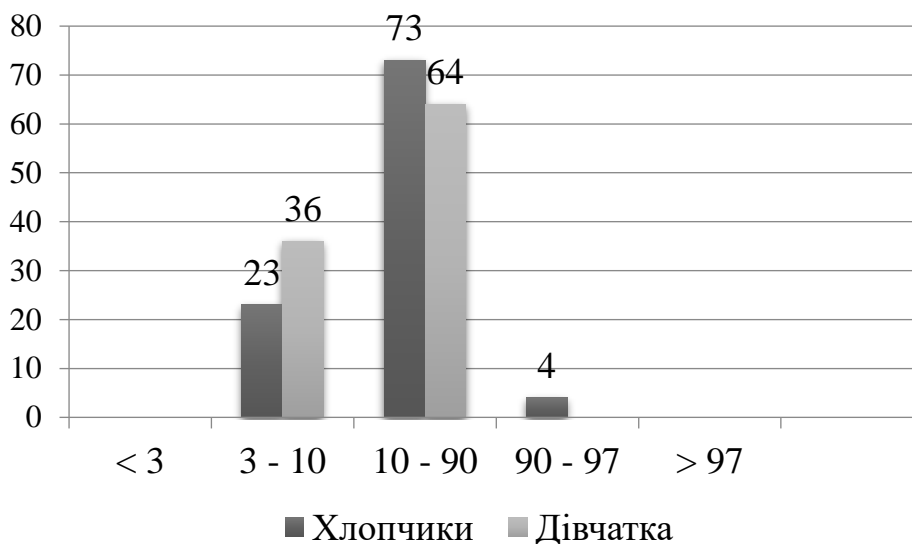


Рис. 3.4 Частота перцентильного розподілу росту (довжини тіла) до віку у дітей II групи спостереження

%

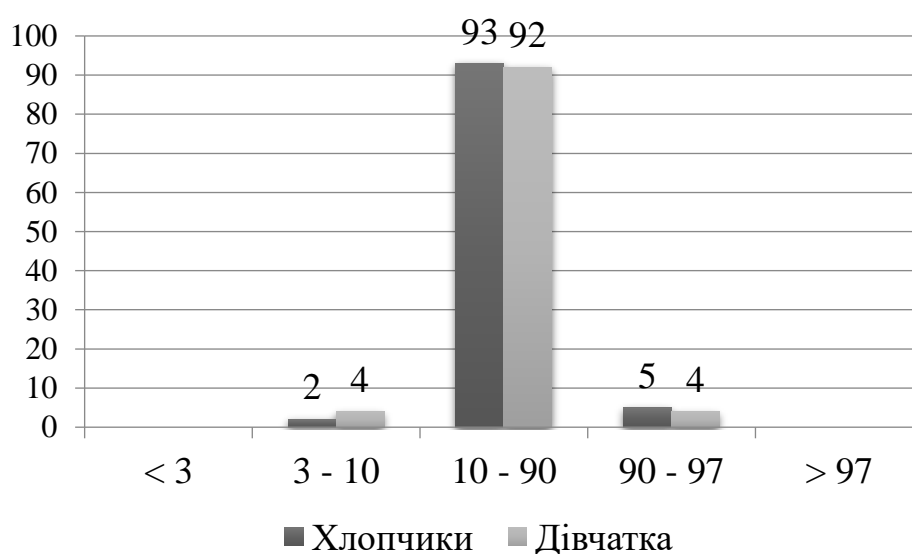


Рис. 3.5 Частота перцентильного розподілу росту (довжини тіла) до віку у дітей III групи спостереження

Понад половини дітей обох статей 28 (58,3 %) хлопчиків та 15 (51,7 %) дівчаток з паралітичними синдромами мали затримку росту < 3 та 3-10 перцентилію. Якщо порівнювати з дітьми II групи: 6 (23,0 %) ($p=0,0052$) та 7 (50,0 %) ($p=0,8699$) відповідно. Отже затримка росту частіше спостерігається серед дітей обох статей з неврологічними захворюваннями у порівнянні із контролем та частіше у хлопчиків з паралітичними

синдромами у порівнянні із дітьми з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів.

Частота перцентильного розподілу маси тіла у дітей I, II та III груп спостереження (рис. 3.6, рис.3.7, рис.3.8).

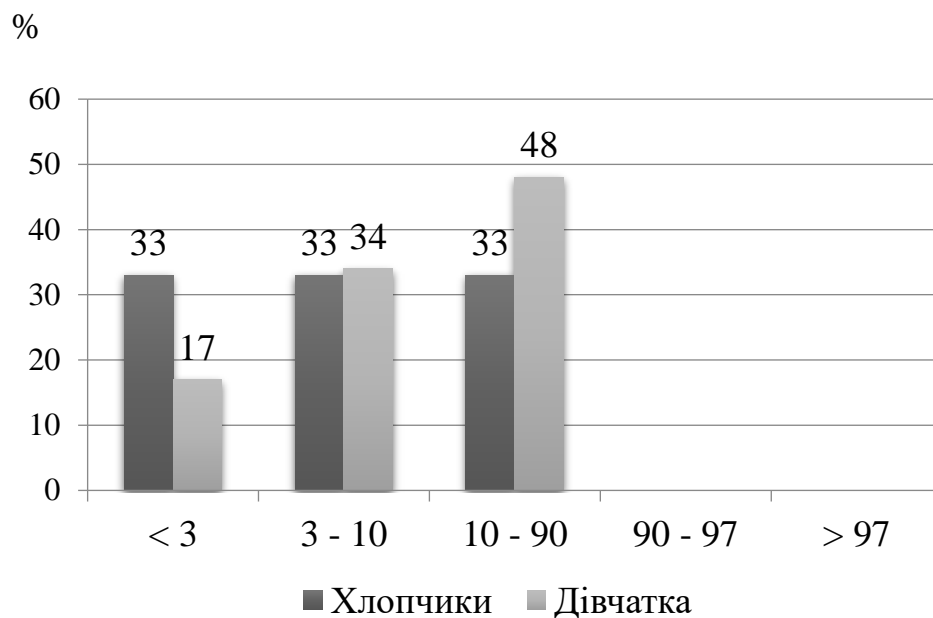


Рис. 3.6 Частота перцентильного розподілу маси тіла до віку у дітей I групи спостереження

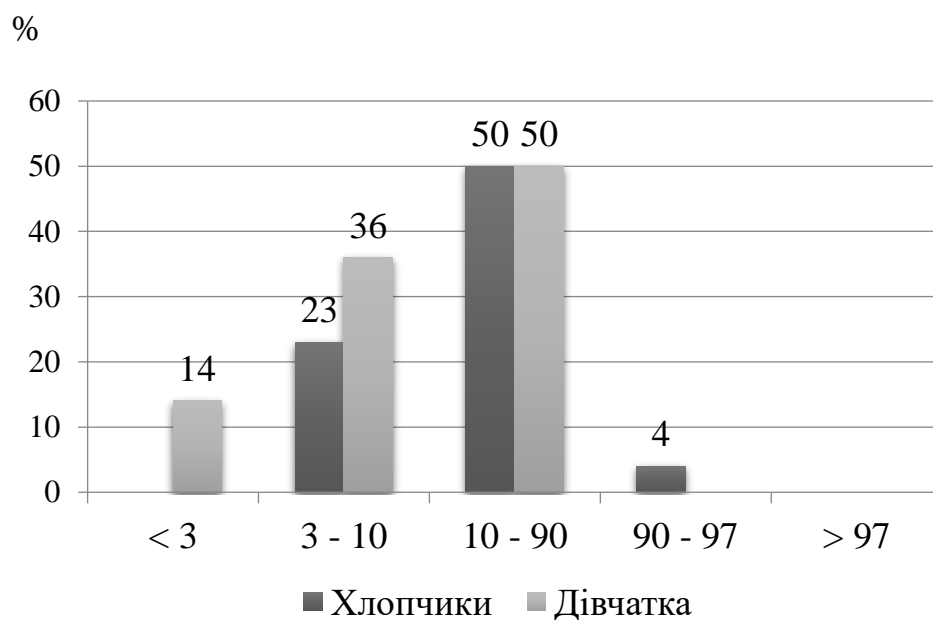


Рис. 3.7 Частота перцентильного розподілу маси тіла до віку у дітей II групи спостереження

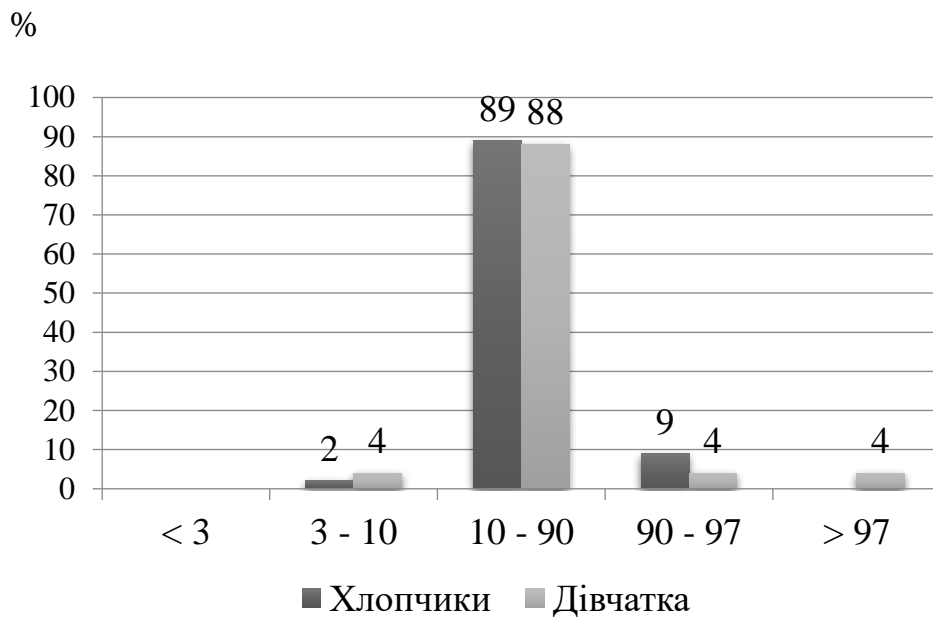


Рис. 3.8 Частота перцентильного розподілу маси тіла до віку у дітей III групи спостереження

32 (66,6 %) хлопчика та 15 (51,7 %) дівчаток з паралітичними синдромами мали затримку маси тіла до росту < 3 та 3-10 перцентилію. Якщо порівнювати з дітьми II групи: 6 (23,0 %) ($p=0,007$) та 7 (50,0 %) ($p=0,8699$) відповідно. Отже затримка маси тіла частіше спостерігається серед дітей обох статей з неврологічними захворюваннями у порівнянні із контролем та частіше у хлопчиків з паралітичними синдромами у порівнянні із дітьми з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів.

Затримку росту до віку на рівні < 3 та 3-10 перцентилію мали 43 (55,8 %) дитини I групи, 11 (27,5 %) дітей II групи та 2 (2,7 %) дітей III групи ($p_{I,II}=0,0047$, $p_{I,III}=0,0001$, $p_{II,III}=0,0001$).

Затримку маси тіла до віку на рівні < 3 та 3-10 перцентилію мали 37 (48,0 %) дітей I групи, 13 (32,5 %) дітей II групи та 2 (2,7 %) дітей III групи ($p_{I,II}=0,1227$, $p_{I,III}=0,6561$, $p_{II,III}=0,0001$).

Загалом затримку росту серед когорти дітей з неврологічними порушеннями (I та II груп) мали 92 (78,6 %) дитини ($p=0,0001$), маси тіла – 60 (51,2 %) дитини ($p=0,0025$).

Проведено аналіз частоти різних ступенів БЕН у дітей I та II групи спостереження (рис. 3.9).

%

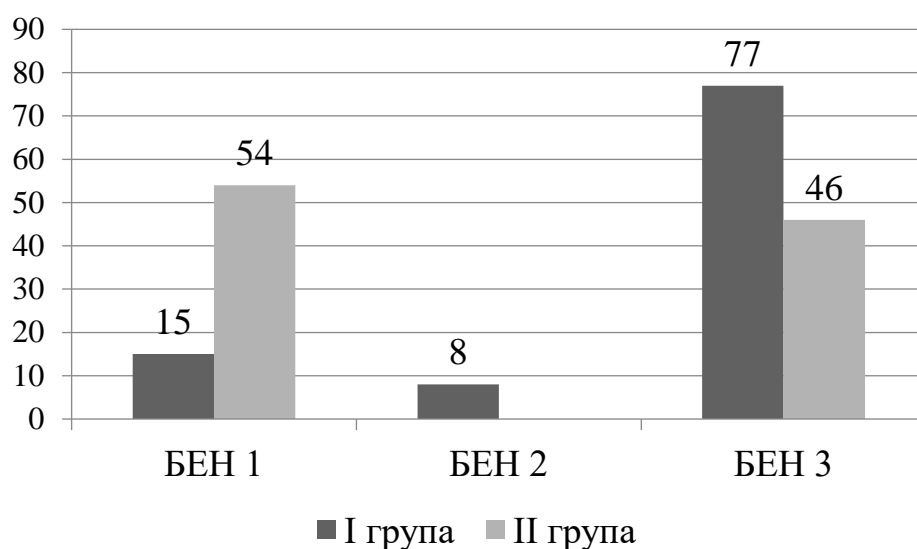


Рис. 3.9 Частота різних ступенів БЕН у дітей I та II груп спостереження

У дітей з неврологічними порушеннями та паралітичними синдромами частіше зустрічалася тяжка БЕН (3 ступеня) ($p=0,0458$). У дітей з неврологічними порушеннями та без паралітичних синдромів частіше зустрічалася легка БЕН (1 ступеня) ($p=0,0045$).

Як було зазначено в табл. 3.3 цього Розділу 3, БЛД та ретинопатія недоношених зустрічалася у дітей I групи спостереження, що є маркером передчасного народження. Тому проаналізовано перинатальний анамнез дітей спостереження (табл.3.4). Наводимо порівняльний аналіз частоти патологічних станів перинатального анамнезу дітей I та II груп спостереження, оскільки патологічний перебіг вагітності та пологів зустрічався у 3 (4,1 %) з 73 дітей контрольної групи, а передчасне народження відбувалося у 5 (6,8 %) дітей контрольної групи. Тобто, «обтяженням» перинатальними станами діти контрольної групи не характеризувалися.

Таблиця 3.8

**Характеристика перинатального анамнезу дітей I та II груп
спостереження, n (%)**

Стан	Групи спостереження		p
	I, n=77	II, n=40	
Гінекологічний та акушерський анамнез матері			
Багатоплідна вагітність	2 (2,5)	1 (2,5)	1,0000
Загроза передчасних пологів	9 (11,6)	2 (5,0)	0,2254
Прееклапсія (тяжка)	8 (10,3)	1 (2,5)	0,1782
Хронічні вогнища інфекції	9 (11,6)	3 (7,5)	0,5069
Передчасне народження	28 (36,3)	8 (20,0)	0,0773
Цукровий діабет I тип/гестаційний діабет	1 (1,3)	1 (2,5)	0,4268
ЗВУР	8 (10,3)	2 (5,0)	0,3541
Маловоддя/багатоводдя	3 (3,8)	4 (10,0)	0,1993
Допологова кровотеча	3 (3,8)	1 (2,5)	0,7851
Не перебувала під медичним спостереженням	3 (3,8)	2 (5,0)	0,8017
Інтранатальний період			
Народження шляхом операції кесарського розтину	14 (18,1)	5 (12,5)	0,4886
Тяжка асфіксія	7 (9,1)	2 (5,0)	0,4411
Пологова травма ЦНС	4 (5,1)	1 (2,5)	0,6146
Ранній неонатальний сепсис	1 (1,3)	1 (2,5)	0,4268
Ранній неонатальний період			
Тривалість ШВЛ понад 7 діб	12 (15,5)	3 (7,5)	0,2287

Найбільш частими патологічними станами у матерів, які народжували дітей, що розвинули в подальшому паралітичні синдроми були: передчасне

народження – 28 (36,3 %), а у порівнянні із групою контролю 5 (6,8 %) є достовірним збільшенням ($p=0,0001$). На другому місці патологічними станами під час вагітності матерів у були хронічні вогнища інфекції та загроза передчасних пологів по 9 (11,6 %) дітей. Також у дітей I групи була тенденція до збільшення частоти тривалої ШВЛ в ранній неонатальний період.

Проаналізовано гестаційний вік при народженні дітей I та II груп спостереження (табл.3.9)

Таблиця 3.9

Частота народження залежно від гестаційного віку, n, (%)

Тижні	Групи спостереження		p
	I, n=77	II, n=40	
34-37	5 (6,5)	2 (5,0)	0,6739
32- <34	2 (2,5)	4 (10,0)	0,1146
28-<32	12 (15,5)	1 (2,5)	0,0392
22-<28	9 (11,6)	1 (2,5)	0,1080

Якщо порівняти частоту народження дітей у гестаційний термін 22 – 32 тижні, то частота таких дітей I групи достовірно вище за частоту дітей II групи: 21 (27,3 %) та 2 (5,0 %) відповідно, $p=0,0052$.

Зазначаємо, що упродовж крос-секційного дослідження, діти з паралітичними синдромами та неврологічними захворюваннями, яким проводилося визначення 25(OH)D сироватки крові, не мали тяжких та критичних форм COVID-19.

Одержані статистично значущі дані під час загальної статистики частот у дітей з паралітичними синдромами та групою порівняння, а саме, дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів, було оцінено в регресійній логістичній моделі для визначення відносного ризику тієї чи іншої події з визначенням достовірності 95 % ДІ:

- передчасне народження < 32 тижнів ВР = 5,5, 95 % ДІ 1,3 – 22,1,

$p=0,0175$

- судомний синдром (симптоматична епілепсія) ВР = 7,9, 95 % ДІ 2,6 – 24,0, $p=0,0002$;
- порушення зору ВР = 2,8, 95 % ДІ 1,4 – 5,9, $p=0,0034$;
- затримка психомовленнєвого розвитку ВР = 1,7, 95 % ДІ 1,3 – 2,4, $p=0,0102$;
- затримка фізичного розвитку ВР = 1,8, 95 % ДІ 1,1 – 3,0, $p=0,0030$
- тяжка БЕН ВР = 1,7, 95 % ДІ 1,2 – 2,4, $p=0,0030$.

Таким чином, у дітей з паралітичними синдромами є фактори, які теоретично можуть впливати на розвиток дефіциту або гіповітамінозу 25(ОН)D (передчасне народження, як програмування хронічних захворювань в майбутньому, прийом проти судомних препаратів, затримка розвитку та недостатнє надходження з їжею). Цю гіпотезу буде перевірено у Розділах 4 та 5.

Висновки до розділу 3:

1. За крос-секційний період до ВІТ надійшло 393 дитини з тяжкими захворюваннями за різними захворюваннями та станами. Серед них 145 (36,8 %, 95 % ДІ 32 – 42) дітей з COVID-19 та 248 (63,1 % 95 % ДІ 58 – 68) з іншими захворюваннями та станами. Відсоток дітей із COVID-19, асоційованим із MIS-C, у ВІТ становив 11,0 % (ВР=2,5, 95% ДІ 1,2 –5,5).
2. Упродовж крос-секційного дослідження під час пандемії хвороби COVID-19 в Харківській області 16 дітей мали тяжкий та критичний перебіг хвороби. Загальний рівень смертності від COVID-19 у ВІТ у цьому перехресному дослідженні становив 2,8 % (ВР=0,97, 95% ДІ 3 –3,3). Серед 4 померлих 2 (50 %) дитини мали металъну недостатність та синдром Дауна. Гіповітаміноз D зареєстровано у 4 (25,0 %) дітей.
3. Значні супутні захворювання були поширеними в цій педіатричній когорті – 10 (62,5 %, 95 % ДІ 39 – 87) і діти, які мали одне або більше

супутніх захворювань: розумова відсталість 5/10, епілепсія (синдром Драве, синдром Отахари) 3/10, важке ожиріння 3 /10, вроджені вади розвитку головного мозку 1/10, дитячий церебральний параліч 2/10, ВВС 2/10, анемія 2/10, БЛД 1/10, адренолейкодистрофія 1/10, синдром Дауна 1/10 , алергічна реакція 1/10, а також супутні інфекції, такі як гострий герпетичний енцефаліт 1/10, сальмонельоз 1/10, хронічний гепатит В 2/10.

4. У дітей з неврологічними порушеннями та паралітичними синдромами, які знаходилися під спостереженням упродовж кросс-секційного періоду дослідження найчастіше діагностовано дитячий церебральний параліч (44,1 %, $p=0,0001$) та вроджені вади ЦНС (29,8 %, $p=0,0001$).
5. Серед паралітичних синдромів переважав спастичний тетрапарез (60,0 %, $p=0,0142$).
6. У дітей з паралітичними синдромами збільшена частота тяжких порушень моторної функції IV - V рівня за GMFCS (80,5 %, $p=0,0001$).
7. У дітей з паралітичними синдромами передчасне народження < 32 тижнів зустрічається у 5,5 разів більше ніж у дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів, судомний синдром у 7,9 рази більше, порушення зору у 2,8 разів, затримка фізичного розвитку у 1,8 разів, тяжка БЕН у 1,7 рази.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Riga O, Korsunov V, Penkov A, Michailova O.V et all. Severe and critical COVID-19 in children: a simple single-center, cross-sectional study. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2021;96(4):231-237. doi:10.5114/polp.2021.112396.
2. Михайлова О.В., Юнцова К.О. Аналіз інфікування дітей на COVID-19 та визначення рівня вітаміну D у хворих та контактних. Збір. мат.

конференції фестивалю молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття» 18-20.01.2021 Харків, р.255-256

3. Федоренко О.В., Михайлова О.В., Уриваєєа М.К.. Особливості впливу коронавірусної хвороби COVID-19 на перебіг дилатаційної кардіоміопатії у дитини. Педіатричні здобутки сьогодення: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові, 13–14 січня 2022 року / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2022. – С. 85–86.
4. Clinical case of a rare disease in children's practice / O. Fedorenko, O. Mykhailova, M. Gaben, H. Riga, M. Uryvaieva // ISIC-2021 : [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 20–22 October, 2021] : abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2021. – P. 173–174.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЮ 25(OH)D СИРОВАТКИ КРОВІ У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

4.1 Характеристика вмісту 25(OH)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами під час першого дослідження та його стратифікація

Завданням дослідження було визначення рівню 25(OH)D [D2 + D3] сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами у осінньо-весінній період до та після корекції гіповітамінозу D, стратифікування за факторами розвитку гіповітамінозу D.

Проводили порівняння вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей з неврологічними порушеннями та їх графічну дистрибуцію (рис.4.1, табл.4.1).

нг/мл

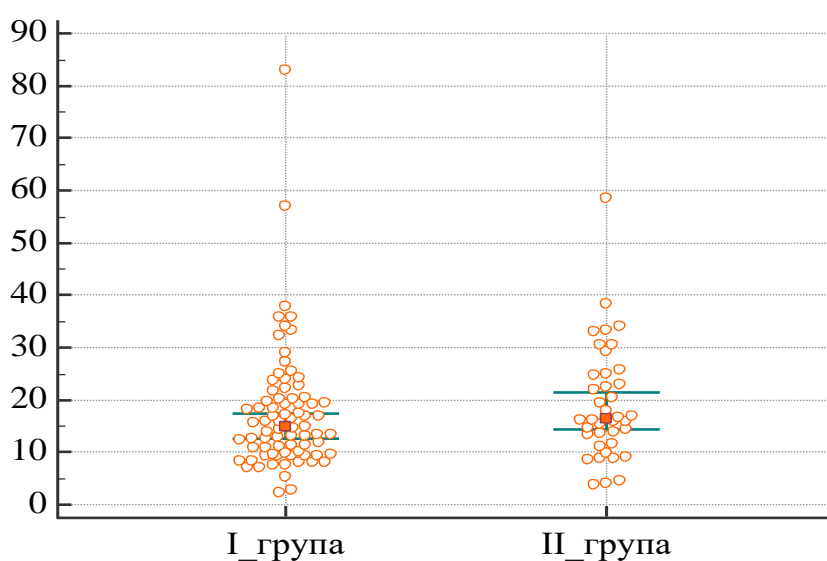


Рис. 4.1 Значення та розподіл 25(OH)D сироватці крові дітей I та II групи спостереження при першому дослідженні

Таблиця 4.1

**Характеристика 25(ОН)D у дітей з неврологічними захворюваннями
при першому дослідженні, нг/мл**

Показник	Групи		P
	I група, n=77	II група, n=40	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	14,8 [9,9;20,3] (2,2 ;83,0)	16,2 [13,7; 23,8] (3,7; 58,6)	0,2298
95 % ДІ	12,7 - 17,3	14,4 - 21,3	
Примітка. P за критерієм MW			

Не отримано достовірної різниці при першому дослідженні між дітьми I та II групи спостереження.

Проводили порівняння вмісту 25(ОН)D в сироватці крові у дітей I та III групи спостереження (рис.4.2, табл..4.2).

нг/мл

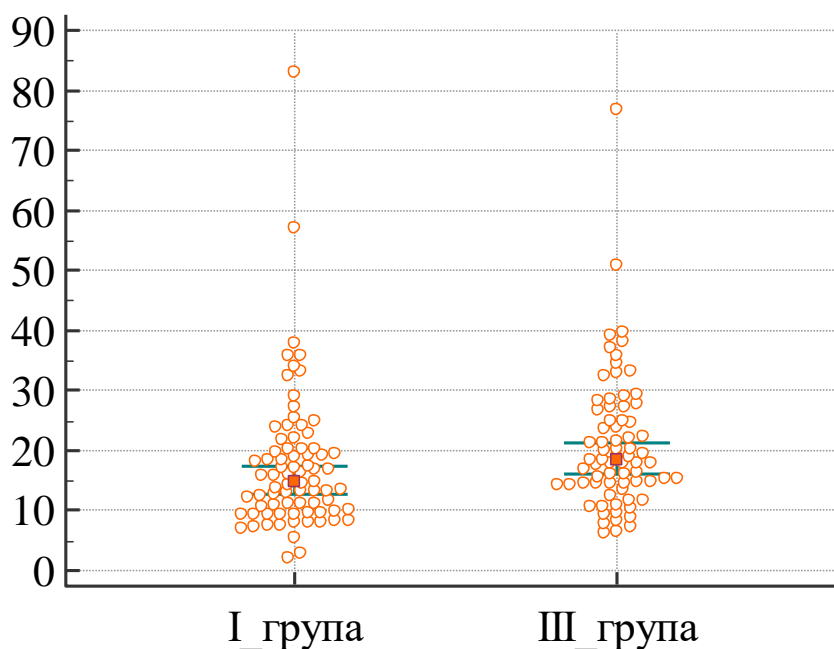


Рис. 4.2 Значення та розподіл 25(ОН)D сироватці крові дітей I та II групи спостереження при першому дослідженні

Отримано достовірне зменшення вмісту 25(ОН)D у дітей з паралітичними синдромами у порівнянні із здоровими дітьми.

Таблиця 4.2

Характеристика 25(OH)D у дітей I та III груп спостереження при першому дослідженні, нг/мл

Показник	Групи		P
	I група, n=77	III група, n=73	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	14,8 [9,9;20,3] (2,2 ;83,0)	18,3 [14,4; 26,6] (6,1; 76,7)	0,0103
95 % ДІ	12,7 - 17,3	16,1 - 21,2	
Примітка. P за критерієм MW			

Проводили порівняння вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей II та III групи спостереження (рис.4.3, табл.4.3).

нг/мл

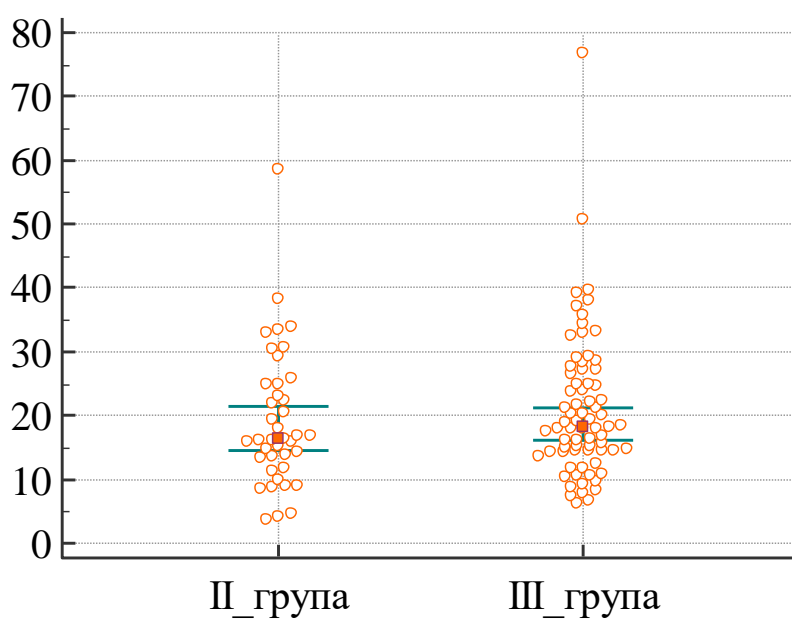


Рис. 4.3 Значення та розподіл 25(OH)D сироватки крові дітей II групи спостереження та групи контролю при першому дослідженні

Достовірних відмінностей не одержано.

Таблиця 4.3

Характеристика 25(OH)D у дітей II та III груп спостереження при першому дослідженні, нг/мл

Показник	Групи		P
	II група, n=40	III група, n=73	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	16,2 [13,7; 23,8] (3,7; 58,6)	18,3 [14,4; 26,6] (6,1; 76,7)	0,3630
95 % ДІ	14,4 - 21,3	16,1 - 21,2	
Примітка. P за критерієм MW			

Графічна візуалізація розподілу 25(OH)D в сироватці крові у загальній когорті дітей представлена на рис. 4.4.

нг/мл

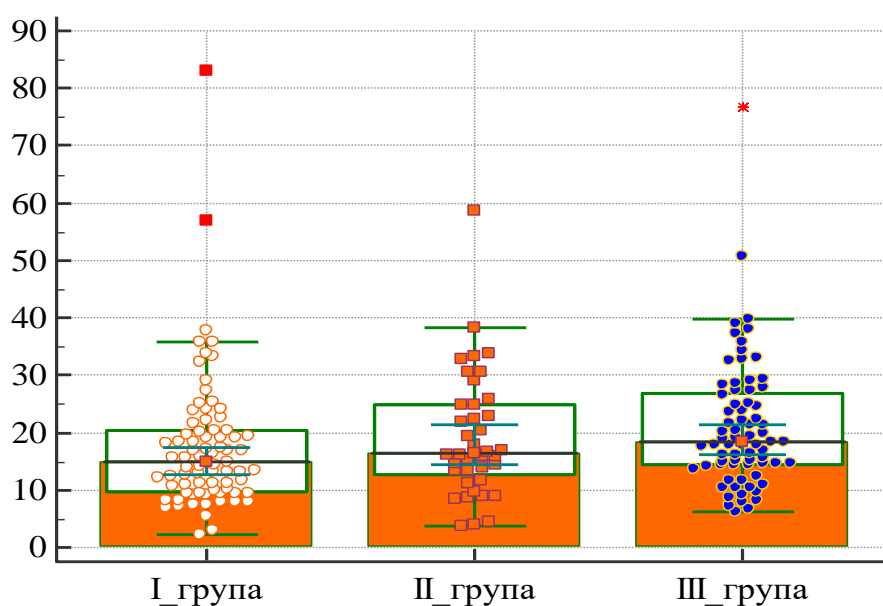


Рис. 4.4 Значення та розподіл 25(OH)D сироватки крові у загальній когорті дітей при першому дослідженні

Проводили стратифікацію вмісту 25(OH)D у дітей залежно від статі, віку, ступенем моторної дисфункції за GMFCS та БЕН.

Не отримано достовірної різниці вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від статі, але мала місце

тенденція до зменшення медіанного та максимального значення у дівчаток (рис. 4.5, табл.4.4).

нг/мл

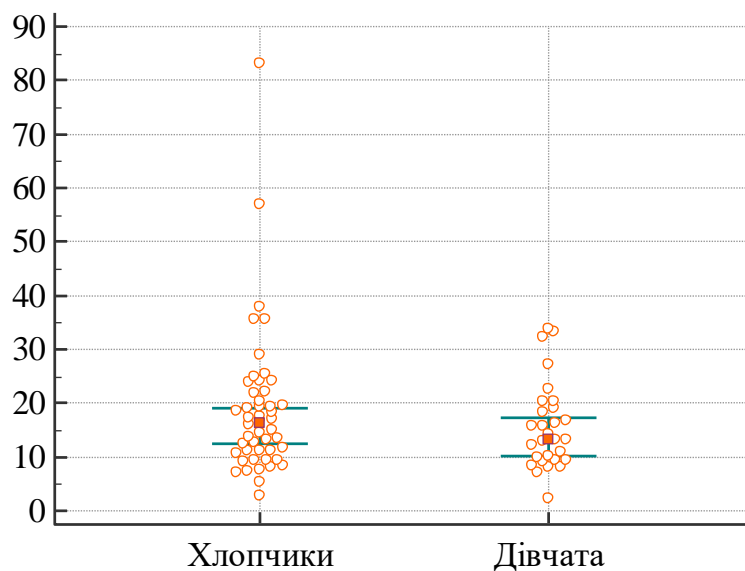


Рис. 4.5 Значення та розподіл 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від статі при першому дослідженні

Таблиця 4.4

Характеристика 25(OH)D у дітей I групи спостереження залежно від статі, нг/мл

Показник	Групи		P
	I, хлопчики, n=48	I, дівчатка, n=29	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	16,3 [14,4; 22,0] (2,8; 83,0)	13,1 [13,7; 19,2] (2,2; 33,9)	0,3205
95 % ДІ	12,5 - 19,1	10,1 - 17,1	
Примітка. P за критерієм MW			

Проведено порівняння вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від віку (рис. 4.6).

нг/мл

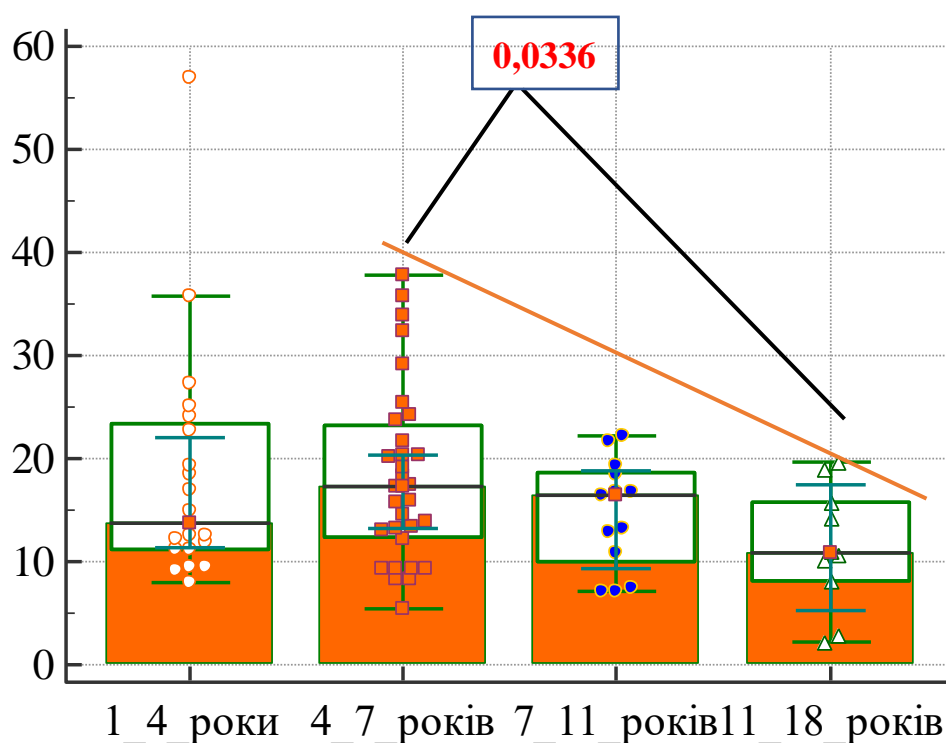


Рис. 4.6 Значення та розподіл 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від віку при першому дослідженні

У дітей з паралітичними синдромами спостерігається зменшення вмісту 25(OH)D в сироватці крові з віком, починаючи із шкільного віку з найменшими значеннями у віковий інтервал 11-18 років, що видно як за лінією тренду, так й статистично підтверджено. Медіани 25(OH)D залежно від вікових груп у дітей з паралітичними синдромами 1-4 роки – 13,7 нг/мл, 4-7 років – 17,2 нг/мл, 7-11 років – 16,3 нг/мл, 11-18 років – 10,9 нг/мл.

Визначали різницю вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від рівня моторної дисфункції за GMFCS (рис.4.7, табл.4.5).

Не отримано статистично значущої достовірності вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами I-III рівня моторної дисфункції та IV-V рівня.

нг/мл

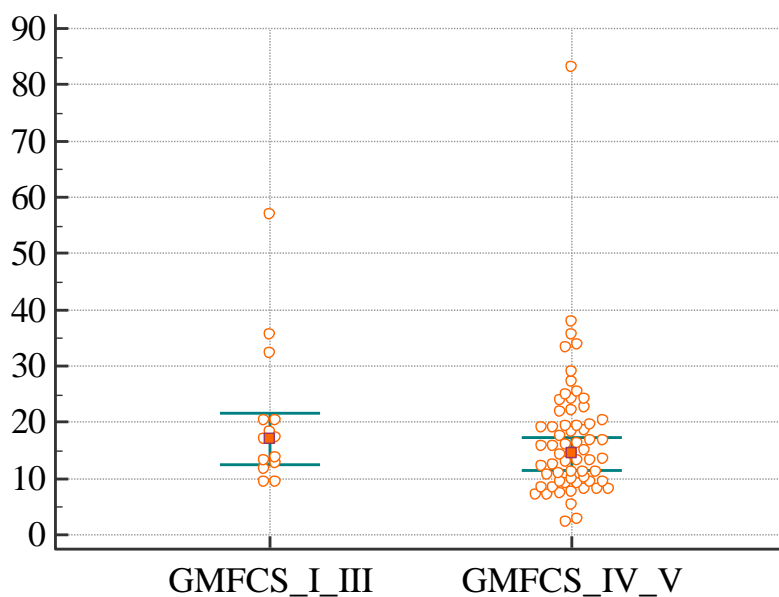


Рис. 4.7 Значення та розподіл 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від рівня моторної дисфункції

Таблиця 4.5

Характеристика 25(OH)D у дітей I групи спостереження залежно від рівня порушень моторної функції за GMFCS, нг/мл

Показник	Групи		P
	I, GMFCS I-III, n=14	I, GMFCS IV-V, n=63	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	17,1 [12,0; 21,0] (9,3; 56,9)	14,5 [11,9; 18,7] (2,2; 83,0)	0,2193
95 % ДІ	12,5 - 21,6	11,5 - 17,2	
Примітка. P за критерієм MW			

Визначали різницю вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від наявності помірної та тяжкої БЕН (рис.4.8, табл.4.6).

Не отримано статистично значущої достовірності вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами I-III рівня моторної дисфункції та IV-V рівня.

нг/мл

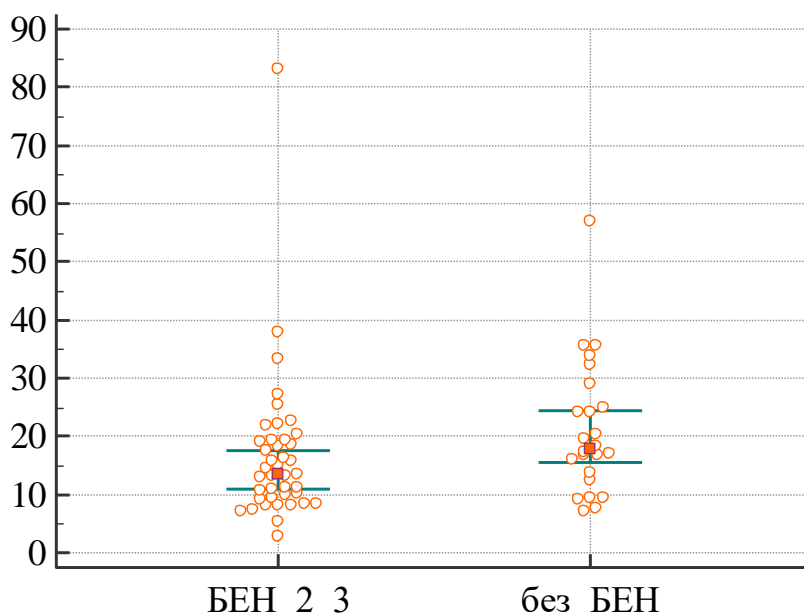


Рис. 4.8 Значення та розподіл 25(OH)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від БЕН 2-3 ступеня

Таблиця 4.6

Характеристика 25(OH)D у дітей I групи спостереження залежно від помірного та важкого ступеня БЕН, нг/мл

Показник	Групи		P
	I, БЕН 2-3 ступеня, n=41	I, без БЕН, n=24	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	13,3 [10,9; 18,8] (2,8; 83,0)	17,8 [14,7; 25,5] (7,0; 56,9)	0,0464
95 % ДІ	10,8 - 17,6	15,4 - 24,3	
Примітка. P за критерієм MW			

Отримано достовірне зменшення 25(OH)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами та БЕН помірного та тяжкого ступеня.

Ще одним фактором вивчення було аналіз вмісту 25(OH)D в сироватці крові на тлі прийому протисудомної терапії дітей I групи спостереження (рис.4.9, табл.4.7). Як було зазначено у Розділі 3, 46 (59,7 %) дітей I групи мали судомний синдром (симптоматичну епілепсію). Втім, на момент вивчення вмісту 25(OH)D в сироватці крові та за 3 місяці до дослідження, протисудомні препарати (левіцітам, оксапін, конвулекс, кеппра, габапентин, топіромакс, клоназепам, карбамазепін, фінлепсін) у моно- або бітерапії отримували 40 (51,9 %) дітей.

нг/мл

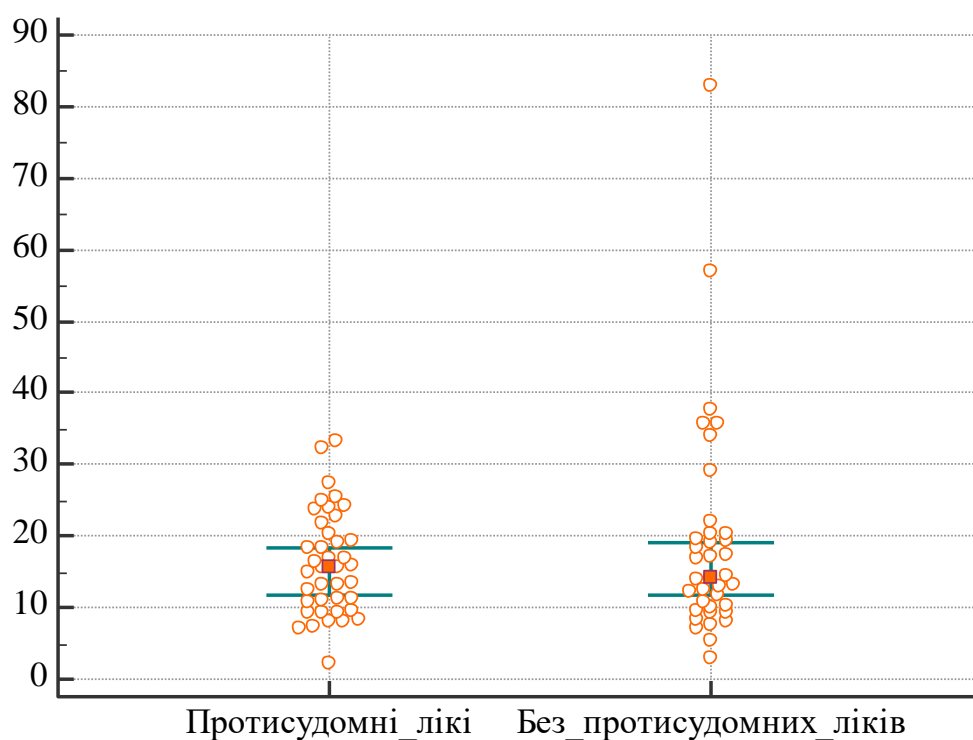


Рис. 4.9 Значення та розподіл 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від прийому протисудомних препаратів

Ми не отримали достовірної різниці вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від прийому проти

судомних препаратів. Незважаючи на те, що існують опубліковані докази, що протисудомні ліки призводять до гіповітамінозу або недостатності 25(OH)D в крові, ми вважаємо перспективами подальших досліджень вивчення впливу кожного препарату та терміни їх вживання в дитячому віці, особливо у дітей з паралітичними синдромами [50].

Таблиця 4.7

Характеристика 25(OH)D у дітей I групи спостереження залежно прийому протисудомних ліків, нг/мл

Показник	Групи		P
	I (прийом проти-судомних ліків), n=40	I, без проти-судомних ліків), n=37	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	15,7 [13,8; 18,9] (2,2; 33,2)	14,2 [12,1; 19,6] (2,8; 83,0)	0,9188
95 % ДІ	11,7 - 18,3	11,8 - 19,0	
Примітка. P за критерієм MW			

Згідно клінічних практичних рекомендації Ендокринного Товариства (2011) «Оцінка, лікування та профілактика дефіциту вітаміну D » проводили визначення частоти дефіциту 25(OH)D (< 20 нг/мл) та недостатності (21–29 нг/мл) по групах спостереження [60] (рис.4.10).

У дітей з паралітичними синдромами удвічі частіше спостерігається дефіцит 25(OH)D сироватки крові у порівнянні із частотою у здорових дітей: ВШ = 2.0 (95 % ДІ: 1,05 – 4,11, p = 0,0352).

Варто зазначити, що проведене нами дослідження під час пандемії хвороби COVID-19 вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей контрольної групи, доводить, що у популяції здорових дітей дефіцит 25(OH)D спостерігається у 41 (56,1 %). Цей факт потребує подальших досліджень щодо впливу стилю життя під час пандемій на вміст 25(OH)D, оскільки основним джерелом вітаміну D для дітей і дорослих є природне сонячне

світло, отже основною причиною його дефіциту є недостатнє перебування на сонці [100]. Не варто нехтувати й тим фактом, що з комп'ютерізацією суспільства, більшість дітей знаходяться вдома [101, 102].

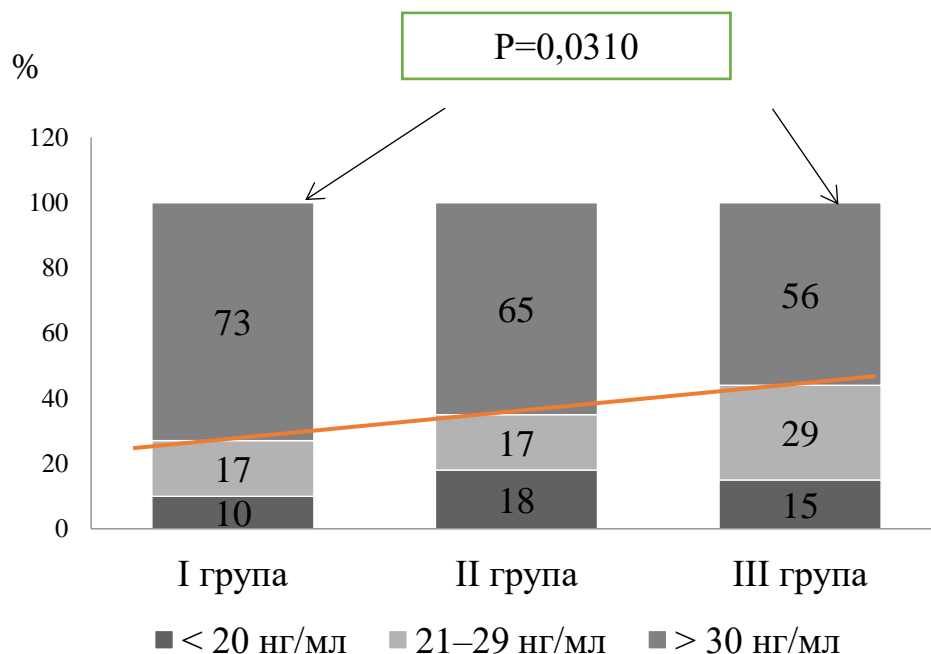


Рис.4.10 Співвідношення частоти дефіциту та недостатності 25(OH)D в сироватці крові у дітей груп спостереження

У 73% дітей з паралітичними синдромами до початку дотації вітаміну D₃ спостерігається дефіцит вітаміну D, у 17 % - недостатність (p=0,0310). Тяжкий дефіцит вітаміну D зареєстрований у 20 (25,9 %) дітей I групи.

4.2 Характеристика вмісту 25(OH)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами під час другого дослідження та оптимізація корекції гіповітамінозу D

Повторне дослідження 25(OH)D в сироватці крові проведено після прийому різних вітаміну D упродовж певного часу (Me - 6 місяців). Згідно клінічних практичних рекомендації Ендокринного Товариства (2011) «Оцінка, лікування та профілактика дефіциту вітаміну D» проводили призначення дітям віком 1–18 років із дефіцитом 25(OH)D щонайменше

2000 МО/день вітаміну D₂ або D₃ протягом щонайменше 6 тижнів для досягнення рівня 25(OH)D у крові вище 30 нг/мл з наступною підтримуючою терапією 600-1000 МО/день [60]. Оскільки під час проведеного нашого крос-секційного дослідження ми заявляємо про відсутність конфлікту інтересу, «зацікавленості» фармакологічними фірмами, а також, з урахуванням відсутності національних рекомендацій, матеріального соціального статусу пацієнтів (придбання ліків за власний рахунок), неможливості ковтання капсульних та таблетованих форм вітаміну D при тяжких формах (IV – V) моторної дисфункції за GMFCS, прийом вітаміну D дітей відбувалося препаратами різних виробників, які офіційно представлено на ринку фармпродукції України. Нашою метою було колекція та аналіз даних. Проведено порівняння вмісту 25(OH)D в сироватці крові у дітей I та II груп спостереження під час першого та другого (після вживання вітаміну D) дослідження (рис.4.11, табл.4.8).

нг/мл

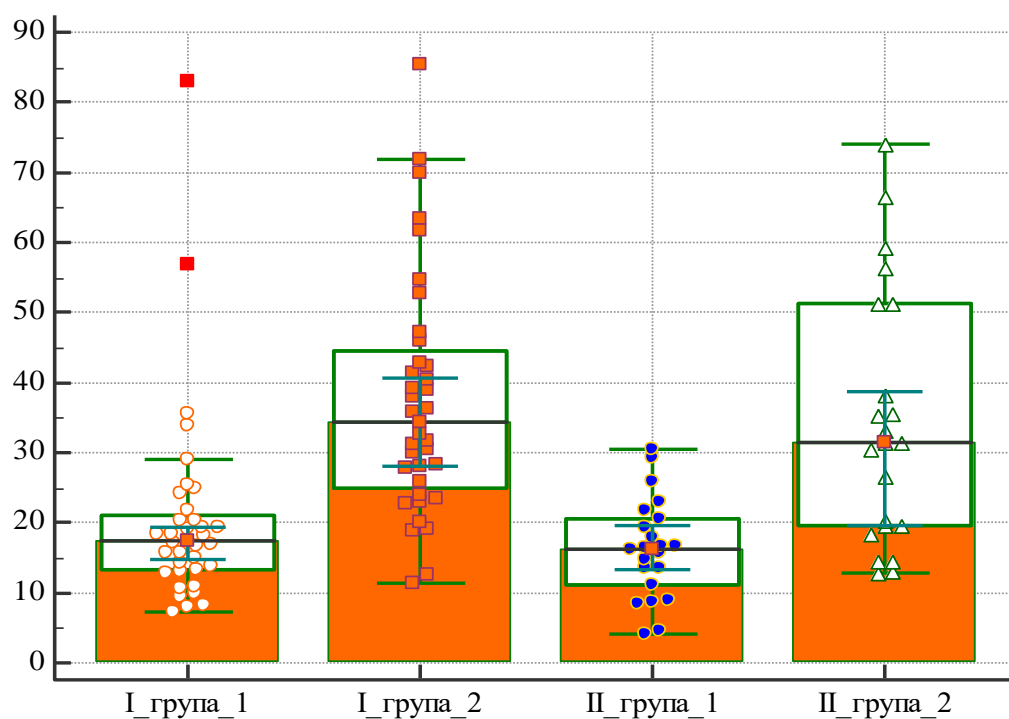


Рис. 4.11 Значення та розподіл 25(OH)D в сироватці крові у дітей I та II груп спостереження з інтервалом у 6 місяців. Примітка: 1 – перше дослідження, 2 - друге дослідження

Таблиця 4.8

Характеристика змін 25(ОН)D сироватки крові у дітей I та II групи спостереження під час другого дослідження, нг/мл

Показник	Групи		p
	I ⁽²⁾ , n=36	II ⁽²⁾ , n=22	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	34,2 [26,8; 44,4] (11,3; 85,3)	31,4 [23,1; 53,8] (12,8; 74,1)	0,3868*
95 % ДІ	28,1 - 40,6	19,4 - 38,7	
	I ⁽¹⁾, n=36	I ⁽²⁾, n=36	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	17,3 [13,3; 21,0] (7,1; 83,0)	34,2 [26,8; 44,4] (11,3; 85,3)	0,0001#
95 % ДІ	14,6 - 19,3	28,1 - 40,6	
	II ⁽¹⁾, n=22	II ⁽²⁾, n=22	
Медіана [Lq; Uq] (min; max)	16,2 [14,4; 22,0] (4,1; 30,5)	31,4 [23,1; 53,8] (12,8; 74,1)	0,0002#
95 % ДІ	13,3 - 19,4	19,4 - 38,7	
Примітка: ⁽¹⁾ – перше дослідження, ⁽²⁾ – друге дослідження, * - p за критерієм MW, # - p за критерієм WSRT			

Не отримано достовірної різниці в показниках 25(ОН)D сироватки крові у дітей I та II груп спостереження під час другого дослідження (після вживання вітаміну D₃). Але з високою достовірністю відбувалося збільшення (за медіанними значеннями удвічі) 25(ОН)D сироватки крові у дітей I та II груп після прийому вітаміну D у порівнянні з першим дослідженням (до вживання вітаміну D₃).

Проводили визначення частоти дефіциту 25(ОН)D (< 20 нг/мл) та недостатності (21–29 нг/мл) по групах спостереження під час другого дослідження (рис.4.12).

%

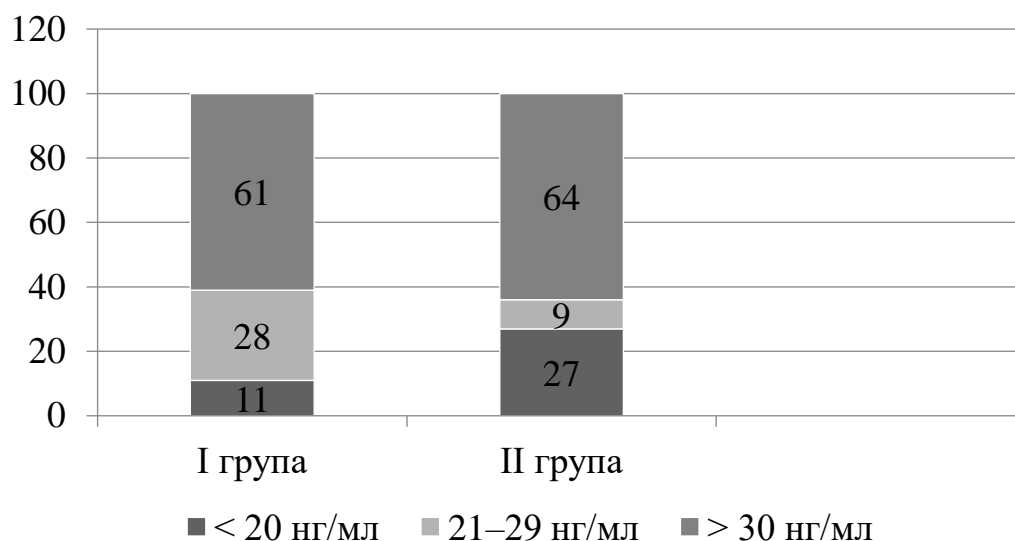


Рис.4.12 Співвідношення частоти дефіциту та недостатності 25(OH)D в сироватці крові у дітей груп спостереження

Не отримано достовірних відмінностей в частоті дефіциту та недостатності 25(OH)D в сироватці крові ($p=0,1217$ та $p=0,1030$ відповідно).

Проведено порівняння частоти дефіциту та недостатності 25(OH)D в сироватці крові при першому ⁽¹⁾ та другому ⁽²⁾ дослідженні: дефіцит у дітей I групи - 73 %⁽¹⁾ та 11 %⁽²⁾ ($p=0,0001$), недостатність 17 %⁽¹⁾ та 28 %⁽²⁾ ($p=0,1728$); дефіцит у дітей II групи - 65 %⁽¹⁾ та 27 %⁽²⁾ ($p=0,0057$), недостатність 18 %⁽¹⁾ та 9 %⁽²⁾ ($p=0,3436$).

Задля оптимізації корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19 шляхом визначення дотації вітаміну D₃: 1) призначали вітамін D₃ дітям I групи у дозах 2000 – 4000 МО; 2) через 6 місяців повторювали дослідження 25(OH)D крові; 3) залежно від форми препарату стратифікували дозу як < 2000 МО та \geq 2000 МО; 4) проводили аналіз незалежного від віку та форми препарату, часу показника - швидкості підйому (Rate of Rise) вмісту 25(OH)D за певний період часу у дітей з паралітичними синдромами враховуючи початковий, кінцевий рівень (стан дефіциту та/або недостатності) та дози препарату вітаміну D₃, які були передбачені виробником тієї чи іншої форми препарату), тобто визначали емпіричні траєкторії його збільшення саме у

цієї групи пацієнтів, з можливими індивідуальними підходами щодо корекції в подальшому (табл.4.9).

Таблиця 4.9

Особливості прийому вітаміну D₃ у дітей з паралітичними синдромами

Ознака/показник	п, (%), n=36	95 % ДІ
Доза вітаміну D ₃		
500 МО	1 (2,7)	0 – 22
1000 МО	3 (8,3)	10 - 39
1200 МО	2 (5,5)	0 – 22
1500 МО	3 (8,3)	10 - 39
2000 МО	4 (11,1)	17 - 49
2500 МО	2 (5,5)	0 – 22
3000 МО	4 (11,1)	17 - 49
3500 МО	6 (16,6)	27 – 61
4000 МО	6 (16,6)	27 – 61
5000 МО	4 (11,1)	17 - 49
Час прийому		
2 місяці	1 (2,7)	0 – 22
3 місяці	3 (8,3)	10 - 39
4 місяця	4 (11,1)	17 - 49
5 місяців	4 (11,1)	17 - 49
6 місяців	21 (58,3)	41 – 74
7 місяців	3 (8,3)	10 - 39

Медіанами швидкості підйому 25(OH)D в крові у дітей I групи було значення 3,18 нг/мл/міс, для дітей, хто отримав дозу < 2000 МО - 1,6 нг/мл/міс, > 2000 МО – 3,6 нг/мл/міс (p=0,0260) (рис.4.13).

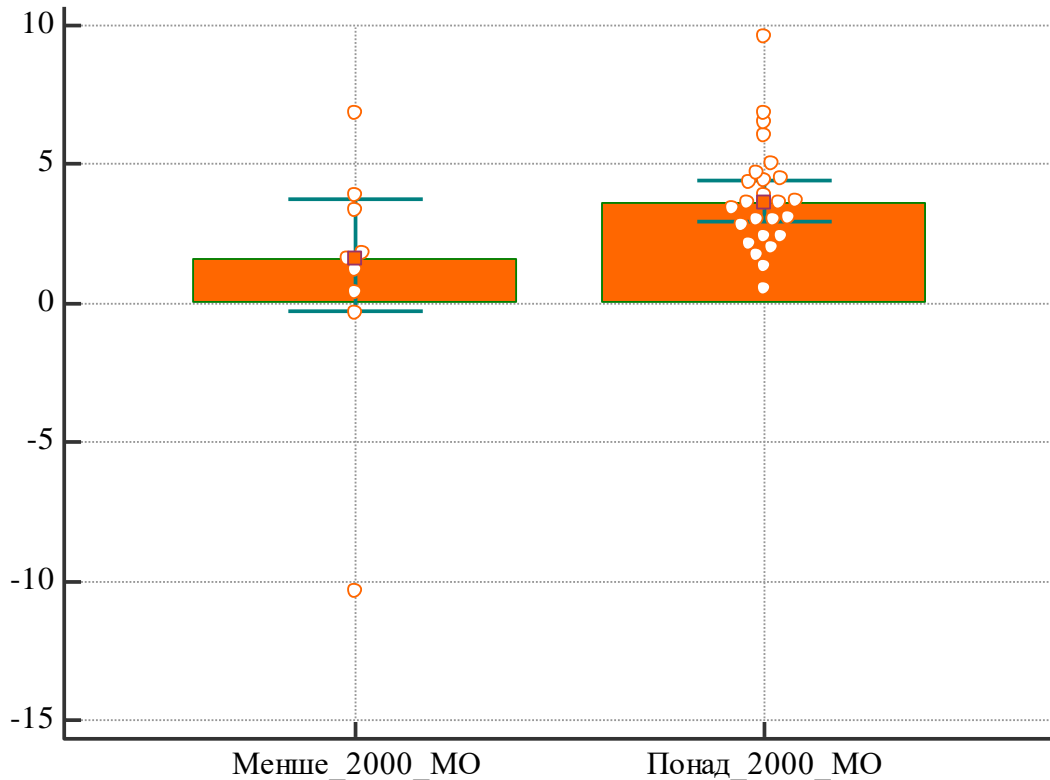


Рис. 4.13 Швидкість підйому 25(OH)D в сироватці крові за один місяць залежно від дози вітаміну D₃

Як видно з рис.4.13, у двох випадках ми спостерігали зменшення вмісту 25(OH)D в сироватці крові з першим дослідженням, тобто відмінну швидкість підйому:

Приклад: Дитина 5 років з ДЦП, GMFCS II рівень. Вміст 25(OH)D в сироватці крові при першому дослідженні – 13,85 нг/мл (дефіцитний стан). Рекомендована доза – 4000 МО, але батьки «побоювалися високих доз», та призначили дитині 500 МО вітаміну D₃ упродовж 7 місяців. Повторне дослідження 25(OH)D сироватки крові – 11,37 нг/мл, дефіцитний стан поглибився. Швидкість підйому має відмінне значення (-2,48 нг/мл/міс).

Ми отримали достовірний кореляційний зв'язок між показником швидкості підйому та дозою вживаного вітаміну D₃ (Spearman's coefficient of rank correlation 0,379, 95% ДІ 0,0580 - 0,629, p=0,0225).

Для більш доказової інформації взаємозв'язків часу, дози та приросту концентрації метою оптимізації 25(OH)D сироватки крові проводили серію процедур аналізу виживання Kaplan-Meier з метою дослідження розподілу подій та оцінювання умовних ймовірностей у кожний момент часу, коли відбувається подія, або факторної змінної замість часу та можливість вибрати змінну стратифікацію, щоб окремо аналізувати різні рівні (страсти) за цією змінною (рис. 4.14).

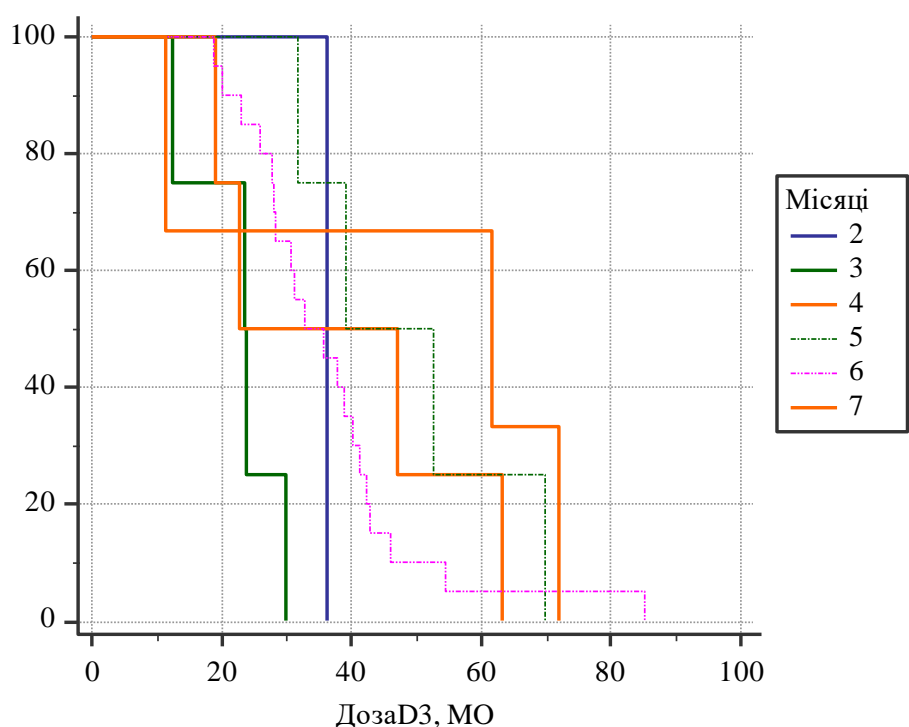


Рис.4.14. Залежність кумулятивної дози вітаміну D₃ від тривалості його прийому у місяцях

Нами доведено, чим менше доза вітаміну D₃, тим довше призначається прийом (щонайменше 6 місяців)(Chi-squared test – 10,7, p=0,05).

Ми також отримали достовірність того, що «стратифікована доза» вітаміну D₃ 2000 МО має призначатися дітям з паралітичними синдромами віком від 1 до 18 років для корекції дефіциту або недостатності вітаміну D має бути призначена щоденно щонайменше 6 місяців, згідно показника кумулятивної частоти швидкості підйому (Chi-squared test – 42,6, p=0,0001) (рис. 4.15).

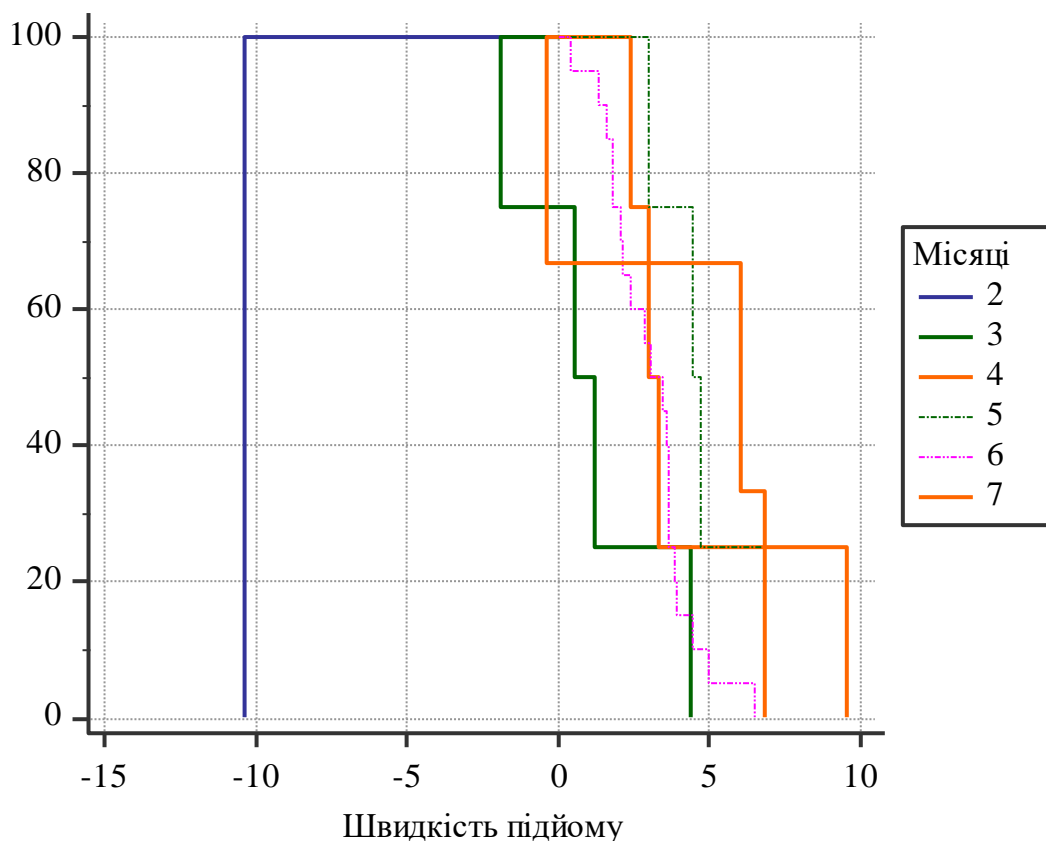


Рис.4.15. Залежність швидкості підйому 25 (OH)D від тривалості прийому стратифікованої дози вітаміну D3 > 2000 МО або < 2000 МО.

Одними з основних на сьогодні міжнародними рекомендаціями щодо споживання вітаміну D₃ у дітей та дорослих є клінічні практичних рекомендації Ендокринного Товариства (2011) «Оцінка, лікування та профілактика дефіциту вітаміну D», де дітям віком 1–18 років із ризиком дефіциту вітаміну D рекомендується лікування 2000 МО/день (верхня межа 4000 МО) вітаміну D2 або вітаміну D3 протягом щонайменше 6 тижнів або 50 000 МО вітаміну D2 один раз на тиждень протягом щонайменше 6 тижнів для досягнення рівня 25(OH)D у крові вище 30 нг/мл, після чого проводять підтримуючу терапію 600-1000 МО/мл. Визначаємо, що в групу ризику не включено дітей з неврологічними порушеннями [60].

На відміну від цих рекомендацій, у Керівних принципах Європейського товариства з педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування для оцінювання та лікування шлунково-кишкових та харчових ускладнень у дітей з неврологічними порушеннями (2017) робоча група

рекомендує оцінювання статусу мікроелементів (наприклад, вітаміну D, статусу заліза, кальція, фосфору) як частини оцінювання харчування у дітей з неврологічними порушеннями, оскільки моніторинг статусу мікроелементів у дітей з неврологічними порушеннями може суттєво впливати на адекватність їхнього харчування, витрати на лікарню та майбутні результати. Але не вказано доз та тривалості корекції [148].

Ми довели, що щоденні дози менше 2000 МО вітаміну D₃ та його прийом менше 6 місяців не досягають рівня 30 нг/мл у дітей віком 1 – 18 років з паралітичними синдромами.

Отримані дані дають підстави для оптимізації підходів щодо корекції гіповітамінозу D, що робить актуальним підвищення якості життя таких дітей. Важливою складовою є скринінг та моніторинг у дітей та своєчасність надання медичної допомоги. Результати наших досліджень свідчать, що дефіцит та недостатність вітаміну D у дітей з паралітичними синдромами асоційовані з віком (стажем паралітичного синдрому) та БЕН помірного та тяжкого типу (надходження та мальабсорбція вітаміну D). Слід відмітити, що скринінг, моніторинг та дотація вітаміну D є попереджувальними для розвитку більш тяжких ускладнень, а саме, остеопенії та переломів, вторинного імунодефіцитного стану, порушень когнітивного розвитку та інших асоційованих з гіповітамінозом D станів. Тому своєчасний початок дотації вітаміну D₃ дітям з паралітичними синдромами теоретично має медико-економічний ефект.

Висновки до розділу 4:

1. У дітей з паралітичними синдромами удвічі частіше спостерігається дефіцит 25(OH)D сироватки крові у порівнянні із частотою у здорових дітей: ВШ = 2.0 (95 % ДІ: 1,05 – 4,11, $p = 0,0352$).
2. Дефіцит та недостатність вітаміну D у дітей з паралітичними синдромами достовірно асоційований із віком (стажем паралітичного синдрому): зменшення медіани 25(OH)D сироватки крові з 17,2 нг/мл у віковий інтервал 4-7 років до 10,9 нг/мл у віковий інтервал 11-18 років, та асоційований із БЕН помірного та тяжкого ступеня: 25(OH)D сироватки крові 13,3 нг/мл.
3. Не визначено різниці 25(OH)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від статі, рівня GMFCS, проти судомної терапії.
4. У 73% дітей з паралітичними синдромами до початку дотації вітаміну D₃ спостерігається дефіцит 25(OH)D, у 17 % - недостатність, після дотації вітаміну D₃, дефіцит спостерігається у 11 %, недостатність у 28 %.
5. Щоденне призначення вітаміну D₃ у дозі не менше 2000 МО упродовж 6 місяців дозволяє досягти рівня 25(OH)D 30 нг/мл (з 17,4 нг/мл до 34,2 нг/мл).
6. Середня швидкість підйому концентрації 25(OH)D у нг/мл за 1 місяць складає у дітей 1-18 років з паралітичними синдромами 1,6 нг/мл/міс, якщо діти отримують дозу вітаміну D₃ менше за 2000 МО, якщо діти отримують дозу 2000 МО або більше - 3,6 нг/мл/міс.
7. Діти з паралітичними синдромами мають підлягати скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D сироватки крові щонайменше один раз на рік до 7 років життя, старше 7 років – щонайменше двічі на рік.
8. Діти з паралітичними синдромами та БЕН мають підлягати моніторингу 25(OH)D сироватки крові.

Доповненням до сучасних рекомендацій із дотації вітаміну D₃ дітям з паралітичними синдромами та його дефіцитом є щоденна доза понад 2000 МО не менше 6 місяців.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. O. Riga, M. Khaustov, A. Mikhaylova, N. Orlova. Serum 25(OH)D concentration in children with neurological impairments. *Wiedomosti Lek.* Vol. LXXVI, Is. 9, 2023:1984-1991
2. Ріга О.О., Михайлова О.В. Траєкторії 25(OH)D крові у дітей з паралітичними синдромами при вживанні D різних виробників та у різних дозах. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2023. Т.ХІІІ,№2(48), с.29 – 33
3. Ріга О.О., Михайлова О.В., Уриваєва М.К., Коновалова Н.М. Аналіз застосування препаратів вітаміну D різних виробників у дітей з паралітичними синдромами. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ , 16-17 березня 2023 р. м. Харків, С.122-123

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ СПОСОБУ ЖИТТЯ ДІТЕЙ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ ГІПОВІТАМІНОЗУ D У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

5.1 Характеристика особливостей способу життя дітей під час пандемії COVID-19

До рутинного медичного дослідження дітей лікарем первинної ланки (сімейний лікар, лікар-педіатр) не включено достатнього часу з питань комунікацій. Оскільки поглиблене дослідження стану здоров'я дітей на первинній ланці під час пандемії хвороби COVID-19 було обмежено 1) заходами локдауну (карантинні заходи зменшили пересування людей, доступність до відпочинку, фізичної активності, побоювання батьків відвідувати медичні заклади внаслідок можливого інфікування тощо); 2) перевантаження медичних закладів зверненнями дорослого населення; 3) відсутністю телемедицини та ін., та завдяки тому, що наукові дослідження показали ефективність достатнього рівня вітаміну D проти вірусу SARS-CoV-2, а деякі дослідження продемонстрували тяжкий перебіг хвороби при його недостатності, нами було розроблено анкету для виявлення «прихованих» факторів можливого гіповітамінозу D (Додаток А).

Анкета складена із чотирьох основних доменів та 36 питань: «Ранній розвиток дитини» (3 питання); «Отримання послуг з боку установ охорони здоров'я» (9 питань); «Спосіб життя» (9 питань); «Харчування та годування» (15 питань).

В опитування взяли участь 58 батьків дітей I групи, 12 батьків II групи та 63 батьків дітей III групи.

Результати анкетування з домену «Ранній розвиток дитини» представлено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Частота відповідей «так» за доменом «Ранній розвиток дитини», n (%)

Питання	Групи спостереження			p
	I, n=58	II, n=12	III, n=63	
<i>Закриті питання</i>				
Чи приймала мама у період вагітності вітамін D?	13 (22,4)	2 (16,6)	14 (22,2)	p _{1,2} =0,0705 p _{2,3} =0,6996 p _{1,3} =1,000
Чи отримала дитина грудне вигодовування понад 6 місяців	15 (25,8)	1 (8,3)	43 (68,2)	p _{1,2} =0,1800 p _{2,3} =0,0001 p _{1,3} =0,0001
<i>Відкриті питання</i>				
Якщо так, яка доза	N	N	N	-
Якщо так, тривалість курсу	N	N	N	-

Примітка. N – не відповіли та не проаналізовано

Зазначаємо, що кожна четверта - п'ята вагітна жінка отримувала вітамін D. Якщо під час вагітності виявляється дефіцит вітаміну D, більшість експертів погоджуються, що 1000–2000 МО вітаміну D на день є безпечним. Високі дози, які використовуються для лікування дефіциту вітаміну D, під час вагітності не досліджувалися. Втім, рекомендацій щодо вживання вітаміну D під час вагітності всім жінкам не існує [149].

Частота грудного вигодовування понад 6 місяців, як фактор більш природного засвоєння кальцію, була у більшій половини здорових дітей та достовірніше за частоту дітей з паралітичними та неврологічними ураженнями. Дозу та тривалість під час вагітності матері дітей (або батьки) не вказали. Ми вважаємо, що на таких питаннях батьки не зосереджуються, тому не пам'ятають. Результати анкетування з домену «Отримання послуг з боку установ охорони здоров'я» представлено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Частота відповідей «так» за доменом «Отримання послуг з боку
установ охорони здоров'я», n (%)**

Питання	Групи спостереження			P
	I, n=58	II, n=12	III, n=63	
1	2	3	4	5
<i>Закриті питання</i>				
Чи приймає дитина зараз вітамін D?	28 (48,2)	5 (41,6)	19 (30,1)	p _{1,2} =0,7066 p _{1,3} =0,0431 p _{2,3} =0,4162
Чи рекомендував Ваш лікар приймати вітамін D?	38 (65,5)	6 (50,0)	34 (53,9)	p _{1,2} =0,2988 p _{1,3} =0,1805 p _{2,3} =0,8004
Чи маєте Ви фінансову спроможність купити вітамін D?	49 (84,4)	12 (100,0)	59 (93,6)	p _{1,2} =0,1396 p _{1,3} =0,0778 p _{2,3} =0,3871
Чи приймали Ви вітамін D самотужки?	8 (13,7)	2 (16,6)	22 (34,9)	p _{1,2} =0,7898 p _{1,3} =0,0079 p _{2,3} =0,2241
Чи відвідували Ви реабілітаційні заклади з Вашою дитиною?	56 (96,5)	8 (66,6)	0 (+1,5)	p _{1,2} =0,0006 p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
Чи зменшилась доступність до реабілітаційних закладів під час пандемії хвороби COVID-19?	56 (96,5)	8 (66,6)	0 (+1,5)	p _{1,2} =0,0006 p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001

Продовження табл.5.2

1	2	3	4	5
Чи перебувала дитина на санаторно-курортному лікуванні на морі?	14 (24,1)	3 (25,0)	1 (1,5)	$p_{1,2}=0,9417$ $p_{1,3}=0,0003$ $p_{2,3}=0,0017$
<i>Відкриті питання</i>				
До якого віку приймала Ваша дитина вітамін D				
до 1 року_____	12 (20,6)	2 (16,6)	20	* $p_{1,2}=0,2670$
до 2-х_____	7 (12,0)	0 (+8,3)	(31,7)	* $p_{1,3}=0,3114$
до 3-х_____	0 (+1,7)	1 (8,3)	3 (4,7)	* $p_{2,3}=0,0475$
*більше_____	4 (6,8)	2 (16,6)	2 (3,1) 2 (3,1)	

Результати опитування показали, що під час пандемії COVID-19 30% здорових дітей приймають вітамін D, тим більш, що опитування здійснено у осінньо-весінній період. Але, якщо брати дітей з неврологічними захворюваннями, то частка таких дітей не відрізнялася достовірно від здорових. Зазначаємо, що реально отримують вітамін D менше дітей, ніж призначається лікарем. Тому варто поширювати цю інформацію та приділяти більше часу комунікації з батьками, особливо з такими, у яких діти з паралітичними синдромами та неврологічними захворюваннями.

Варто зазначити, що достовірно частіше самотужки батьки призначали вітамін D серед здорових дітей у порівнянні із батьками дітей з паралітичними синдромами.

Цілком зрозумілим є той факт, якщо дитина має неврологічні розлади, вона отримує реабілітаційні заклади. Лише 2 дитини з паралітичними синдромами та 4 дитини з неврологічними розладами їх не відвідували. Але всі батьки дітей, що відвідують реабілітаційні заклади, зазначили, що під

час локдауну доступність зменшилась. Кожна четверта дитина з паралітичними синдромами та неврологічними розладами отримувала санаторно-курортне лікування. Цей сервіс можна розцінити й як послугу «перепочинок», але відсоток таких родин малий, що потребує розширення таких послуг та доступності для всіх родин, які мають дітей з паралітичними синдромами та неврологічними захворюваннями. Понад три роки вітамін D достовірно частіше отримували діти II групи спостереження, що можна пояснити тим, в дану групу входять діти з міодістрофією Дюшена, які за даними протоколів лікування хвороби отримують його пожиттєво [150]. Результати анкетування з домену «Спосіб життя» представлено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Частота відповідей «так» за доменом «Спосіб життя», n (%)

Питання	Групи спостереження			P
	I, n=58	II, n=12	III, n=63	
1	2	3	4	5
<i>Закриті питання</i>				
Чи маєте змогу гуляти на свіжому повітрі з дитиною кожен день?	47 (81,0)	11 (91,6)	63 (100,0)	$p_{1,2}=0,3605$ $p_{1,3}=0,0008$ $p_{2,3}=0,1254$
Чи потребує дитина спецобладнання?	51 (87,9)	9 (75,0)	0 (+1,5)	$p_{1,2}=0,2440$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,3}=0,0001$
Чи рухається дитина самостійно?	24 (41,3)	7 (58,3)	63 (100,0)	$p_{1,2}=0,2835$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,3}=0,0001$

Продовження табл.5.3

1	2	3	4	5
Чи відпочивали Ви з дитиною на морі влітку в поточному році?	7 (12,0)	4 (33,3)	22 (34,9)	$p_{1,2}=0,0700$ $p_{1,3}=0,0032$ $p_{2,3}=0,8946$
Чи привніс карантин зміни у житті вашої дитини?,	38 (65,5)	9 (75,0)	52 (82,5)	$p_{1,2}=0,5473$ $p_{1,3}=0,0320$ $p_{2,3}=0,5139$
Чи проводите Ви час з Вашою дитиною на вулиці під час карантину рідше?	18 (31,0)	1 (8,3)	25 (39,6)	$p_{1,2}=0,1051$ $p_{1,3}=0,3039$ $p_{2,3}=0,0342$
Чи проводите Ви час з Вашою дитиною на вулиці під час карантину довше?	9 (15,5)	0 (8,3)	0 (+1,5)	$p_{1,2}=0,4785$ $p_{1,3}=0,0066$ $p_{2,3}=0,2642$
Чи проводите Ви час з Вашою дитиною на вулиці під час карантину так, як і раніше?	31 (53,4)	11 (91,6)	38 (60,3)	$p_{1,2}=0,0128$ $p_{1,3}=0,4395$ $p_{2,3}=0,0342$
<i>Відкриті питання</i>				
Скільки годин на день перебуває дитина на свіжому повітрі	24	3 (25,0)	0 (+1,5)	* $p_{1,3}=0,0001$ * $p_{2,3}=0,0017$ $\wedge p_{1,3}=0,0001$
0 – 1*	(41,3)	1 (8,3)	49 (77,7)	$\wedge p_{2,3}=0,0001$
1 – 2^	19	8 (66,6)	14 (22,2)	$\S p_{1,2}=0,0064$
3 та більше \S	(32,7)			$\S p_{1,3}=0,0018$
	15 (25,8)			
Скільки годин на день перебувала дитина на свіжому повітрі до				* $p_{1,3}=0,0001$

запровадження карантинних заходів?	25	3 (25,0)	0 (+1,5)	* $p_{2,3}=0,0017$
0 – 1*	(43,1)	1 (8,3)	32 (50,7)	$\wedge p_{1,3}=0,0007$
1 – 2^	12	8 (66,6)	31 (49,2)	$\wedge p_{2,3}=0,0063$
3 та більше [§]	(20,6)			$\S p_{1,2}=0,0487$
	21			
	(36,2)			

Більшість дітей усіх груп спостереження мають можливість гуляти на свіжому повітрі, але частка дітей з паралітичними синдромами має тенденцію до зменшення без достовірної відмінності. Батьки дітей I та II груп спостереження достовірно частіше висловлюють потребу у спецобладнанні, що потребує спільних рішень із соціальними службами та лікарями первинної ланки. Варто зазначити, що лише 41,3 % батьків дітей I групи та 58,3 % дітей II групи відмітили, що їх діти можуть рухатися самостійно (без допомоги дорослих та спецобладнання). Це свідчить на той факт, щоб дитина мала змогу перебувати на свіжому повітрі (сонячному випромінюванні в тому числі), батькам треба робити додаткові зусилля та самим тратити час на перебуванні рядом з дитиною. Про це свідчить також визначення часу перебування. Діти I та II груп спостереження перебувають на свіжому повітрі значно менше, ніж здорові діти. Діти з паралітичними синдромами достовірно рідше перебувають на морі – лише 12 %. Карантинні заходи під час пандемії COVID-19 призвели до зменшення часу перебування дітей на свіжому повітрі 31,0% I групи та 39,6 % III групи, без статистичної значущості. Тобто, загалом у 30 - 40% дитячої популяції карантинні заходи зменшили прогулянки на вулиці. Тим більш, що частота здорових дітей перебування на вулиці 3 години та більше до карантинних заходів та під час їх зменшилася з 49,2% до 22,2 % ($p=0,0016$). Серед дітей I та II груп спостереження достовірності не визначено. Загалом, діти I та II груп спостереження менше перебувають на свіжому повітрі, ніж здорові

діти ($p=0,0001$). Що може слугувати ще одним фактором ризику розвитку гіповітамінозу D.

Результати анкетування з домену «Харчування та годування» представлено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Частота відповідей «так» за доменом «Харчування та годування», n (%)

Питання	Групи спостереження			p
	I, n=58	II, n=12	III, n=63	
1	2	3	4	5
Чи має Ваша дитина нормальний апетит?	48 (82,7)	10 (83,3)	50 (79,3)	$p_{1,2}=1,000$ $p_{1,3}=0,5775$ $p_{2,3}=0,7541$
Чи харчується дитина самостійно?	10 (17,2)	9 (75,0)	63 (100,0)	$p_{1,2}=0,0001$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,3}=0,0004$
Чи харчується дитина за допомогою дорослого?	48 (82,7)	9 (75,0)	3 (4,7)	$p_{1,2}=0,5178$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,3}=0,0001$
Чи має дитина зонд?	3 (5,2)	0 (+8,3)	0 (+1,5)	$p_{1,2}=0,6807$ $p_{1,3}=0,3676$ $p_{2,3}=0,2642$
Чи вживає дитина лише рідку їжу?	11 (18,9)	2 (16,6)	0 (+1,5)	$p_{1,2}=0,8723$ $p_{1,3}=0,0023$ $p_{2,3}=0,0211$
Чи є в раціоні дитини морська риба?	34 (58,6)	8 (66,6)	24 (38,0)	$p_{1,2}=0,6086$ $p_{1,3}=0,0214$ $p_{2,3}=0,0644$

Продовження табл.5.4

1	2	3	4	5
Чи часто дитина вживає фастфуд та напівфабрикати?	6 (10,3)	0 (+8,3)	5 (7,9)	$p_{1,2}=0,8321$ $p_{1,3}=0,7015$ $p_{2,3}=1,0000$
Ваша дитина вегетаріанець, веган, або сирोїд?	1 (1,7)	0 (+8,3)	1 (1,5)	$p_{1,2}=0,2730$ $p_{1,3}=1,000$ $p_{2,3}=0,2642$
Чи вживає дитина молочні продукти?	48 (82,7)	12 (100,0)	52 (82,5)	$p_{1,2}=0,1520$ $p_{1,3}=1,0000$ $p_{2,3}=0,1800$
Чи приймає дитина зараз якісь препарати?	33 (56,8)	3 (25,0)	0 (+1,5)	$p_{1,2}=0,0450$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,3}=0,0017$
Чи приймає дитина вітаміни?	29 (50,0)	3 (25,0)	15 (23,8)	$p_{1,2}=0,1162$ $p_{1,3}=0,0031$ $p_{2,3}=0,9413$
Чи приймає дитина харчові добавки?	7 (12,0)	1 (8,3)	10 (15,8)	$p_{1,2}=0,6926$ $p_{1,3}=0,5291$ $p_{2,3}=0,4764$
Чи отримує дитина спеціальні суміші для харчування?	18 (31,0)	1 (8,3)	5 (7,0)	$p_{1,2}=0,1051$ $p_{1,3}=0,0002$ $p_{2,3}=0,0342$
Чи достатньо у Вас коштів на харчування?	36 (62,0)	9 (75,0)	56 (88,8)	$p_{1,2}=0,3958$ $p_{1,3}=0,0005$ $p_{2,3}=0,1927$

Чи перебуває Ваша дитина у стресовому стані?	36 (62,0)	8 (66,6)	24 (38,0)	$p_{1,2}=0,7460$ $p_{1,3}=0,0086$ $p_{2,3}=0,0644$
--	-----------	----------	-----------	--

Визначення «прихованих» факторів ризику розвитку гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами залежно від особливостей харчування та годування дозволило констатувати той факт, що статистично значуще менше діти з паралітичними синдромами годуються самостійно. Достовірно вища частота серед них таких, що вживають рідку їжу. Поряд з цим частіше вони приймають медичні препарати. Достовірно частіше (половина дітей) діти з паралітичними синдромами отримують вітаміни та суміші для харчування у порівнянні із здоровими дітьми. Батьки дітей з паралітичними синдромами частіше мають брак коштів на повноцінне харчування. Та також частіше відмічають, що їх діти перебувають на момент опитування, в стресовому стані.

Харчові добавки, які приймали діти груп спостереження були представлені різноманітним меню, але такі, які не мали доказової бази для застосування (гінко білоба, коензим Q-10, куркума, селен, готу-кола, омега 3 та ін.).

Аналіз застосування сумішей у 18 дітей I групи спостереження довів, що батьки застосовують звичайні суміші – замісники грудного маляка для дітей грудного віку, а не збалансовані гіпоосмолярні суміші для клінічного харчування. Тобто, стає питання щодо консультивання батьків питаннями харчування, а також питання обізнаності знань лікарів первинної ланки щодо застосування правильного харчового раціону.

Враховуючи отримані під час опитування дані та їх статистичну розбіжність серед дітей I групи спостереження та здоровими дітьми, ми застосували логіт – регресію для визначення «прихованих» факторів

ризик розвитку гіповітамінозу D серед дітей з паралітичними синдромами і обчислюванням ризику (ВШ) з 95 % ДІ:

- грудне вигодовування менше 6 місяців ВШ=6,1, 95 % ДІ 2,7 – 13,6, $p=0,0001$;
- відсутність змоги гуляти щодня на свіжому повітрі ВШ=14,5, 95 % ДІ 1,8 – 116,3, $p=0,0018$;
- прогулянки на вулиці менше години на день ВШ=43,7, 95 % ДІ 5,6 – 337,8, $p=0,0003$.
- неспроможність до самостійних рухів ВШ=43,7, 95 % ДІ 5,6 – 337,8, $p=0,0003$;
- відсутність можливості отримати інсоляцію на морі під час пандемії COVID -19 ВШ=3,9, 95 % ДІ 1,5 – 10,0, $p=0,0047$;

Одержані статистично значущі дані під час загальної статистики частот у дітей з паралітичними синдромами та групою порівняння, а саме, дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів, було оцінено в регресійній логістичній моделі для визначення відносного ризику тієї чи іншої події з визначенням достовірності 95 % ДІ:

- доступність до реабілітаційних закладів ВР=4,1, 95 % ДІ 0,9 – 2,1, $p=0,0717$ (для дітей II групи);
- прийом вітаміну D понад 3 роки ВР=2,4, 95 % ДІ 0,5 – 11,1, $p=0,2735$ (для дітей II групи);
- час прогулянок на вулиці під час карантинних заходів, як і раніше ВР=5,6, 95 % ДІ 0,83 – 37,2, $p=0,0752$ (для дітей II групи)
- час прогулянок на вулиці понад 3 години та більше до карантинних заходів ВР=1,8, 95 % ДІ 1,0 – 3,1, $p=0,0029$ (для дітей II групи);
- неможливість самостійного годування ВР= 4,3, 95 % ДІ 2,3 – 8,3, $p=0,0001$ (для дітей II групи);
- прийом ліків ВР=2,3, 95 % ДІ 0,8 – 6,2, $p=0,1089$.

Обчислювання відносного ризику довело, що діти з неврологічними захворюваннями та такі, що не мають паралітичні синдроми, до карантинних заходів внаслідок пандемії хвороби COVID-19, мали змогу триваліше перебувати на свіжому повітрі та отримати інсоляцію у 1,8 разів частіше, та у 4,3 рази частіше можуть годуватися самостійно, що покращує переживання харчів, достатній час евакуації харчів із шлунка та їх переварювання, та засвоєння більш фізіологічних об'ємів харчів. Всі інші фактори були не достовірними.

5.2 Оптимізація діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19

Як показало наше дослідження та огляд літератури, існують певні проблеми та «білі плями» стосовно діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами. Оскільки наше дослідження має за дизайном крос-секційних характер, тобто обмежене часом, фокусом його було діагностика гіповітамінозу D та його корекція саме під час пандемії хвороби пандемії COVID-19. Результати нашого дослідження дозволили відхилити 1-у гіпотезу дослідження «діти, хворі на тяжкий та критичний COVID-19 мають гіповітаміноз D», оскільки гіповітаміноз D зареєстровано у 4 (25,0%) дітей та підтвердити 2-гу висунуту гіпотезу дослідження «діти з паралітичними синдромами мають гіповітаміноз D та зменшену фізичну активність під час пандемії хвороби COVID-19 у порівнянні із однолітками без паралітичних синдромів»

Беручи до уваги отримані результати, що наведено в Розділах 3, 4, 5, наводимо основні вагомні рекомендації щодо оптимізація діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19:

1. Оптимізація діагностики гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19:

- діти з будь якою патологією або без неї, які мають тяжкий або критичний стан внаслідок COVID-19, підлягають визначенню 25 (ОН)D сироватки крові з метою діагностики недостатності або дефіциту вітаміну D;
- у дітей з паралітичними синдромами оцінювати наявність факторів ризику розвитку гіповітамінозу D як біологічних, так й середовищних;
- діти з паралітичними синдромами підлягають скринінгу 25 (ОН)D сироватки крові щонайменше один раз на рік у віці 4 -7 років, та щонайменше двічі на рік у віці понад 7 років;
- діти з паралітичними синдромами та такі, що мають БЕН помірного та тяжкого ступеня підлягають моніторингу 25(ОН)D сироватки крові з аналізом ефективності застосування вітаміну D₃;
- у разі використання дотації вітаміну вітаміну D₃ у дітей з паралітичними синдромами різних виробників та різних доз (залежно від віку, фінансової спроможності родини, можливостей жування та ковтання, БЕН) для досягнення ефективного насичення організму використовувати формулу швидкості підйому 25(ОН)D сироватки крові:
 Швидкість підйому = $[25(ОН)D^1 - 25(ОН)D^2]/\text{час}$, де:
 25(ОН)D¹ - показник сироватки крові при першому дослідженні (нг/мл)
 25(ОН)D¹ - показник сироватки крові при другому дослідженні (нг/мл)
 Час – місяці
- при призначенні дотації вітаміну брати до уваги показник швидкості підйому 25(ОН)D сироватки крові: якщо діти отримують дозу вітаміну D₃ менше за 2000 МО він складає 1,6 нг/мл/міс, якщо діти отримують дозу вітаміну D₃ понад 2000 МО - 3,6 нг/мл/міс.
- до ретельного збору анамнезу у дітей з паралітичними синдромами варто включати опитування щодо часу прогулянок та перебування на сонці, можливості самостійних рухів та самостійного годування, санаторне-курортне лікування або відпочинок на морі (< 50 ° широти), доступність до реабілітаційних заходів, особливості харчування та наявність дотації вітаміну D₃.

2. Оптимізація корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19:

- дітям з паралітичними синдромами та з недостатністю або дефіцитом вітаміну D рекомендовано щоденне призначення вітаміну D₃ у дозі не менше 2000 МО упродовж 6 місяців з повторним визначенням та моніторингом 25(ОН)D сироватки крові;
- дітям з тяжким дефіцитом вітаміну D (< 10 нг/мл) рекомендовано дозу понад 2000 МО щонайменше 6 місяців з повторним визначенням та моніторингом 25(ОН)D сироватки крові;
- дітям з паралітичними синдромами та у разі БЕН, корегувати вагу тіла з нормалізацією її до зросту, починаючи ще з того часу, коли дитина має ще БЕН легкого ступеня, тобто з ранньої діагностики;
- якщо діти з паралітичними синдромами та БЕН отримують спеціальні суміші для харчування, при корекції гіповітамінозу D враховувати вміст вітаміну D суміші, яка запропонована виробником;
- діти з паралітичними синдромами підлягають постійної роботи з фізичним терапевтом задля підвищення рівня самостійних рухів;
- у разі карантинних заходів та недоступністю до реабілітаційних закладів, проводити реабілітаційну терапію дітям з паралітичними синдромами безперервно дистанційно з заохочуванням батьків бути активними учасниками;
- лікарям первинної ланки проводити комунікації з батьками дітей щодо необхідності перебування дитини з паралітичними синдромами на свіжому повітрі щоденно з оптимальним часом 3 години;
- у разі відсутності можливості надати дитини прогулянки, або спеціального обладнання лікарям первинної ланки поряд з батьками варто залучати соціальні служби;
- у разі фінансової неспроможності щодо моніторингу 25(ОН)D сироватки крові та придбання вітамінних добавок, транзиту до реабілітаційних закладів варто залучати соціальні служби;

- проводити комунікації або роз'яснювальну роботу з батьками дітей з паралітичними синдромами щодо впливу пандемії на модифікацію життя та необхідність підтримувати достатній рівень 25(OH)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами.

Питання оптимізації корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами базується на патогенетичному обґрунтуванні, стратифікації доз вітаміну D₃ та застосування аналізу виживання Kaplan-Meier. Для підтвердження отриманих нами результатів потрібно проведення рандомізованих мультицентрових досліджень у перспективах.

Результати власного дослідження увійшли в систематичний огляд та мета-аналіз сучасного дослідження COVID-19 у дітей [151].

Висновки до розділу 5.

1. Факторами ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами є відсутність змоги гуляти щодня на свіжому повітрі (ВШ=14,5) та прогулянки на вулиці менше години на день (ВШ=43,7), неспроможність до самостійних рухів (ВШ=43,7),
2. Фактором ризику гіповітамінозу D у діти з паралітичними синдромами на відміну від дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів є відсутність самостійного годування (BP= 4,3) та прийом ліків (BP=2,3).
3. Пандемія COVID-19 змінила спосіб життя дітей з паралітичними синдромами: зменшення доступності до реабілітаційних закладів під час локдауну (BP=4,1), зменшення прогулянок на вулиці (BP =1,8), відсутність можливості отримати інсоляцію на морі під час пандемії COVID-19 (ВШ=3,9).
4. Розроблено рекомендації для оптимізація діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19. Для запобігання розвитку гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19. Рекомендовано запровадити багаторівневу систему надання допомоги.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Ріга О.О., Михайлова О.В. Анкетне дослідження факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19: одноцентрове крос-секційне дослідження. Здобутки експериментальної та клінічної медицини., 2023, №1, С.161 – 167

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останні десятиріччя все більше досліджень демонструють багатофункціональний вплив вітаміну D на функціонування органів і систем, оскільки вітамін D також регулює багато інших клітинних функцій. Метаболізм вітаміну D досить складний та задіє багато органів із рецепторною спроможністю та їхнього функціонального стану, залежить від зовнішніх географічних та споживних факторів, віку, раси, способу життя.

Опубліковано дані причинно-наслідкового зв'язку дефіциту або недостатності вітаміну D із багатьма захворюваннями. До них належать захворювання, такі як, розсіяний склероз, цукровий діабет, васкуліти, запальні захворювання кишечника, серцево-судинні захворювання, а також рак [5 - 11]. Дослідження останніх років демонструють поширеність зменшення рівня сироваткового вітаміну D серед людей з фізичною та інтелектуальною інвалідністю [21, 22].

Існує гіпотеза, що ризиками розвитку субоптимального та дефіцитного стану вітаміну D у людей з інвалідністю є порушення його надходження з їжею, перинатальні фактори, нестача сонячного світла та моторної активності, проблеми всмоктування кишечника, епілептичні напади та порушення його метаболізму, наприклад, при прийомі протисудомних, стероїдних та антибактеріальних лікарських засобів: фенітоїну, фенобарбіталу, рифампіцину [23].

З пандемією хвороби COVID-19 пов'язано багато досліджень статусу вітаміну D та його вживання. Актуальним є виділення дітей з групи ризику з тяжкого та критичного перебігу COVID-19, а також особливості його перебігу у дітей з паралітичними синдромами. Консенсусне визначення тяжкого захворювання у дітей відсутнє, і в дослідженнях, класифікуючи тяжкість, використовувалися різні визначення, таких як гострий

респіраторний синдром з гіпоксемією та мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C) [69, 70].

Визначено, що дендритні клітини, макрофаги та Т- і В-клітини, експресують рецептор вітаміну D (VDR). Таким чином, ендокринна система VDR-вітаміну D може модулювати більшість аспектів набутої та вродженої імунної системи (і навіть огрядних клітин) у разі екстремального дефіциту вітаміну D (або його аналогів).

Ролі вітаміну D, як фасилітатора вродженої імунної відповіді, під час пандемії інфекції SARS-CoV-2, відведено багато досліджень. Отримані дані досить суперечливі, оскільки деякі з них демонструють користь, інші демонструють відсутність користі.

На початку пандемії було висунуто гіпотезу, що докази досить переконливі для застосування вітаміну D з метою запобігання або лікування COVID-19, проте необхідні результати широкомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень в цьому напрямі [73].

З огляду на те, що кількість доказів того, що низький рівень вітаміну D є фактором ризику захворювання на COVID-19 і несприятливого його перебігу, продовжує зростати, все ж таки не визначено остаточного консенсусу щодо вживання його різними верствами населення, особливо дітей групи ризику [24]. Діти з паралітичними синдромами можуть потенційно представляти собою групу ризику, як з розвитку тяжкого перебігу хвороби COVID-19, так саме, й групу ризику з недостатності та дефіциту вітаміну D [25].

Існує брак вичерпних даних стосовно патофізіологічних зв'язків у дітей з паралітичними синдромами, особливо при зміні їх способу життя під час пандемії COVID-19 та запропонованих обмежуючих карантинних заходів. Подібних робіт в Україні, та особливо у дітей з паралітичними синдромами в доступній літературі ми не знайшли. Викладене вище свідчить про велику кількість невирішених окремих питань зазначеної проблеми. Обґрунтування діагностики недостатності та дефіциту вітаміну

D у дітей з паралітичними синдромами взагалі та під час карантинних заходів є вкрай необхідним не лише для розуміння загальних біологічних закономірностей та патологічних механізмів, а й для активної профілактики їх у вкрай вразливому соціальному контингенту дітей задля зменшення захворюваності та підвищення якості життя дітей та членів їх родин.

Нами було видвинуто гіпотези дослідження: 1) діти, хворі на тяжкий та критичний COVID-19 мають гіповітаміноз D; 2) діти з паралітичними синдромами мають гіповітаміноз D та зменшену фізичну активність під час пандемії хвороби COVID-19 у порівнянні із однолітками без паралітичних синдромів, а метою - удосконалити діагностику та оптимізувати корекцію гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19 шляхом визначення 25(OH)D в сироватці крові до та після вживання вітаміну D₃.

Оскільки дослідження мало кросс-секційний характер дизайну, частина дослідження мала епідеміологічний характер, а частина - клінічний.

Матеріал для епідеміологічного дослідження упродовж крос-секційного періоду склав 393 випадка, серед яких 145 (36,8 %) дітей з COVID-19 та 248 (63,1 %) дітей з іншими захворюваннями та станами. Поглиблене клінічне дослідження проведено у 16 дітей з тяжким та критичним COVID-19: 8 дітей з гострою респіраторною недостатністю та 8 дітей з MIS-C. 4 дітей померли від COVID-19. У 4 був гіповітаміноз D. Матеріалом для клінічного дослідження були дані 190 дітей, яким визначали 25(OH)D сироватки крові: 77 дітей з паралітичними синдромами (основна група), 40 дітей з неврологічними захворюваннями без паралітичних синдромів (група порівняння), 73 здорових дітей (контрольна група). У 58 дітей з визначеним гіповітамінозом D призначали вітамін D₃ з подальшим контролем у часовий інтервал 6 місяців.

Загальний план обстеження включав ретельне вивчення анамнезу, фізикальне обстеження, визначення порушень моторної функції за

класифікацією GMFCS, нутритивної недостатності, анкетування батьків щодо визначення особливостей способу життя під час пандемії хвороби COVID-19, а також визначення рівня 25(OH)D в сироватці крові до та після корекції недостатності та дефіциту з розрахування факторів ризику розвитку гіповітамінозу D.

Нами визначено було критерії включення пацієнтів в дослідження (вік обстежених 1 - 18 років; здорові діти; діти з паралітичними синдромами за МКХ-10 (церебральний параліч G80, геміплегія G81, параплегія и тетраплегія G82, інші паралітичні синдроми G83); ушкодження ЦНС, викликані гіпоксією, кровотечами, тромбозами, травмами; вроджені та спадкові захворювання вади ЦНС, вроджені нейроінфекції, вроджені порушення метаболізму) та критерії виключення пацієнтів із дослідження (рахітоподібні спадкові захворювання, недіагностовані прогресуючі стани з порушенням ЦНС з неясною етіологією, рахіт у дітей раннього вік, вроджені або спадкові порушення скелету).

Для клінічної характеристики проводили аналіз медичної документації (форма 003/о - Медична карта стаціонарного хворого; форма 112/о - Історія розвитку дитини); детальну оцінку даних анамнезу, скарг, об'єктивного огляду дитини (в тому числі фізичний розвиток: антропометричні виміри – зріст, вага); рухові порушення за класифікацією GMFCS, оцінка нутритивного статусу.

З метою оптимізації корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19 шляхом визначення дотації вітаміну D3: 1) призначали вітамін D₃ дітям I групи у дозах 2000 – 4000 МО; 2) через 6 місяців повторювали дослідження 25(OH)D крові; 3) залежно від форми препарату стратифікували дозу як < 2000 МО та ≥ 2000 МО; 4) проводили аналіз незалежного від віку та форми препарату, часу показника - швидкості підйому (Rate of Rise) концентрації 25(OH)D за певний період часу у дітей з паралітичними синдромами враховуючи початковий, кінцевий рівень (стан дефіциту та/або

недостатності) та дози препарату вітаміну D₃, які були передбачені виробником тієї чи іншої форми препарату), тобто визначали емпіричні траєкторії його збільшення саме у цієї групи пацієнтів, з можливими індивідуальними підходами щодо корекції в подальшому за формулою 2.2:

Швидкість підйому = $[25(\text{ОН})\text{D}^1 - 25(\text{ОН})\text{D}^2]/\text{місяці}$, де:

$25(\text{ОН})\text{D}^1$ - показник сироватки крові при першому дослідженні (нг/мл)

$25(\text{ОН})\text{D}^2$ - показник сироватки крові при другому дослідженні (нг/мл)

Аналізуючи епідеміологічний стан визначено, що за крос-секційний період до ВІТ надійшло 393 дитини з тяжкими захворюваннями за різними захворюваннями та станами. Серед них 145 (36,8 %, 95 % ДІ 32 – 42) дітей з COVID-19 та 248 (63,1 % 95 % ДІ 58 – 68) з іншими захворюваннями та станами. Відсоток дітей із COVID-19, асоційованим із MIS-C, у ВІТ становив 11,0 % (ВР=2,5, 95% ДІ 1,2 – 5,5). Упродовж крос-секційного дослідження під час пандемії хвороби COVID-19 в Харківській області 16 дітей мали тяжкий та критичний перебіг хвороби. Загальний рівень смертності від COVID-19 у ВІТ у цьому перехресному дослідженні становив 2,8 % (ВР=0,97, 95% ДІ 3 – 3,3). Серед 4 померлих 2 (50 %) дитини мали металюну недостатність та синдром Дауна. Гіповітаміноз D зареєстровано у 4 (25,0 %) дітей.

З'ясовні супутні захворювання були поширеними в цій педіатричній когорті – 10 (62,5 %, 95 % ДІ 39 – 87) і діти, які мали одне або більше супутніх захворювань: розумова відсталість 5/10, епілепсія (синдром Драве, синдром Отахари) 3/10, важке ожиріння 3 /10, вроджені вади розвитку головного мозку 1/10, дитячий церебральний параліч 2/10, ВВС 2/10, анемія 2/10, БЛД 1/10, адренолейкодистрофія 1/10, синдром Дауна 1/10 , алергічна реакція 1/10, а також супутні інфекції, такі як гострий герпетичний енцефаліт 1/10, сальмонельоз 1/10, хронічний гепатит В 2/10.

Продемонстровано, що у дітей з неврологічними порушеннями та паралітичними синдромами, які знаходилися під спостереженням упродовж кросс-секційного періоду дослідження, найчастіше діагностовано дитячий церебральний параліч (44,1 %, $p=0,0001$) та вроджені вади ЦНС (29,8 %, $p=0,0001$). А серед паралітичних синдромів переважав спастичний тетрапарез (60,0 %, $p=0,0142$). У дітей з паралітичними синдромами збільшена частота тяжких порушень моторної функції IV - V рівня за GMFCS (80,5 %, $p=0,0001$). У дітей з паралітичними синдромами передчасне народження < 32 тижнів зустрічається у 5,5 разів більше ніж у дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів, судомний синдром у 7,9 рази більше, порушення зору у 2,8 разів, затримка фізичного розвитку у 1,8 разів, тяжка БЕН у 1,7 рази.

Лабораторним методом дослідження визначено, що у дітей з паралітичними синдромами удвічі частіше спостерігається дефіцит 25(OH)D сироватки крові у порівнянні із частотою у здорових дітей: ВШ = 2.0 (95 % ДІ: 1,05 – 4,11, $p = 0,0352$). Дефіцит та недостатність вітаміну D у дітей з паралітичними синдромами достовірно асоційований із віком (стажем паралітичного синдрому): зменшення медіани 25(OH)D сироватки крові з 17,2 нг/мл у віковий інтервал 4-7 років до 10,9 нг/мл у віковий інтервал 11-18 років, та асоційований із БЕН помірного та тяжкого ступеня: 25(OH)D сироватки крові 13,3 нг/мл. Втім, не визначено різниці 25(OH)D сироватки крові у дітей з паралітичними синдромами залежно від статі, рівня GMFCS, проти судомної терапії. У 73% дітей з паралітичними синдромами до початку дотації вітаміну D₃ спостерігається дефіцит 25(OH)D, у 17 % - недостатність, після дотації вітаміну D₃, дефіцит спостерігається у 11 %, недостатність у 28 %.

При подальшому спостереженні за цією групою дітей визначено, що щоденне призначення вітаміну D₃ у дозі не менше 2000 МО упродовж 6 місяців дозволяє досягти рівня 25(OH)D 30 нг/мл (з 17,4 нг/мл до 34,2 нг/мл). Середня швидкість підйому концентрації 25(OH)D у нг/мл за 1

місяць складає у дітей 1-18 років з паралітичними синдромами 1,6 нг/мл/міс, якщо діти отримують дозу вітаміну D₃ менше за 2000 МО, якщо діти отримують дозу 2000 МО або більше - 3,6 нг/мл/міс. Тому, доведені дані, є передумовою для рекомендацій. Адже, діти з паралітичними синдромами мають підлягати скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D сироватки крові щонайменше один раз на рік до 7 років життя, старше 7 років – щонайменше двічі на рік. Діти з паралітичними синдромами та БЕН мають підлягати моніторингу 25(OH)D сироватки крові.

Запропоновано на патофізіологічному підґрунті доповнення до сучасних рекомендацій із дотації вітаміну D₃ дітям з паралітичними синдромами та його дефіцитом є щоденна доза понад 2000 МО не менше 6 місяців.

Анкетуванням та визначенням певних факторів ризику зміни життя під час пандемії COVID-19 встановлено, що факторами ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами є відсутність змоги гуляти щодня на свіжому повітрі (ВШ=14,5) та прогулянки на вулиці менше години на день (ВШ=43,7), неспроможність до самостійних рухів (ВШ=43,7), фактором ризику гіповітамінозу D у діти з паралітичними синдромами на відміну від дітей з неврологічними порушеннями без паралітичних синдромів є відсутність самостійного годування (BP= 4,3) та прийом ліків (BP=2,3).

Доведено, що пандемія COVID-19 змінила спосіб життя дітей з паралітичними синдромами: зменшення доступності до реабілітаційних закладів під час локдауну (BP=4,1), зменшення прогулянок на вулиці (BP =1,8), відсутність можливості отримати інсоляцію на морі під час пандемії COVID-19 (ВШ=3,9).

Нами розроблено рекомендації для оптимізації діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19. Для запобігання розвитку гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19. Рекомендовано запровадити багаторівневу систему надання допомоги дітям з паралітичними синдромами.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання сучасної педіатрії - удосконалення оптимізації діагностики та корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії хвороби COVID-19 шляхом визначення 25(OH)D в сироватці крові до та після вживання вітаміну D₃.
2. Упродовж крос-секційного дослідження під час пандемії COVID-19 в Харківській області 16 дітей мали тяжкий та критичний перебіг COVID-19 (8 дітей з гострою респіраторною недостатністю та 8 дітей з MIS-C), летальністю 2,8 % (BP=0,97) та дефіцитом і недостатністю вітаміну D у 4 дітей (25,0%).
3. Рівень 25(OH)D у когорті дітей з паралітичними синдромами склав 14,8 нг/мл. У 73 % дітей з паралітичними синдромами до початку дотації вітаміну D₃ спостерігається дефіцит, що удвічі частіше ніж у здорових дітей (ВШ=2,0), у 17 % - недостатність, після дотації вітаміну D₃ дефіцит спостерігається у 11 %, недостатність у 28 %. Тяжкий дефіцит зареєстрований у 25,6 % дітей з паралітичними синдромами.
4. Асоційованими з гіповітамінозом D станами у дітей з паралітичними синдромами є вік понад 7 років, білково-енергетична недостатність помірного та важкого ступеня, відсутність достатнього рівня інсоляції за рахунок зміни способу життя під час пандемії COVID-19.
5. Рекомендовано для оптимізації діагностики гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами визначення факторів його ризику, скринінг та моніторинг 25 (OH)D; визначення показника швидкості підйому 25 (OH)D сироватки крові; вивчення способу життя родин з ретельним опитуванням часу прогулянок та перебування на сонці, можливості самостійних рухів та самостійного годування, санаторне-курортного лікування або відпочинку

на морі (< 50 ° широти), доступність до реабілітаційних заходів, особливості харчування та наявність дотації вітаміну D₃.

6. Оптимальними патогенетично обґрунтованими шляхами корекції гіповітамінозу D та доповненням до сучасних рекомендацій із дотації вітаміну D₃ у дітей з паралітичними синдромами є щоденне призначення вітаміну D₃ у дозі не менше 2000 МО упродовж 6 місяців з повторним визначенням та моніторингом 25(OH)D сироватки крові; корекція білково-енергетичної недостатності; роз'яснювальна робота з батьками щодо модифікації способу життя під час пандемії COVID-19 із залученням фізичного терапевта та соціальних служб з подальшими рандомізованими клінічними випробуваннями.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ризик розвитку гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами збільшується після 7-річного віку та при наявності білково-енергетичної недостатності помірного та важкого ступеня. До ретельного збору анамнезу у дітей з паралітичними синдромами варто включати опитування щодо часу прогулянок та перебування на сонці, можливості самостійних рухів та самостійного годування, санаторне-курортне лікування або відпочинок на морі ($< 50^\circ$ широти), доступність до реабілітаційних заходів, особливості харчування та наявність дотації вітаміну D₃ або «Анкета для визначення факторів ризику розвитку гіповітамінозу D».
2. Скринінгу 25 (ОН)D сироватки крові підлягають діти з паралітичними синдромами щонайменше один раз на рік у віці 4 - 7 років, та щонайменше двічі на рік у віці понад 7 років.
3. При дотації вітаміну D₃ у дітей з паралітичними синдромами різних виробників та різних доз (залежно від віку, фінансової спроможності родини, можливостей жування та ковтання, БЕН) для досягнення ефективного насичення організму використовувати формулу швидкості підйому 25(ОН)D сироватки крові:
 Швидкість підйому = $[25(ОН)D^1 - 25(ОН)D^2]/\text{час}$, де:
 25(ОН)D¹ - показник сироватки крові при першому дослідженні (нг/мл);
 25(ОН)D² - показник сироватки крові при другому дослідженні (нг/мл); час – місяці
 При дотації вітаміну D₃ брати до уваги показник швидкості підйому 25(ОН)D сироватки крові: якщо діти отримують дозу вітаміну D₃ менше за 2000 МО він складає 1,6 нг/мл/міс, якщо діти отримують дозу вітаміну D₃ понад 2000 МО - 3,6 нг/мл/міс.
4. Проводити корекцію білково-енергетичної недостатності на ранніх стадіях її діагностики, залучати фізичного терапевта для підвищення рівня самостійних рухів, а у разі карантинних заходів та недоступністю до

реабілітаційних закладів, проводити реабілітаційну терапію дітям з паралітичними синдромами безперервно дистанційно з заохочуванням батьків бути активними учасниками.

5. Залучати соціальні служби у разі відсутності можливості надати дитини прогулянки, або спеціального обладнання, у разі фінансової неспроможності щодо моніторингу 25(OH)D сироватки крові та придбання вітамінних добавок, транзиту до реабілітаційних закладів, розвивати для дітей з паралітичними синдромами спеціальні рекреаційні зони для прогулянок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):1404-10. doi: 10.1542/peds.2008-2041.
2. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
3. Fu Y, Hu Y, Qin Z, Zhao Y, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D status with bone mineral density in 0 - 7-year-old children. *Oncotarget*. 2016 Dec 6;7(49):80811-80819. doi: 10.18632/oncotarget.13097.
4. Gudmundsdottir SL, Hrafnkelsson H, Sigurdsson EL, Johannsson E. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in 16-year-old Icelandic adolescent and its association with bone mineral density. *Public Health Nutr*. 2020 Jun;23(8):1329-1333. doi: 10.1017/S1368980019004142.
5. Matías-Guío J, Oreja-Guevara C, Matias-Guiu JA, Gomez-Pinedo U. Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018 Apr;33(3):177-186. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.05.001.
6. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep*. 2019 Sep 10;19(10):101. doi: 10.1007/s11892-019-1201-y.
7. Korkmaz FN, Ozen G, Unal AU, Odabasi A, Can M, Asıcıoğlu E, Tuglular S, Direskeneli H. Vitamin D levels in patients with small and medium vessel vasculitis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022 Mar;18(3):141-146. doi: 10.1016/j.reumae.2020.11.004.
8. Vernia F, Valvano M, Longo S, Cesaro N, Viscido A, Latella G. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 2022 Jan 9;14(2):269. doi: 10.3390/nu14020269.
9. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*.

2021 May;40(5):2946-2957. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025. Epub 2020 Dec 29.

10. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, et al VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
11. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018 Apr 16;50(4):1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
12. Radulović Ž, Zupan ZP, Tomazini A, Varda NM. Vitamin D in pediatric patients with obesity and arterial hypertension. *Sci Rep*. 2021 Oct 1;11(1):19591. doi: 10.1038/s41598-021-98993-8.
13. Gao YX, Zhang J, Man Q, Li Y, Jia S. The association between vitamin D levels and metabolic syndrome components among metropolitan adolescent population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Nov 9;35(1):55-63. doi: 10.1515/jpem-2021-0581.
14. Libuda L, Timmesfeld N, Antel J, Hirtz R, et al. Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2020 Dec;59(8):3415-3424. doi: 10.1007/s00394-020-02176-6.
15. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019 Jan;23(2):1-44. doi: 10.3310/hta23020.
16. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021 Nov 3;11(11):1624. doi: 10.3390/biom11111624.
17. Brett NR, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Goruk S, Field CJ, Weiler HA. Vitamin D Status and Immune Health Outcomes in a Cross-Sectional Study and a Randomized Trial of Healthy Young Children. *Nutrients*. 2018 May 27;10(6):680. doi: 10.3390/nu10060680.

- 18.Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202. doi: 10.3390/v13020202.
- 19.Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2022 Feb 7;37(5):e35. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e35.
- 20.Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020 Sep 18;16(9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874. Erratum in: *PLoS Pathog*. 2022 Nov 21;18(11):e1010985.
- 21.Iain McKinnon, Thomas Lewis, Naomi Mehta, et al. Vitamin D in patients with intellectual and developmental disability in secure in-patient services in the North of England, UK *BJPsych Bull*. 2018 Feb; 42(1): 24–29. doi: 10.1192/bjb.2017.8
- 22.Gáll Z, Székely O. Role of Vitamin D in Cognitive Dysfunction: New Molecular Concepts and Discrepancies between Animal and Human Findings. *Nutrients*. 2021 Oct 20;13(11):3672. doi: 10.3390/nu13113672.
- 23.Wimalawansa SJ. Vitamin D Adequacy and Improvements of Comorbidities in Persons with Intellectual Developmental Disabilities. *J Child Dev Disord*. 2016, 2: 3.doi: 10.4172/2472-1786.100030
- 24.Menshawey E, Menshawey R, Nabeh OA. Shedding light on vitamin D: the shared mechanistic and pathophysiological role between hypovitaminosis D and COVID-19 risk factors and complications. *Inflammopharmacology*. 2021 Aug;29(4):1017-1031. doi: 10.1007/s10787-021-00835-6. Epub 2021 Jun 29.
- 25.Alenazi KA. Vitamin D deficiency in children with cerebral palsy: A narrative review of epidemiology, contributing factors, clinical consequences and interventions. *Saudi J Biol Sci*. 2022 Apr;29(4):2007-2013. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.12.026.
- 26.Ozono K. [Diagnostic criteria for vitamin D-deficient rickets and hypocalcemia-]. *Clin Calcium*. 2016 Feb;26(2):215-22.

27. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.
28. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jun;62(6): 929.e1-9. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.028.
29. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(9):1193-205. doi: 10.1080/10408398.2012.688897.
30. Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019 Jan-Feb;39(1):18-28. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.07.004.
31. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell.* 1999 Feb 19;96(4):507-15. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80655-8.
32. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS, Verroust PJ, Aminoff M, de la Chapelle A, Moestrup SK, Ray R, Gliemann J, Willnow TE, Christensen EI. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Nov 20;98(24):13895-900. doi: 10.1073/pnas.241516998.
33. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH) D₃ complex. *Nephrology (Carlton).* 2006 Dec;11(6):510-5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00704.x.
34. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):561-601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
35. Latic N, Erben RG. Interaction of Vitamin D with Peptide Hormones with Emphasis on Parathyroid Hormone, FGF23, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Nutrients.* 2022 Dec 6;14(23):5186. doi: 10.3390/nu14235186.

36. Cole CR, Grant FK, Tangpricha V, Swaby-Ellis ED, Smith JL, Jacques A, Chen H, Schleicher RL, Ziegler TR. 25-hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics*. 2010 Apr;125(4):633-9. doi: 10.1542/peds.2009-1928.
37. Razzaghy-Azar M, Shakiba M. Assessment of vitamin D status in healthy children and adolescents living in Tehran and its relation to iPTH, gender, weight and height. *Ann Hum Biol*. 2010 Sep-Oct;37(5):692-701. doi: 10.3109/03014460903527348.
38. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Sep 1;16(9):740-7. doi: 10.1016/j.jamda.2015.05.021.
39. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010).
40. Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, Armstrong BK. Personal sun exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *Photochem Photobiol*. 2013 Jan-Feb;89(1):208-14. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01201.x.
41. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
42. Ganmaa D, Bromage S, Khudyakov P, Erdenenbaatar S, Delgererekh B, Martineau AR. Influence of Vitamin D Supplementation on Growth, Body Composition, and Pubertal Development Among School-aged Children in an Area With a High Prevalence of Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical

- Trial. JAMA Pediatr. 2023 Jan 1;177(1):32-41. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.4581.
43. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, Wuister JD. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006 Aug;84(2):350-3; quiz 468-9. doi: 10.1093/ajcn/84.1.350.
 44. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005 May-Jun;34(3):367-72. doi: 10.1177/0884217505276157.
 45. Bowman SA. Beverage choices of young females: changes and impact on nutrient intakes. *J Am Diet Assoc*. 2002 Sep;102(9):1234-9. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90273-7.
 46. Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jan;83(1):75-81. doi: 10.1093/ajcn/83.1.75.
 47. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Jun;64(6):1165-8. doi: 10.1210/jcem-64-6-1165.
 48. Shulhai A, Pavlyshyn H, Shulhai O. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine March 2019 *Archives of the Balkan Medical Union* 54(1):57-63 DOI:10.31688/ABMU.2019.54.1.08
 49. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health*. 2011 May;48(5):448-52. doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.01.011.
 50. Vijayakumar M, Bk A, George B, Bhatia V. Vitamin D Status in Children on Anticonvulsant Therapy. *Indian J Pediatr*. 2022 Jun;89(6):541-545. doi: 10.1007/s12098-021-03853-y.
 51. Sudfeld CR, Mugusi F, Muhhi A, Aboud S, Nagu TJ, Ulenga N, Hong B, Wang M, Fawzi WW. Efficacy of vitamin D₃ supplementation for the prevention of pulmonary tuberculosis and mortality in HIV: a randomised, double-blind,

- placebo-controlled trial. *Lancet HIV*. 2020 Jul;7(7):e463-e471. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30108-9.
52. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019 May;110(4):262-272. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006.
53. Lehmann B, Rudolph T, Pietzsch J, Meurer M. Conversion of vitamin D3 to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in human skin equivalents. *Exp Dermatol*. 2000 Apr;9(2):97-103. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002097.x.
54. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int* 2005; 16:56.
55. Thacher TD, Levine MA. CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016.
56. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-205. doi: 10.1080/10408398.2012.688897.
57. Pettifor JM. Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. In: *Primer on the Metabolic and Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*, 6th ed, Favus MJ (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC 2006. p.399.
58. Hunter L, Ferguson R, McDevitt H. Vitamin D deficiency cardiomyopathy in Scotland: a retrospective review of the last decade. *Arch Dis Child* 2020; 105:853.
59. Hunter L, Ferguson R, McDevitt H. Vitamin D deficiency cardiomyopathy in Scotland: a retrospective review of the last decade. *Arch Dis Child*. 2020 Sep;105(9):853-856. doi: 10.1136/archdischild-2019-317794.
60. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi:

- 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908.
61. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009 Feb;19(2):73-8. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
62. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
63. Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW, DeBelle G, Shaw NJ. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child.* 2006 Jul;91(7):606-7. doi: 10.1136/adc.2006.095075. Epub 2006 Apr 4.
64. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003 Apr;22(2):142-6. doi: 10.1080/07315724.2003.10719287.
65. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, L'Huillier AG. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics.* 2020 Aug;146(2):e20201576. doi: 10.1542/peds.2020-1576.
66. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
67. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, Majumder AA, Nasim T. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Dec;18(12):1201-1211. doi: 10.1080/14787210.2020.1797487.
68. Greenan-Barrett J, Ciurtin C. COVID-19 in Immunocompromised Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Oct 1;41(10):e424-e427. doi: 10.1097/INF.0000000000003605.
69. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute

Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021 Feb 1;175(2):176-184. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5052.

70. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, Madhi F, Foucaud E, et al. Systematic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening at Hospital Admission in Children: A French Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 15;72(12):2215-2217. doi: 10.1093/cid/ciaa1044.
71. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2606-13. doi: 10.1210/jc.2012-1238.
72. Brunvoll S H, Nygaard A B, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istre M S, et al. Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2022; 378 :e071245 doi:10.1136/bmj-2022-071245.
73. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients.* 2020 Oct 31;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361.
74. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020 Oct;13(10):1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
75. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
76. Martín Giménez VM, Inserra F, Ferder L, García J, Manucha W. Vitamin D deficiency in African Americans is associated with a high risk of severe disease and mortality by SARS-CoV-2. *J Hum Hypertens.* 2021 Apr;35(4):378-380. doi: 10.1038/s41371-020-00398-z.

77. Waheed S, Siddiqui E. Vitamin D in COVID-19 Pneumonia: High Yield with Low Risk. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020 Oct;30(10):180. doi: 10.29271/jcpsp.2020.suppl2.S180.
78. Haq A, Razzaque MS. Viral infections and Vitamin D: Relevance to COVID-19 pandemic. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022 Jul; 221:106119. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106119.
79. Siuka D, Pfeifer M, Pinter B. Vitamin D Supplementation During the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug;95(8):1804-1805. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.036.
80. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, Lau E, Cao H. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med*. 2020 Aug 26;18(1):322. doi: 10.1186/s12967-020-02488-5.
81. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol*. 2020 Dec;55(12):3595-3601. doi: 10.1002/ppul.25106.
82. Edward PR, Lorenzo-Redondo R, Reyna ME, Simons LM, et al. Severity of Illness Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Variants of Concern in Children: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022 Oct 25;11(10):440-447. doi: 10.1093/jpids/piac068.
83. Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, Lee GM, Pajor NM, Rao S, Thacker D, Bailey LC. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics*. 2022 Apr 1;149(4):e2021055765. doi: 10.1542/peds.2021-055765.
84. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, Parot-Schinkel E; COVIT-TRIAL study group. COVID-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Dec 28;21(1):1031. doi: 10.1186/s13063-020-04928-5.

85. Chakhtoura M, Napoli N, El Hajj Fuleihan G. Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2020 Aug; 109:154276. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154276.
86. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, Ceriani F, Garcia-Velasquez E, Contreras-Briceño J, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? *Nutrients*. 2022 Apr 13;14(8):1625. doi: 10.3390/nu14081625.
87. Wise J. Covid-19: Evidence is lacking to support vitamin D's role in treatment and prevention. *BMJ*. 2020 Dec 17;371:m4912. doi: 10.1136/bmj.m4912.
88. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct; 203:105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751.
89. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1053-1060. doi: 10.1001/jama.2020.26848.
90. Gibbons JB, Norton EC, McCullough JS, et al. Association between vitamin D supplementation and COVID-19 infection and mortality. *Sci Rep*. 2022 Nov 12;12(1):19397. doi: 10.1038/s41598-022-24053-4.
91. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014 Apr 1;348: g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903.
92. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 10;(1):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.

93. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 20;162(2):109-22. doi: 10.7326/M14-1659.
94. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One.* 2017 Feb 16;12(2):e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791.
95. Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: Mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *BMJ.* 2014 Nov 18;349:g6330. doi: 10.1136/bmj.g6330..
96. Sutherland JP, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank. A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med.* 2022 Nov;175(11):1552-1559. doi: 10.7326/M21-3324.
97. Androustos O, Perperidi M, Georgiou C, Chouliaras G. Lifestyle Changes and Determinants of Children's and Adolescents' Body Weight Increase during the First COVID-19 Lockdown in Greece: The COV-EAT Study. *Nutrients.* 2021 Mar 13;13(3):930. doi: 10.3390/nu13030930.
98. Deschasaux-Tanguy M, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi FS, Allès B, et al. Diet and physical activity during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown (March-May 2020): results from the French NutriNet-Santé cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2021 Apr 6;113(4):924-938. doi: 10.1093/ajcn/nqaa336.
99. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Aug;28(8):1382-1385. doi: 10.1002/oby.22861.
100. Okuyama J, Seto S, Fukuda Y, Funakoshi S, et al. 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.

101. Saxena R, Gupta V, Rakheja V, Dhiman R, Bhardawaj A, Vashist P. Lifestyle modification in school-going children before and after COVID-19 lockdown. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Dec;69(12):3623-3629. doi: 10.4103/ijo.IJO_2096_21.
102. Kumar A, Samuel AJ. How Did the Lockdown Imposed Due to COVID-19 Affect Patients with Cerebral Palsy? *Pediatr Phys Ther.* 2022 Jul 1;34(3):286-287. doi: 10.1097/PEP.0000000000000934.
103. Cacioppo M, Bouvier S, Bailly R, Houx L, Lempereur M, et al ECHO Group. Emerging health challenges for children with physical disabilities and their parents during the COVID-19 pandemic: The ECHO French survey. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021 May;64(3):101429. doi: 10.1016/j.rehab.2020.08.001.
104. Grumi S, Provenzi L, Gardani A, Aramini V, et al. Engaging with Families through On-line Rehabilitation for Children during the Emergency (EnFORCE) Group. Rehabilitation services lockdown during the COVID-19 emergency: the mental health response of caregivers of children with neurodevelopmental disabilities. *Disabil Rehabil.* 2021 Jan;43(1):27-32. doi: 10.1080/09638288.2020.1842520.
105. Summers J, Baribeau D, Mockford M, Goldhopf L, et al. Supporting Children with Neurodevelopmental Disorders During the COVID-19 Pandemic. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021 Jan;60(1):2-6. doi: 10.1016/j.jaac.2020.09.011. Epub 2020 Sep 27.
106. Shorey S, Lau LST, Tan JX, Ng ED, Aishworiya R. Families with Children with Neurodevelopmental Disorders During COVID-19: A Scoping Review. *J Pediatr Psychol.* 2021 Jun 3;46(5):514-525. doi: 10.1093/jpepsy/jsab029.
107. De Giacomo A, Pedaci C, Palmieri R, Simone M, Costabile A, Craig F. Psychological impact of the SARS-CoV-2 pandemic in children with neurodevelopmental disorders and their families: evaluation before and during covid-19 outbreak among an Italian sample. *Riv Psichiatri.* 2021 Jul-Aug;56(4):205-210. doi: 10.1708/3654.36348.

108. Paker N, Yavuz Mollavelioglu T, Bugdaycı D, Ones K, Bardak AN, Karacan I, Yıkıcı I, Kesiktas FN. Vitamin D levels in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2022 Aug 23. doi: 10.3233/PRM-190622.
109. Le Roy C, Barja S, Sepúlveda C, Guzmán ML, Olivarez M, Figueroa MJ, Alvarez M. Vitamin D and iron deficiencies in children and adolescents with cerebral palsy. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Mar;36(2):112-118. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.11.005.
110. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Доступно <https://e-mis.com.ua/mkx-10>
111. Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy. Available from:
<https://depts.washington.edu/dbpeds/Screening%20Tools/GMFCS-ER.pdf>
112. WHO Anthro Software. Available from:
<https://www.who.int/childgrowth/software/en/>
113. L Samson-Fang and KL Bell. Assessment of growth and nutrition in children with cerebral palsy. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2013;67:5-8.
114. Tika Ermawati, Eddy Fadlyana, Dwi Prasetyo. Estimation Body Height according to Tibia Length in Children with Cerebral Palsy Aged 6-12 Years in Bandung, Indonesia *American Journal of Clinical Medicine Research*, 2019,7(2):48-52 doi:10.12691/ajcmr-7-2-3
115. Gomez F, galvan RR, cravioto J, frenk S. Malnutrition in infancy and childhood, with special reference to kwashiorkor. *Adv Pediatr*. 1955;7:131–169
116. World Health Organization. COVID-19 clinical management. Living guidance. January 25, 2021. Available at:
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
117. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online* 2020; 22: 19.
118. Liu XF, Xu XK, Wu Y. Mobility, exposure, and epidemiological timelines of COVID-19 infections in China outside Hubei province. *Sci Data* 2021; 8: 54.

119. Наказ МОЗ України від 08.09.2021 № 1907 "Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»"
Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-08092021--1907-pro-zatverdzhennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>
120. Електронна інтегрована система спостереження за захворюваннями.
Available from: <https://openwho.org/courses/eidss-ukraine>
121. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
122. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S *Pediatrics*. 2020;145(6) Epub 2020 Mar 16.
123. Munro APS, Faust SN. Addendum to: Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child* 2021; 106:e9.
124. Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, et al. COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State-March 2020. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1953.
125. Neha A Patel. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature *Am J Otolaryngol* . Sep-Oct 2020;41(5):102573. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102573.
126. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA* 2020; 324:294.
127. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395:1771.
128. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol

for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med* 2021; 22:e178.

129. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324:259.
130. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood* 2021; 138:190.
131. A case series of children and young people admitted to a tertiary care hospital in Germany with COVID-19 Jonathan Remppis, Tina Ganzenmueller, Malte Kohns Vasconcelos, Oliver Heinzl, Rupert Handgretinger, Hanna Renk *BMC Infectious Diseases* volume 21, Article number: 133 (2021)
132. Lyudmyla Kompaniyets; Nickolas T. Agathis, Jennifer M. Nelson, et al Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2111182. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11182
133. Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et al. (2021) The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS ONE* 16(1): e0246326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246326>
134. Xiaojian Cui , Zhihu Zhao , Tongqiang Zhang . 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.
135. Xuefeng Ma, Shousheng Liu , Lizhen Chen, Likun Zhuang , et al. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis and systematic review 2021 Jan;93(1):234-240. doi: 10.1002/jmv.26208.
136. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr* 2020; 227:45.

137. Evanthia Perikleous, Aggelos Tsalkidis, Andrew Bush, Emmanouil Paraskakis. Coronavirus global pandemic: An overview of current findings among pediatric patients 2020 Dec;55(12):3252-3267 doi: 10.1002/ppul.25087.
138. Che Zhang, Jiaowei Gu, Quanjing Chen at al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series. 2020 Jun 16;17(6):e1003130. doi: 10.1371/journal.pmed.1003130.
139. Muhammet Furkan Korkmaz, Esra Türe, Bayram Ali Dorum at al. The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: an Observational Cohort Study. Affiliations expand DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e236
140. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, et al. Systematic SARS-CoV-2 screening at hospital admission in children: a French prospective multicenter study. Clin Infect Dis. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32710743>.
141. Merle M Böhmer, Udo Buchholz, Victor M Corman, at al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. Lancet Infect Dis 2020 Aug;20(8):920-928. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30314-5.
142. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. Eur J Pediatr. 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5.
143. Webb NE, Osburn TS. Characteristics of Hospitalized Children Positive for SARS-CoV-2: Experience of a Large Center. Hosp Pediatr. 2021 Aug;11(8):e133-e141. doi: 10.1542/hpeds.2021-005919.
144. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. Am J Otolaryngol. 2020 Sep-Oct;41(5):102573. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102573.
145. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

146. Centers for Disease Control and Prevention
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlying-evidence-table.html>
147. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020 Sep 1;174(9):868-873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
148. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Aug;65(2):242-264. doi: 10.1097/MPG.0000000000001646.
149. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition [published erratum appears in *Pediatrics* 2009;123:197]. *Pediatrics* 2008;122:1142–52.
150. Perera N, Sampaio H, Woodhead H, Farrar M. Fracture in Duchenne Muscular Dystrophy: Natural History and Vitamin D Deficiency. *J Child Neurol.* 2016 Aug;31(9):1181-7. doi: 10.1177/0883073816650034. Epub 2016 May 24. PMID: 27221372.
151. Pérez-Porra S, Granda E, Benito H, Roland D, Gomez B, Velasco R. Prevalence of invasive bacterial infection in febrile infants ≤ 90 days with a COVID-19 positive test: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2024 Jan 22;emermed-2023-213483. doi: 10.1136/emermed-2023-213483.

Додаток А

Директор КНП «Сумська міська
дитяча лікарня Святої Зінаїди» СМР
В.О. Бугаєнко



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Метод визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами»

1. Автори пропозиції для впровадження: аспірант кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Михайлова О.В., д. мед. н., професор кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Ріга О.О., к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Уриваєва М.К.
2. Заклад, у якому впроваджено пропозицію: КНП «Сумська міська дитяча лікарня Святої Зінаїди» СМР
3. Джерело впровадження: стаття в журналі «Анкетне дослідження факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19: одноцентрове крос-секційне дослідження». Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023. № 1, стор. 161-167. Стаття доступна за посиланням: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/13731>
4. Термін впровадження: 01.01.2023 р. по 15.10.2023 р.
5. Кількість хворих, у яких використано пропозицію – 35 сімей.
6. Ефективність впровадження: покращення діагностики та визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами.

Відповідальний за впровадження: в.о. заступника директора з медичної частини
Спічакова Н.М.

Спіч

15.10.2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор навчально-наукового медичного
інституту Сумського державного університету
професор _____ А.М. Лобода
"____" _____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб корекції гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами, які вживають різні дози вітаміну D різних виробників.
2. **Установа, розробник, автор:** кафедра педіатрії № 1 та неонатології, Харківський національний медичний університет, 61022 м. Харків, пр-к. Науки, 4, Михайлова О.В., Ріга О.О.
3. **Джерело інформації:** стаття Ріга О.О., Михайлова О. В. ТРАЕКТОРІЇ 25(ОН)D КРОВІ У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ВЖИВАННІ ВІТАМІНУ D РІЗНИХ ВИРОБНИКІВ ТА У РІЗНИХ ДОЗАХ. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 13, 2(48) (Сер 2023), 29–33. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.4>.
Стаття доступна за посиланням: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/285253>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.
5. **Форма впровадження:** Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: Захворювання органів дихання, захворювання ШКТ, стан імунної відповіді, мікроекологія ротової порожнини та кишечника у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, асоційовані з хронічним тонзилітом.
6. **Термін впровадження:** з 1 вересня 2023 р. по 29 грудня 2023 р.
7. **Зауваження, пропозиції:** Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних та семінарських занять зі студентами 5 курсу предмет «Педіатрія» та лікарями-інтернами з фаху «Педіатрія» сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань надання медичної допомоги дітям.
8. **Відповідальні за впровадження:** д.мед.н., проф. Сміян О.І.
Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії навчально-наукового медичного інституту СумДУ
протокол №2 від «12» вересня 2023 р.

Завідувач кафедри педіатрії навчально-наукового медичного інституту СумДУ

д.мед.н., професор

О.І. Сміян

"15" _____ 2023 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

в.о.директора Дрозкіна В.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Метод визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами»

1. Автори пропозиції для впровадження: аспірант кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Михайлова О.В., д. мед. н., професор кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Ріга О.О., к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Уриваєва М.К.
2. Заклад, у якому впроваджено пропозицію: комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Регіональний клінічний центр медичної реабілітації та паліативної допомоги дітям «Гіппократ»»
3. Джерело впровадження: стаття в журналі «Анкетне дослідження факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19: одноцентрове крос-секційне дослідження». Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023. № 1, стор 161-167. Стаття доступна за посиланням: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/13731>
4. Термін впровадження: 01.01.2023 по 01.10.2022
5. Кількість хворих, у яких використано пропозицію – 30 сімей.
6. Ефективність впровадження: покращення діагностики та визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами у 83 %.

Відповідальний за впровадження: Туренко В.М.

Тур

1.10.2023



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Метод визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами»

1. Автори пропозиції для впровадження: аспірант кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Михайлова О.В., д. мед. н., професор кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Ріга О.О., к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Уривасва М.К.
2. Заклад, у якому впроваджено пропозицію: комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча поліклініка №2» Харківської міської ради
3. Джерело впровадження: стаття в журналі «Анкетне дослідження факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19: одноцентрове крос-секційне дослідження». Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023. № 1, стор 161-167. Стаття доступна за посиланням: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/13731>
4. Термін впровадження: 01.06.2022 по 01.06.2023
5. Кількість хворих, у яких використано пропозицію – 26 сімей.
6. Ефективність впровадження: покращення діагностики та визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами у 80%.

Відповідальний за впровадження: Уривасва М.К.

Уривасва

1 червня 2023



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Метод визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами»

1. Автори пропозиції для впровадження: аспірант кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Михайлова О.В., д. мед. н., професор кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Ріга О.О., к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ Уривасва М.К.
2. Заклад, у якому впроваджено пропозицію: комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча поліклініка №2» Харківської міської ради
3. Джерело впровадження: стаття в журналі «Анкетне дослідження факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами під час пандемії COVID-19: одноцентрове крос-секційне дослідження». Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023. № 1, стор 161-167. Стаття доступна за посиланням: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/13731>
4. Термін впровадження: 01.06.2022 по 01.06.2023
5. Кількість хворих, у яких використано пропозицію – 26 сімей.
6. Ефективність впровадження: покращення діагностики та визначення факторів ризику гіповітамінозу D у дітей з паралітичними синдромами у 80%.

Відповідальний за впровадження: Уривасва М.К.

Уривасва

1 червня 2023

Додаток Б

АНКЕТА ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГІПОВІТАМІНОЗУ D

Шановні батьки!

КНП «Міська дитяча поліклініка №2» ХМР та Харківський національний медичний університет проводить поглиблене дослідження стану здоров'я дітей під час пандемії хвороби COVID-19. Наукові дослідження показують ефективність достатнього рівня вітаміну D проти вірусу SARS-CoV-2, а деякі дослідження демонструють тяжкий перебіг хвороби при його недостатності. Карантинні заходи зменшили пересування людей, доступність до відпочинку, фізичної активності. Анкета розроблена задля виявлення «прихованих» факторів можливого гіповітамінозу D у Вашої дитини. В Україні проводиться вперше. Дайте відповідь, будь ласка, так, як Ви самі думаєте. Дякуємо!

П.І.Б. батьків (опікунів) _____

Прізвище та ім'я дитини _____

Дата народження _____ Яка дитина за рахунком в сім'ї? _____ Вік матері _____

Рідні брати і сестри (стать та вік) _____

Зріст дитини _____ (см) вага дитини _____ (кг)

Вага дитини при народженні _____ вік у тижнях вагітності _____

Чи є у дитини якісь захворювання? так ні Якщо так, то який діагноз _____

Як часто у дитини бувають гострі респіраторні захворювання (в т.ч. бронхіти, пневмонії)?

1-2 рази на рік 3-4 рази на рік 5-6 разів на рік 7 та більше

Чи були госпіталізації в поточному році? _____ (к-сть) з приводу чого? _____

Чи отримує дитина санаторно-курортне лікування? _____ Скільки разів на рік? _____

Де _____

Питання	Так	Ні	Важко відповісти
Ранній розвиток дитини			
Чи приймала мама у період вагітності вітамін D?			
Якщо так, то в якій дозі та тривалість курсу _____			
Чи отримала дитина грудне вигодовування понад 6 місяців			
Отримання послуг з боку установ охорони здоров'я.			
Чи приймає дитина зараз вітамін D?			
Чи рекомендував Ваш лікар приймати вітамін D?			
Чи маєте Ви фінансову спроможність купити вітамін D?			
Чи призначали Ви вітамін D самотужки?			
До якого віку приймала Ваша дитина вітамін D до 1 року _____ до 2-х _____ до 3-х _____ більше _____ В якій дозі? _____			
Чи відвідували Ви реабілітаційні заклади з Вашою дитиною?			
Чи зменшилась доступність до реабілітаційних закладів під час пандемії хвороби COVID-19?			
Чи перебувала дитина на санаторно-курортному лікуванні на морі? Рік (роки) _____			

Спосіб життя			
Чи маєте змогу гуляти на свіжому повітрі з дитиною кожен день?			
Чи рухається дитина самостійно?			
Чи потребує дитина спецобладнання?			
Скільки годин на день перебуває дитина на свіжому повітрі? _____			
Скільки годин на день перебувала дитина на свіжому повітрі до запровадження карантинних заходів? _____			
Чи відпочивали Ви з дитиною на морі влітку в поточному році?			
Чи привніс карантин зміни у житті вашої дитини?,			
Чи проводите Ви час з Вашою дитиною на вулиці під час карантину рідше?			
Чи проводите Ви час з Вашою дитиною на вулиці під час карантину довше?			
Чи проводите Ви час з Вашою дитиною на вулиці під час карантину так, як і раніше?			
Харчування та годування			
Чи має Ваша дитина нормальний апетит?			
Чи харчується дитина самостійно?			
Чи харчується дитина за допомогою дорослого?			
Чи має дитина зонд?			
Чи вживає дитина лише рідку їжу?			
Чи є в раціоні дитини морська риба?			
Чи часто дитина вживає фастфуд та напівфабрикати?			
Ваша дитина вегетаріанець, веган, або сирод?			
Чи вживає дитина молочні продукти?			
Чи приймає дитина зараз якісь препарати? Які? _____			
Чи приймає дитина вітаміни? Які? _____			
Чи приймає дитина харчові добавки? Які? _____			
Чи отримує дитина спеціальні суміші для харчування? Які? _____			
Чи достатньо у Вас коштів на харчування?			
Чи перебуває Ваша дитина у стресовому стані?			

Що б Ви хотіли доповнити? Ваші доповнення дуже важливі для нас _____

Дата заповнення _____

Дякуємо Вам! Ви можете задати нам питання !

професор кафедри педіатрії №1 і неонатології
(0662884409)

..... Ріга Олена Олександрівна

лікар-педіатр Михайлова Олександра Валентинівна
(0638762133)

Якщо ви б хотіли прийняти участь у програмі (для цього необхідно буде визначення вітаміну D (25ОН), будь ласка, залиште телефон одного з батьків (опікунів) _____
Ваша дитина отримає безкоштовну консультацію з рекомендаціями, якщо показники потрібно буде корегувати.

ПРОСИМО ВАС ДОДАТИ ОДНОДЕННЕ МЕНЮ ВАШОЇ ДИТИНИ З ВКАЗАННЯМ ГРАМІВ СТРАВ ТА ПРОДУКТІВ ХАРЧУВАННЯ

Перший сніданок:

Назва страви чи продукту	Маса продуктів (приблизно)

Другий сніданок

Назва страви чи продукту	Маса продуктів (приблизно)

Обід

Назва страви чи продукту	Маса продуктів (приблизно)

Підвечірок

Назва страви чи продукту	Маса продуктів (приблизно)

Вечеря

Назва страви чи продукту	Маса продуктів (приблизно)

Підписувач

РІГА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

П.І.Б.

РІГА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

Країна

Україна

РНОКПП

2409101320

Організація (установа)

ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача)

13:58:24 22.02.2024

Сертифікат виданий

АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер

248197DDFAB977E50400000017AE12018D6F4C04

Алгоритм підпису

ДСТУ 4145

Тип підпису

Удосконалений

Тип контейнера

Підпис та дані в окремих файлах (XAdES detached)

Формат підпису

З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та
удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого
електронного підпису

Дата та час: 13:58:24 22.02.2024

Назва файлу з підписом: Дисертація Михайлова О.В. docx.docx.xml Розмір
файлу з підписом: 16.8 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація Михайлова О.В. docx.docx Розмір
файлу без підпису: 1.6 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно.
Цілісність даних підтверджено

Підписувач: РІГА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА П.І.Б.: РІГА ОЛЕНА
ОЛЕКСАНДРІВНА Країна: Україна
РНОКПП: 2409101320

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису
від Надавача): 13:58:24 22.02.2024

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E50400000017AE12018D6F4C04

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в окремих файлах (XAdES detached)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00