

ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГАРАЩЕНКО ТЕТЯНА АНДРІЇВНА

УДК 616.233-002-053.2-039.35-085.356:577.161.2]:616.98:578.834COV-19

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ДІТЕЙ З
РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В ПЕРІОД
ПАНДЕМІЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)**

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Т.А. Гаращенко

Наукові керівники: Уманець Тетяна Рудольфівна, доктор медичних наук, професор

Лівшиць Людмила Аврамівна, доктор біологічних наук, професор

Київ - 2024

АНОТАЦІЯ

Гаращенко Т.А. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у світі займають перше місце серед усіх захворювань і 85,0% цих інфекцій припадає на дитячий вік. У сучасній світовій науковій літературі для визначення повторних респіраторних захворювань користуються поняттям «recurrent respiratory infections» – рецидивні, або рекурентні респіраторні інфекції. До теперішнього часу не має єдиних критеріїв щодо частоти, характеру нозологічних форм, які слід вважати підставами для визначення поняття рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ).

Існуючими дослідженнями встановлено, що діти з рекурентними респіраторними захворюваннями дихальних шляхів (6–8 епізодів гострих респіраторних інфекцій за рік), мають відмінності за станом здоров'я порівняно з дітьми, які епізодично хворіють (ЕХ). В останні роки все більшу увагу серед науковців привертає роль «простого мінімального генетичного дефіциту» специфічного сигнального шляху, пов'язаного з підвищеною чутливістю до збудників респіраторних інфекцій, а також дефіцит нутрієнтів, зокрема вітаміну D, серед дітей з РРЗ, що розглядається як певні фенотипи цієї категорії дітей.

Дивлячись через призму сучасної епідемічної ситуації в світі, залишається відкритим питання - чи діти з рекурентними захворюваннями дихальних шляхів є групою ризику щодо важкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19).

До теперішнього часу залишається не визначеними фактори ризику інфікування, тяжкого перебігу COVID-19 у дітей і, насамперед, серед дітей з РРЗ. Враховуючи існуючий взаємозв'язок між станом забезпеченості вітаміном D та частотою ГРІ у дітей, перспективними у даному аспекті стають дослідження щодо визначення їх ролі в ризику тяжкого перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ, які відкривають можливості персоніфікованого підходу до профілактики.

Наразі світова наукова спільнота вже активно досліджує фактори спадкової схильності до інфікування та тяжкого перебігу захворювання COVID-19. Враховуючи існуючі дослідження щодо взаємозв'язку між поліморфним варіантом rs12979860 гена *IFNL* та перебігом вірусних інфекцій стає перспективним проведення досліджень у даному напрямку серед дітей з РРЗ з метою визначення ролі даного поліморфного варіанту у ризику повторних епізодів ГРІ, інфікуванні та тяжкості перебігу COVID-19 серед даної категорії дітей. Також, в останні роки все більший інтерес викликає ангіотензинперетворюючий фермент (АСЕ), який є ключовим ензимом ренін-ангіотензинової системи (РАС) та поліморфний варіант I/D гена *ACE1*, який відіграє провідну роль у патогенезі респіраторних інфекцій, а також COVID-19.

Дисертаційна робота присвячена вивченню медико-соціальних факторів ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ; особливостей клінічного перебігу РРЗ після перенесеної коронавірусної хвороби, взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном D та частотою повторних епізодів ГРІ, ризиком інфікування та розвитком COVID-19; поліморфного варіанту rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE1* у дітей з РРЗ та визначення їх ролі у розвитку, інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 та перебігу COVID-19 серед даної категорії дітей. Це дозволить встановити групу ризику серед дітей з РРЗ, які більш схильні до інфікування та тяжкого перебігу COVID-19 під час пандемії та розробити диференційовані підходи до лікувально-профілактичних заходів.

Дисертаційна робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і

гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», є фрагментом науково - дослідницької роботи «Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні» (номер державної реєстрації 0120U104508) та «Розробити персоніфікований прогноз перебігу COVID-19 у дітей на підставі маркерів спадкової схильності» (номер державної реєстрації 0123U102780)

Метою роботи є вдосконалення підходів до лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями у період пандемії COVID-19, шляхом розробки персоніфікованого алгоритму їх ведення з урахуванням медико-соціальних факторів ризику, поліморфізмів rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE1*, стану респіраторної системи та забезпеченості вітаміном D.

Завдання дослідження:

1. На підставі ретроспективного аналізу медичної документації та анкетування вивчити медико-соціальні фактори ризику, що сприяли розвитку коронавірусної хвороби у дітей з РРЗ.
2. Визначити роль поліморфних варіантів rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE1* в інфікуванні та перебігу коронавірусної хвороби у дітей з РРЗ.
3. Дослідити взаємозв'язок між частотою рекурентних респіраторних інфекцій та концентрацією 25(OH)D в сироватці крові у дітей залежно від наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби.
4. Вивчити особливості клінічного перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ та оцінити стан респіраторної системи за показниками функції зовнішнього дихання, клітинного складу та експресії імуноцитохімічних маркерів мукозального імунітету CD68+ (макрофагів), CD56+ (NK-клітин) в мазку-відбитку зі слизової носа та індукованого мокротиння у дітей з РРЗ залежно від перенесеного COVID-19.
5. Науково обґрунтувати та розробити алгоритм лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в

період пандемії коронавірусної хвороби.

Перший етап дослідження передбачав ретроспективне вивчення медичної документації 199 дітей віком від 6 до 17 років, які перехворіли на COVID-19 з лабораторно підтвердженим діагнозом. Серед цих дітей, 94 (47,2%) склали діти з РРЗ та 105 – епізодично хворіючі діти (ЕХД).

На другому етапі дисертаційного дослідження шляхом анкетування за допомогою розробленого опитувальника було визначено медико-соціальні фактори ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ, а також метаболічні (вітамін D-статус) і молекулярно-генетичні фактори; було сформовано досліджувані групи: 144 дитини з РРЗ, серед яких 94 хворіли та 50 - не хворіли на лабораторно підтверджений COVID-19; 205 практично здорових дітей, тобто ЕХД, серед яких 105 дітей мали в анамнезі COVID-19 та 50 осіб не перенесли даного захворювання. На даному етапі було використано спеціальні методи обстеження (лабораторні, молекулярно-генетичні).

На третьому етапі дослідження, проведено вивчення впливу перенесеного COVID-19 на стан респіраторної системи дітей з РРЗ. Для вирішення завдань даного етапу дисертаційної роботи, проведено вивчення функції зовнішнього дихання; запальних змін, оцінено стан мукозального імунітету верхніх та нижніх дихальних шляхів дітей досліджуваних груп. Використано спеціальні методи дослідження (цитологічні та спірометричні).

Четвертий етап передбачав наукове обґрунтування та розробку алгоритму лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби з урахуванням встановлених факторів ризику та пост-COVID змін з боку респіраторної системи. З метою індивідуалізованого призначення саплементції вітаміну D під моніторингове спостереження протягом 6 місяців епідемічного сезону з жовтня по квітень, було взято 42 дитини з РРЗ, які перехворіли на коронавірусну хворобу. Цих дітей було розподілено на дві групи залежно від рівня сироваткової концентрації

25(OH)D: група дітей дефіцитом, тобто у яких рівень вітаміну D був ≤ 20 нг/мл, та група дітей з недостатнім рівнем – 21 - 29 нг/мл. Діти обох груп отримували мінімальну рекомендовану дозу холекальциферолу 2000 МО/день.

Результати ретроспективного аналізу дітей, які перехворіли на COVID-19 дозволили встановити, що 47,2% дітей страждали РРЗ, серед яких у 22,3% фіксувався важкий перебіг коронавірусної хвороби. Захворювання супроводжувалося інтоксикаційним синдромом з лихоманкою (94,7%), загальною слабкістю (75,5%), головним болем (35,1%). Такі симптоми, як кашель (37,2%), візінг (12,8%), задишка (9,6%) переважали серед дітей з РРЗ, порівняно з ЕХД ($p \leq 0,05$).

Доведено, що розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ сприяють такі медико-соціальних факторів, як: проживання дитини у гуртожитка (OR=11,25; 95% CI; 1,86 – 68,31; $p = 0,001$), в сім'ях з ≥ 5 осіб (OR=0,22; 95% CI; 0,04 – 1,06; $p = 0,05$), тобто в умовах, де неможливо дотримуватися соціального дистанціювання, котре рекомендоване при пандемії COVID-19; відвідування гуртків (OR=2,47; 95% CI; 1,17 – 5,2; $p = 0,02$), адже це збільшує кількість соціальних контактів, що підвищує ризики інфікування вірусом SARS-CoV-2, також неповний вакцинальний статус дитини (OR=3; 95% CI; 1,41 – 6,37; $p = 0,005$) та перенесені пневмонії у віці < 3 років (OR=2,28; 95% CI; 1,8– 5,03; $p = 0,03$).

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок, між рівнем забезпеченості вітаміну D та частотою повторних епізодів РІ ($r = -0,295$ $p = 0,001$). У дітей з недостатнім рівнем 25(OH)D, ризик інфікування вірусом SARS-CoV-2 збільшувався у два рази (OR=2,06, 95% CI; 0,740-12,72), в той час у дітей з дефіцитом у чотири рази (OR 4,72, 95% CI; 1,31-17,03) ($\leq 0,05$). Також, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та тяжкістю перебігу COVID-19 у дітей з РРЗ ($r = -0,337$; $p < 0,001$).

Проведено дослідження щодо встановлення ролі генетично-молекулярних чинників у перебігу COVID-19, а саме поліморфізмів I/D гена *ACE1* та rs12979860 гена *IFNL*. Встановлено, що генотип TT виступає протективним генотипом від РРЗ серед дітей з COVID-19 в анамнезі, а також протективним генотипом від ураження легень при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2. В той час як, генотип CC виступає генотипом ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ, а також ураження легень при коронавірусній хворобі, незалежно від схильності дитини до частих вірусних інфекцій.

Доведено, що генотип II за поліморфізмом I/D гена *ACE1* виступає маркером ризику розвитку COVID-19. Алель I є алелем ризику повторних епізодів респіраторних інфекцій, в тому числі вірусу SARS-CoV-2, в той час як алель D виступає протективним, але варто зауважити, що саме серед дітей в Україні, адже залежно від географічних регіонів та етнічностей, дані результати можуть відрізнятися в популяціях різних країн.

У 67,5% дітей з РРЗ, які хворіли на COVID-19 реєструвалися пост-COVID зміни з боку респіраторної системи, що залежали від тяжкості COVID-19 та характеризувалися: рестриктивними порушеннями легеневої функції (47,5%), формуванням гіперреактивності бронхів (10,0%), збереженням запальних змін дихальних шляхів та тенденцією до зниження експресуючих кіллерних (CD56+) та макрофагальних (CD68+) клітин. Також, встановлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю експресуючих CD56+ клітин ($r = 0,61$; 95% CI 0,48-0,86; $p = 0,001$) та концентрацією сироваткового 25(OH)D.

Відповідно, до отриманих результатів було розроблено та запропоновано алгоритм спостереження даної категорії дітей в епідемічний сезон, з урахуванням комплексу встановлених факторів ризику, для даної категорії дітей. Всім дітям з РРЗ в епідемічний сезон РІ рекомендовано загальнозміцнюючі заходи (дієтотерапія, збагачена вітаміном D, комплекс ЛФК та дихальних вправ). Дітям, які перенесли COVID-19, рекомендовано оцінювати встановлені нами фактори ризику –

молекулярно-генетичні, стан респіраторної системи та мукозальні зміни, рівень забезпеченості вітаміном D.

Відповідно результатам дослідження впливу сапліментації вітаміном D в епідемічний сезон PI, було встановлено, що дітям з дефіцитом чи недостатнім рівнем сироваткового 25(OH)D та при носійстві генотипу CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL, дозування 2000 МО/день було недостатнім для профілактики PI, включаючи COVID-19, що обґрунтовує необхідність диференційованого дозування холекальциферолу, в діапазоні ≥ 2000 - ≤ 4000 МО/день.

На підставі вивчених факторів ризику науково обґрунтовано та розроблено диференційовані підходи до лікувально-профілактичних заходів для дітей з PPЗ, які включали поряд з загальнооздоровчими рекомендаціями (раціональне харчування, ЛФК, дихальні вправи) індивідуалізовану саплементацию вітаміном D, інтерферонопрофілактику, застосування мукозальних вакцин.

Наукова новизна дослідження:

Доповнено наукові дані щодо медико-соціальних факторів ризику, особливостей перебігу COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями.

Доведено, що факторами ризику розвитку COVID-19 серед дітей з PPЗ були: обмеження соціального дистанціювання (мешкання в гуртожитку та спільне проживання ≥ 5 членів сім'ї), відвідування гуртків, неповний вакцинальний статус, перенесені пневмонії у віці до 3 років.

Встановлено кореляційну залежність між концентрацією 25(OH)D та частотою повторних епізодів PI, а також тяжкістю перебігу COVID-19 серед дітей з PPЗ та вперше оцінено вплив саплементации холекальциферолом у дітей з PPЗ з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL*.

Вперше визначено взаємозв'язок між генотипом СС за поліморфізмом rs12979860 гену *IFNL* та РРЗ, включаючи COVID-19, який супроводжується ураженням легень.

Вперше встановлено, що у 47,5% дітей з РРЗ, які хворіли на COVID-19 реєструвалися більш виражені зміни з боку респіраторної систем, які асоціювалися з порушеннями легеневої функції, запальними змінами дихальних шляхів.

Вперше оцінено стан мукозального імунітету верхніх та нижніх дихальних шляхів за показниками експресії CD68+ (макрофагів) та CD56+ (NK-клітин) та визначена залежність встановлених змін від тяжкості перенесеного COVID-19 у дітей з РРЗ.

Практичне значення одержаних результатів:

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям з РРЗ розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету опитувальник «Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну хворобу (SARS-CoV-2) у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику», що дозволяє встановити медико-соціальні та медико-біологічні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2.

З метою раннього прогнозування розвитку COVID-19 доведено доцільність встановлення генотипів за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL* та визначення вітамін-D статусу серед дітей з РРЗ.

Для діагностики пост-COVID змін з боку респіраторної системи у дітей з РРЗ, які перехворіли на середньо-тяжкі та тяжкі форми COVID-19 розроблено комплекс діагностичних заходів, які включають спірометричне дослідження з оцінкою гіперреактивності бронхів, визначення клітинного складу та імуноцитохімічних маркерів макрофагів та NK-клітин в мазку відбитку зі слизової носа та індукованого мокротиння.

Для профілактики респіраторних вірусних інфекцій в епідемічний сезон, включаючи пандемічні періоди, розроблено та запропоновано алгоритм ведення

дітей з РРЗ з урахуванням комплексу факторів ризику, що дозволило оптимізувати підходи до призначення лікувально-профілактичних заходів для даної категорії дітей.

Ключові слова: діти, рекурентні респіраторні захворювання, COVID-19, SARS-CoV-2, вітамін D, поліморфізм, алель, ген, фактори ризику.

ANNOTATION

Harashchenko T.A. Optimization of treatment and preventive measures in children with recurrent respiratory diseases during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 "Health Care", speciality 228 "Paediatrics" - SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to the improvement of treatment and prevention measures among children with recurrent respiratory infections during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic.

Acute respiratory infections are the most common disease in the world, and 85.0% of these infections occur in childhood. In the modern global scientific data, the term "recurrent respiratory infections" is used to define recurrent respiratory diseases.

In childhood, the average number of illnesses caused by viral infections is 5 episodes per year, but more than 10.0% of children have 10 or more episodes. Nowadays, there are no official criteria for the frequency and nature of nosological forms that should be considered as grounds for defining the concept of recurrent respiratory infections (RRI).

Existing studies have shown that children with recurrent respiratory tract infections (6-8 episodes of acute respiratory infections per year) have different health statuses compared to children who are episodically ill. In particular, they are more likely to have immune disorders, insufficient vitamin D status, chronic infection, signs of connective

tissue dysplasia, which is associated with an increase in the incidence of secondary bacterial complications in the setting of acute respiratory infection (ARI), which often require inpatient treatment. The number of children suffering from frequent recurrent respiratory infections is quite high in Ukraine, with a steady increase in the number of such patients, significant development of complications, and resistance to treatment.

In recent years, the role of a "simple minimal genetic deficiency" in a specific signalling pathway associated with increased susceptibility to respiratory pathogens, as well as nutrient deficiencies, in particular vitamin D, among children with RRI, have been gaining increasing attention among scientists, and are considered as certain phenotypes of this category of children.

Looking through the prism of the current epidemic situation in the world, the question remains whether children with frequent recurrent respiratory diseases are at risk of severe coronavirus disease (COVID-19). Although the number of COVID-19 cases among children is lower than in adults, the disease is detected in different age groups.

It is known that the clinical course of COVID-19 in children is milder than in adults. However, recently, severe forms with the development of complications, multisystemic damage, including multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children, have been reported.

To date, the risk factors for infection and severe COVID-19 in children, and especially among children with RRI, remain unclear. The available literature data on the impact of coronavirus disease on children's health, in particular on the subsequent susceptibility to repeated episodes of ARI and their severity.

Given the existing correlation between vitamin D status and the incidence of ARI in children, studies to determine their role in the risk of severe COVID-19 among children with RRI are promising in this regard, opening up opportunities for a personalised approach to prevention.

It is known that the study of genetic factors of hereditary susceptibility to RRI is the fundamental basis for personalised prognosis and therapy of respiratory diseases.

Currently, the global scientific community is already actively researching the factors of hereditary susceptibility to infection and the severity of COVID-19. Given the existing research on the relationship between the frequency of the rs12979860 polymorphism of the *IFNL* gene and the course of viral infections, it is promising to conduct research in this area in children with RRI to determine the role of this polymorphism in the risk of recurrent episodes of ARI, infection and severity of COVID-19 among this category of children. Also, in recent years, angiotensin-converting enzyme (ACE) has been of increasing interest as a key enzyme of the renin-angiotensin system (RAS) and the I/D polymorphism of the *ACE1* gene plays a leading role in the pathogenesis of respiratory infections, as well as COVID-19.

Therefore, from this perspective, it is relevant to study medical and social risk factors for the development of COVID-19 among children with pica; features of the clinical course of pica after coronavirus disease, the relationship between vitamin D status and the frequency of recurrent episodes of ARI, the risk of infection and the development of COVID-19; rs12979860 polymorphism of the *IFNL* gene; *ACE1* gene polymorphism in children with pancreatic cancer and determining their role in the development of SARS-CoV-2 virus infection and COVID-19 among this category of children. This will allow us to identify a risk group among children with pancreatic cancer who are more susceptible to infection and severe COVID-19 during the pandemic and develop differentiated approaches to treatment and prevention measures.

The dissertation was carried out at the SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", is a fragment of the research work "To investigate the importance of biomedical and sociological factors in the spread of coronavirus infection among women and children in Ukraine" (state registration number 0120U104508) and "To develop a personalised prognosis of COVID-19 in children based on markers of hereditary predisposition" (state registration number 0123U102780).

The aim of the study is to improve approaches to treatment and prevention measures in children with recurrent respiratory diseases during the COVID-19 pandemic by developing a personalised algorithm for their management, taking into account medical and social risk factors, rs12979860 polymorphisms of the IFNL gene and I/D polymorphisms of the ACE1 gene, respiratory system status and vitamin D status.

Objectives of the study:

1. 1. Based on a retrospective analysis of medical records and questionnaires, to study the medical and social risk factors that contributed to the development of coronavirus disease in children with pica.
2. Determine the role of polymorphic variants rs12979860 of the IFNL gene and I/D of the ACE1 gene in the infection and course of coronavirus disease in children with pancreatic cancer.
3. To investigate the relationship between the frequency of recurrent respiratory infections and serum 25(OH)D concentration in children depending on the history of coronavirus disease.
4. To study the features of the clinical course of COVID-19 among children with CRC and to assess the state of the respiratory system in terms of external respiratory function, cellular composition and expression of immunocytochemical markers of mucosal immunity CD68+ (macrophages), CD56+ (NK cells) in a nasal swab and induced sputum in children with RRI depending on COVID-19.
5. To scientifically substantiate and develop an algorithm of treatment and prevention measures in children with recurrent respiratory diseases during the coronavirus pandemic.

The first stage of the study involved a retrospective study of medical records of 199 children aged 6 to 17 years who had contracted COVID-19 with a laboratory-confirmed diagnosis. Among these children, 94 (47.2%) were children with RRI and 105 were episodically ill children (EIC).

At the second stage of the dissertation study, the medical and social risk factors for the development of COVID-19 among children with pica, as well as metabolic (vitamin D status) and molecular genetic factors, were identified by questionnaire survey; study groups were formed: 144 children with PBD, of whom 94 had and 50 did not have laboratory-confirmed COVID-19; 205 practically healthy children, i.e. EIC, of whom 105 had a history of COVID-19 and 50 did not have the disease. At this stage, special examination methods (laboratory, molecular genetic) were used.

At the third stage of the study, the impact of COVID-19 on the state of the respiratory system of children with RRI was studied. To solve the problems of this stage of the dissertation, the function of external respiration was studied; inflammatory changes were assessed, the state of mucosal immunity of the upper and lower respiratory tract of children in the study groups was assessed. Special research methods (cytological and spirometric) were used.

The fourth stage involved scientific substantiation and development of an algorithm for treatment and prevention measures in children with recurrent respiratory diseases during the coronavirus pandemic, taking into account the identified risk factors and post-COVID changes in the respiratory system. For the purpose of individualised prescription of vitamin D supplementation for monitoring during the 6 months of the epidemic season from October to April, 42 children with RRI who had coronavirus disease were enrolled for monitoring. These children were divided into two groups depending on the level of serum 25(OH)D concentration: a group of children with deficiency, i.e., whose vitamin D level was ≤ 20 ng/ml, and a group of children with insufficient levels - 21-29 ng/ml. Children in both groups received the minimum recommended dose of cholecalciferol 2000 IU/day.

The results of a retrospective analysis of children with COVID-19 revealed that 47.2% of children suffered from RRI, including 22.3% with severe coronavirus disease. The disease was accompanied by an intoxication syndrome with fever (94.7%), general weakness (75.5%), and headache (35.1%). Symptoms such as cough (37.2%), vesicle

(12.8%), dyspnoea (9.6%) were more common among children with RRI compared to EIC ($p \leq 0,05$).

It has been proved that the development of COVID-19 among children with PBD is facilitated by such medical and social factors as: living in a dormitory (OR = 11.25; 95% CI; 1.86 - 68.31; $p = 0.001$), in families with ≥ 5 people (OR = 0.22; 95% CI; 0.04 - 1.06; $p = 0.05$), i.e. in conditions where it is impossible to maintain social distancing, which is recommended during the COVID-19 pandemic; attending clubs (OR = 2.47; 95% CI; 1.17 - 5.2; $p = 0.02$), as this increases the number of social contacts, which increases the risk of SARS-CoV-2 virus infection, and incomplete vaccination status of the child (OR=3; 95% CI: 1.41 - 6.37; $p=0.005$) and pneumonia at the age of < 3 years (OR=2.28; 95% CI: 1.8 - 5.03; $p=0.03$).

An inverse correlation was found between the level of vitamin D supply and the frequency of repeated episodes of RI ($r = -0.295$, $p=0.001$). In children with insufficient 25(OH)D levels, the risk of SARS-CoV-2 virus infection increased twofold (OR=2.06, 95% CI 0.740-12.72), while in children with deficiency it increased fourfold (OR 4.72, 95% CI 1.31-17.03) (≤ 0.05). There was also an inverse correlation between vitamin D levels and the severity of COVID-19 in children with RI ($r = -0.337$; $p < 0.001$).

A study was conducted to establish the role of genetic and molecular factors in the course of COVID-19, namely the I/D polymorphisms of the ACE1 gene and rs12979860 of the IFNL gene. It was found that the TT genotype is a protective genotype against cervical cancer among children with a history of COVID-19, as well as a protective genotype against lung damage in SARS-CoV-2 virus infection. At the same time, the CC genotype is a risk genotype for the development of COVID-19 among children with rhabdomyolysis, as well as lung damage in coronavirus disease, regardless of the child's predisposition to frequent viral infections.

It has been proven that genotype II for the I/D polymorphism of the ACE1 gene is a marker of risk for COVID-19. The I allele is a risk allele for recurrent episodes of respiratory infections, including SARS-CoV-2, while the D allele is protective, but it

should be noted that this is among children in Ukraine, as these results may differ in populations of different countries depending on geographical regions and ethnicities.

Post-COVID changes in the respiratory system, which depended on the severity of COVID-19 and were characterised by: restrictive pulmonary function disorders (47.5%), bronchial hyperreactivity (10.0%), persistence of inflammatory changes in the airways and a tendency to decrease the number of natural killer (CD56+) and macrophage (CD68+) cells, were recorded in 67.5% of children with CRC who had COVID-19. In addition, a direct correlation was found between the number of CD56+ cells ($r= 0.61$; 95% CI 0.48-0.86; $p=0.001$) and serum 25(OH)D concentration.

Accordingly, based on the results obtained, an algorithm for monitoring this category of children during the epidemic season was developed and proposed, taking into account a set of established risk factors for this category of children. All children with RRD during the epidemic season of PI are recommended to take general health-improving measures (dietary therapy enriched with vitamin D, a complex of exercise therapy and breathing exercises). Children with COVID-19 are recommended to assess the risk factors we have identified - molecular genetic, respiratory system and mucosal changes, and the level of with vitamin D.

According to the results of the study of the effect of vitamin D supplementation during the epidemic season of PI, it was found that in children with a deficiency or insufficient level of serum 25(OH)D and carrying the SS genotype for the polymorphic variant rs12979860 of the IFNL gene, a dosage of 2000 IU/day was insufficient for the prevention of PI, including COVID-19, which justifies the need for differential dosage of cholecalciferol in the range of ≥ 2000 - ≤ 4000 IU/day.

Based on the studied risk factors, differentiated approaches to treatment and prevention measures for children with RRI were scientifically substantiated and developed, which included, along with general health recommendations (rational nutrition, exercise therapy, breathing exercises), individualised vitamin D supplementation, interferon prophylaxis, and the use of mucosal vaccines.

Scientific novelty of the study:

The scientific data on medical and social risk factors, peculiarities of COVID-19 among children with recurrent respiratory diseases have been supplemented.

It was proved that the risk factors for the development of COVID-19 among children with RRI were: restrictions on social distancing (living in a dormitory and living together with > 5 family members), attending clubs, incomplete vaccination status, and pneumonia under the age of 3.

A correlation between 25(OH)D concentration and the frequency of recurrent episodes of PI, as well as the severity of COVID-19 among children with RRI, was established and the effect of cholecalciferol supplementation in children with RRI was first evaluated, taking into account the genotype of the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene.

For the first time, the relationship between the CC genotype based on the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene and RRI, including COVID-19, accompanied by lung damage, was determined.

For the first time, it was found that 47.5% of children with RRI who had COVID-19 had more pronounced changes in the respiratory system associated with impaired pulmonary function and inflammatory changes in the airways.

For the first time, the state of mucosal immunity of the upper and lower respiratory tract was assessed by the expression of CD68+ (macrophages) and CD56+ (NK cells) and the dependence of the identified changes on the severity of COVID-19 in children with RRI was determined.

Practical significance of the results:

To improve the provision of medical care to children with RRI, the questionnaire "Questionnaire for studying the prevalence of coronavirus disease (SARS-CoV-2) in children, taking into account the state of general, psychosomatic health and biomedical and social risk factors" was developed and proposed for health care practice, which allows

to establish the medical, social and biomedical risk factors for SARS-CoV-2 virus infection.

For the purpose of early prediction of COVID-19 development, the feasibility of establishing genotypes based on the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene and determining vitamin D status among children with cervical cancer has been proven.

To diagnose post-COVID changes in the respiratory system in children with CRD who have moderate and severe forms of COVID-19, a set of diagnostic measures has been developed, including spirometry with assessment of bronchial hyperreactivity, determination of the cellular composition and immunocytochemical markers of macrophages and NK-cells in a nasal mucosal impression and induced sputum.

For the prevention of respiratory viral infections during the epidemic season, including pandemic periods, an algorithm for the management of children with RRI was developed and proposed, taking into account a set of risk factors, which allowed optimising approaches to the prescription of treatment and prevention measures for this category of children.

Keywords: children, recurrent respiratory infections, COVID-19, SARS-CoV-2, vitamin D, polymorphism, allele, gene, risk factors.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Livshits L.A., Harashchenko T.A., Umanets T.R., Krasnienkov D.S., Gorodna O.V., Podolskiy V.V., Kaminska T.M., Lapshyn V.F., Podolskiy V.V., Antipkin Y.G. (2021). Relationship between the Prevalence of ACE1 I/D Polymorphism Genotype II and Covid-19 Morbidity, Mortality in Ukraine and in Some Europe Countries. *Cytol Genet.* 55(5):427-432. DOI: 10.3103/S0095452721050054. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*
2. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Марушко Ю.В., Городна О.В., Стрижак С.К., Гаращенко Т.А., Лівшиць Л.А. Взаємозв'язок вітамін D-статусу, генотипів за поліморфізмом rs2228570 вітамін D-рецептора та саплементації холекальциферолом у дітей шкільного віку, які хворіли на COVID-19. (2022). *Modern Pediatrics. Ukraine.* 5(125): 6-11. DOI 10.15574/SP.2022.125.6 *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*
3. Harashchenko T., Umanets T., Podolskiy V., Kaminska T., Marushko Y., Podolskiy V.I., Lapshyn V., Antypkin Y. (2023). Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children with SARS-CoV-2 in Ukraine. *J Mother Child.* Aug 7;27(1):33-41. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20232701.d-23-00012. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*
4. Harashchenko T.A., Umanets T.R., Kaminska T.M., Gorodna O.V., Krasnienkov D.S., Antypkin Yu.G., Livshits L.A. (2023). Distribution of genotypes according to the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene among children with COVID-19 in Ukraine. *Cytol Genet.* 2023;57:579-586. DOI: 10.3103/S0095452723060038. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Antipkin Yu., Podolskiy V., Podolskiy Vl., Lapshyn V., Umanets T., Kaminska T., Livshits L., Narashchenko T. (2021) COVID-19 in children: Clinical and epidemiological data. Paediatrics Eastern Europe. 2(2): 160-165. DOI 10.34883/PE.2021.9.2.001. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

6. Антипкін ЮГ, Подольський ВВ, Подольський ВЛВ., Лапшин ВФ, Уманець ТР, Гаращенко ТА, Камінська ТМ, Лівшиць ЛА. Комплекс діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли COVID-2019. Методичні рекомендації. 2021. - 42 с. *Дисертантом проведено узагальнення даних, оформлення рекомендацій.*

7. Науковий твір (2021). Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський ВЛВ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Лівшиць ЛА, Камінська ТМ, Гаращенко ТА. Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну хворобу (SARS-CoV-2 у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6096 від 13.05.2021 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук оформлено документацію, заявку.*

8. Науковий твір (2021). Лівшиць Л.А., Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський ВЛ.В., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Гаращенко Т.А.. Прогнозування тяжкості перебігу COVID-19 за поліморфізмом I/D гена ACE у жінок та ss469415590 гена IFNL4 у дітей”. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6294 від 18.08.2021 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук оформлено документацію, заявку.*

9. Antipkin Yu., Podolskiy V., Podolskiy Vl., Lapshyn V., Umanets T., Kaminska T., Livshits L., Narashchenko T. (2022). Post-COVID-19 Syndrome: What is Known in Children and Adults? Pediatrics. Eastern Europe, 1(10): 7-17.

DOI 10.34883/Pl.2022.10.1.008. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

10. Antypkin, Y. G., Lapshyn, V. F., Umanets, T. R., Kaminska, T. M., Banadyha, N. V., Koloskova O.K., Lychkovska O.L., Harashchenko T.A., Podolskiy Vl. V., Podolskiy V.V. (2023). Analysis of the COVID-19 prevalence among children in Ukraine during the first year of the pandemic. *CHILDS HEALTH*, 18(1), 1-5. DOI 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551 *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

11. Науковий твір (2023). Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Гаращенко Т.А. Науковий твір “Клінічні особливості перебігу COVID-19 та пост-COVID-синдрому серед госпіталізованих дітей в різні пандемічні періоди”. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6920 від 13.12.2023 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук оформлено документацію, заявку.*

12. Науковий твір (2023). Антипкін Ю.Г., Лівшиць Л.А., Уманець Т.Р., Муквіч О.М., Камінська Т.М., Городна О.В., Гаращенко Т.А. Науковий твір “Модифікований спосіб отримання біологічного матеріалу для виділення та очищення лейкоцитарної ДНК у дітей з COVID-19”. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6921 від 13.12.2023 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук оформлено документацію, заявку.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

13. Гаращенко Т.А. (2021). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу SARS-CoV-2 інфекції серед госпіталізованих дітей в Україні. Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції *YOUNG SCIENCE 3.0*, 2021 ; 1:16-17. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*

14. Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський Вл.В., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Лівшиць Л.А., Гаращенко Т.А.. (2021). Клінічні

особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей з супутніми алергічними захворюваннями. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м. Харків), 2(131), с.52. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

15. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Гаращенко Т.А., Пінчук Л.П. (2021). Клінічні особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей в Україні. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021; 14(1) – 10. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

16. Antipkin Yu., Podolskiy V, Podolskiy VI, Lapshyn V, Umanets T, Kaminska T, Livshits L, Harashchenko T. Clinical and epidemiological features of SARS-CoV-2 infection among hospitalized children in Ukraine. European Respiratory Journal, 2021; 58(65). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*

17. Harashchenko T, Antipkin Yu, Lapshyn V, Umanets T. Clinical Features of Pediatric Patients with Post-Acute COVID-19 Syndrome in Ukraine. Pediatric pulmonology, 2022; 57(S2):100-101. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді та публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конгресі.*

18. Harashchenko T., Umanets T., Lapshyn V., Kaminska T., Marushko Yu., Khomenko V., Antipkin Yu. (2022). Clinical features of COVID-19 among children with recurrent respiratory infections in Ukraine. European Respiratory Journal, 60(66). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*

19. Harashchenko T., Antypkin Yu., Umanets T., Lapshyn V., Kaminska T., Stryzhak S. (2022). The association between vitamin D levels and the clinical severity of

COVID-19 among ukrainian children. The 9th Europe academy of paediatric societies (EAPS) 2022 Barcelona & online. <https://eaps2022.kenes.com/wp-content/uploads/sites/135/2023/03/9782889710249-1.pdf>. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.

20. Гаращенко Т.А., Камінська Т.М., Лапшин В.Ф., Толкач С.І., Степанова Л.С.. (2023). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу COVID-19 серед госпіталізованих дітей в різні хвилі пандемії. *Ukrainian scientific medical youth journal*, 2023; 1(137):43. *Дисертантом здійснено узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та тези для публікації.*

21. Гаращенко Т.А. (2023). Клінічні особливості перебігу COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними інфекціями в Україні. Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції YOUNG SCIENCE 4.0, 2:82. DOI:10.5281/zenodo.6815293. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*

22. Harashchenko T., Umanets T., Lapshyn V., Kaminska T., Livshits L., Antipkin Yu. (2023). IFNL4 rs12979860 variant is associated with the course of COVID-19 among children. *European Respiratory Journal*, 2023; 62(67). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	27
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19 (огляд літератури).....	38
1.1 Сучасні уявлення про формування та клінічний перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей.....	38
1.2 Актуальність проблеми повторних епізодів рекурентних респіраторних захворювань у дітей під час пандемії COVID-19.....	47
1.3 Вплив генетичних чинників на частоту рекурентних респіраторних захворювань у дітей.....	53
1.4 Цитологічні, імуноцитохімічні особливості мукозального імунітету та функція дихання у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, які хворіли на COVID-19.....	57
1.5 Сучасні підходи до лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями.....	63
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	73
2.1 Дизайн дослідження.....	74
2.2 Клінічна характеристика обстежуваних дітей.....	76
2.3 Методи дослідження.....	77
2.3.1 Анамнестичний аналіз.....	78
2.3.2 Загальноклінічне обстеження.....	78
2.3.3 Генетичне обстеження.....	78
2.3.4 Інструментальні методи.....	80

	25
2.3.5	Лабораторні методи..... 81
2.3.6	Визначення етіологічних збудників рекурентних респіраторних захворювань..... 82
2.3.7	Морфологічні дослідження..... 82
2.4	Статистичний аналіз..... 84
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 СЕРЕД ДІТЕЙ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ..... 86	
РОЗДІЛ 4. ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА COVID-19 У ДІТЕЙ..... 93	
4.1	Вивчення ролі медико-соціальних чинників у схильності до рекурентних респіраторних захворювань та COVID-19 у дітей..... 93
4.2	Вивчення взаємозв'язку вітамін D-статусу на формування рекурентних респіраторних захворювань та COVID-19 у дітей..... 102
4.3	Вивчення ролі молекулярно-генетичних факторів ризику на формування рекурентних респіраторних захворювань та COVID-19 у дітей..... 106
4.3.1	Поширеність генотипів за поліморфним варіантом rs12979860 гена <i>IFNL</i> у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями..... 106
4.3.2	Розповсюдженість генотипів за поліморфізмом I/D гена <i>ACE1</i> у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями..... 110
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПОСТ-COVID ЗМІН РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ..... 115	
5.1	Стан функції зовнішнього дихання у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями у пост-COVID періоді..... 116

5.2	Стан мукозального імунітету у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями у пост-COVID періоді.....	117
5.2.1	Особливості клітинного складу мазків-відбитків зі слизової носа та індукованого мокротиння у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, які хворіли на COVID-19.....	117
5.3	Особливості експресії імуноцитохімічних маркерів мукозального імунітету у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, які хворіли на COVID-19.....	124
РОЗДІЛ 6. НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ДІТЕЙ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.....		
	ВИСНОВКИ.....	140
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	142
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
	ДОДАТОК А.....	176
	ДОДАТОК Б.....	181
	ДОДАТОК В.....	228

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Абс.ч – абсолютне число

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ГРІ – гострі респіраторні інфекції

ГЧБ – гіперчутливість бронхів

ЕХ - епізодично хворіючі

ЕХД – епізодично хворіючі діти

ІМ – індуковане мокротиння

ІС – імунна система

МВ – мукозальна вакцина

МІ – мукозальний імунітет

РБ – рекурентний бронхіт

РЗ – респіраторні захворювання

РІ – респіраторні інфекції

РРЗ– рекурентні респіраторні захворювання

РРІ – рекурентні респіраторні інфекції

СРБ – С-реактивний білок

ТІ – тренуваність імунітету

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФН – фізичне навантаження

ЧХ – часто хворіюча

(t) критерію Ст'юдента

(χ^2) критерію Пірсона

середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), (m) - похибка середнього арифметичного

25 (ОН)D – 25-гідроксивітамін D

АСЕ1 – ангіотензин перетворюючий ензим 1

CD 56+ - NK-клітини/натуральні кілери

CD 68+ - макрофагальний маркер

CDC – центр контролю хвороб

CI – конфіденційний інтервал

COVID-19 - коронавірусна хвороба

I/D – інсерція/делеція

IFN – інтерферон

IL – інтерлейкін

INFL – ген інтерферону лямбда

n – кількість обстежених дітей

NK – натуральні кілери

OR – відношення шансів

p – вірогідність відмінностей

SARS-CoV-2 – важкий гострий респіраторний синдром коронавірус-2

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Гості респіраторні інфекції (ГРІ) у світі займають перше місце серед усіх захворювань і 85,0% цих інфекцій припадає на дитячий вік [1]. У сучасній світовій науковій літературі для визначення повторних респіраторних захворювань користуються поняттям «recurrent respiratory infections» – рецидивні, або рекурентні респіраторні інфекції/захворювання [14].

У дитячому віці, середня кількість захворювань, обумовлених вірусними інфекціями, становить 5 епізодів на рік, але понад 10,0% дітей мають 10 і більше епізодів [14, 18, 20]. До теперішнього часу не має єдиних критеріїв щодо частоти, характеру нозологічних форм, які слід вважати підставами для визначення поняття рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ) [55].

Кількість дітей, що хворіють на часті повторні (рекурентні) респіраторні захворювання дихальних шляхів, є достатньо високою в Україні, з постійним зростанням чисельності таких хворих, значним розвитком ускладнень, резистентністю до лікування.

За даними ВООЗ, загальна резистентність до інфекцій на 60,0% залежать від способу життя, зокрема харчування, рухової активності, психоемоційного стану [25]. До тригерних факторів РРЗ у дітей відносять відвідування організованих дошкільних колективів, пасивне тютюнопаління, забрудненість повітря у містах, побутові умови проживання [25, 32, 62, 71-74]. Важливим чинником РРЗ у дітей є також комплекс перинатальних факторів, таких як: гестози вагітних, TORCH-інфекцій матерів, передчасні пологи, пологи шляхом кесарського розтину, алергічні захворювання родичів, а також низька вага при народженні, відсутність грудного вигодовування, погане харчування дитини, наявність супутньої патології [63-65].

Існуючими дослідженнями встановлено, що діти з рекурентними респіраторними захворюваннями дихальних шляхів (6–8 епізодів гострих респіраторних інфекцій за рік) мають відмінності за станом здоров'я порівняно з дітьми, які епізодично хворіють. Зокрема, у них частіше реєструються імунні порушення, недостатня забезпеченість організму вітаміном D, наявні хронічні вогнища інфекції, ознаки дисплазії сполучної тканини, що асоційовано зі збільшенням частоти вторинних бактеріальних ускладнень на тлі ГРІ, які часто потребують стаціонарного лікування [31, 32, 117, 120].

В останні роки, все більшу увагу серед науковців привертає роль «простого мінімального генетичного дефіциту» специфічного сигнального шляху, пов'язаного з підвищеною чутливістю до збудників респіраторних інфекцій, а також дефіцит нутрієнтів, зокрема вітаміну D, серед дітей з РРЗ, що розглядається як певні фенотипи цієї категорії дітей.

Дивлячись через призму сучасної епідемічної ситуації у світі, залишається відкритим питання - чи діти з частими респіраторними захворюваннями дихальних шляхів є групою ризику щодо тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Хоча реєстрація випадків COVID-19 серед дітей нижче ніж у дорослих, але захворювання виявляють у різних вікових групах [80-84].

Відомо, що клінічний перебіг COVID-19 у дитячому віці більш легкий порівняно з дорослими але, останнім часом, реєструються тяжкі форми з розвитком ускладнень, мультисистемним ураженням, включаючи мультисистемний запальний синдром асоційований з COVID-19 у дітей [79, 93, 94].

До теперішнього часу залишається не визначеними фактори ризику інфікування, тяжкого перебігу COVID-19 у дітей і, насамперед, серед дітей з РРЗ [79]. В доступній літературі відсутні дані щодо впливу перенесеної коронавірусної хвороби на стан здоров'я дітей, зокрема на подальшу схильність до повторних епізодів ГРІ та їх тяжкість перебігу.

Враховуючи існуючий взаємозв'язок між станом забезпеченості вітаміном D, та частотою ГРІ у дітей, перспективними у даному аспекті стають дослідження щодо визначення їх ролі у інфікуванні та ризику тяжкого перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ, які відкривають можливості персоніфікованого підходу до профілактики.

Відомо, що вивчення генетичних чинників спадкової схильності до РРЗ є фундаментальною базою для персоніфікованого прогнозу та терапії респіраторних захворювань [114-118]. Наразі світова наукова спільнота вже активно досліджує фактори спадкової схильності до інфікування та тяжкості перебігу COVID-19. Враховуючи існуючі дослідження щодо взаємозв'язку між поліморфізмами rs12979860 гена *IFNL* та перебігом вірусних інфекцій стає перспективним проведення досліджень у даному напрямку серед дітей з РРЗ з метою визначення ролі даного поліморфного варіанту у ризику повторних епізодів ГРІ, інфікуванні та тяжкості перебігу COVID-19 серед даної категорії дітей. Також, в останні роки все більший інтерес викликає ангіотензинперетворюючий фермент (АСЕ), який є ключовим ензимом ренін-ангіотензинової системи (РАС) та поліморфний варіант I/D гена *ACE1*, який відіграє провідну роль у патогенезі респіраторних інфекцій, а також COVID-19.

Таким чином, з цих позицій, актуальним є вивчення: медико-соціальних факторів ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ; особливостей клінічного перебігу РРЗ після перенесеної коронавірусної хвороби, взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном D та частотою повторних епізодів ГРІ, ризиком інфікування та розвитком COVID-19; поліморфного варіанту rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE1* у дітей з РРЗ та визначення їх ролі у розвитку, інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 та перебігу COVID-19 серед даної категорії дітей. Це дозволить встановити групу ризику серед дітей з РРЗ, які більш схильні до інфікування та тяжкого перебігу COVID-19 під час пандемії та розробити диференційовані підходи до лікувально-профілактичних заходів.

Вищезазначене визначило вибір напрямку, мету, задачі дослідження.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково - дослідницької роботи «Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні» (номер державної реєстрації 0120U104508) та “Розробити персоніфікований прогноз перебігу COVID-19 у дітей на підставі маркерів спадкової схильності” (номер державної реєстрації 0123U102780).

Метою даної роботи є удосконалення підходів до лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями у період пандемії COVID-19 шляхом розробки персоніфікованого алгоритму їх ведення з урахуванням медико-соціальних факторів ризику, поліморфізмів rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE1*, стану респіраторної системи та забезпеченості вітаміном D.

Завдання дослідження:

1. На підставі ретроспективного аналізу медичної документації та анкетування вивчити медико-соціальні фактори ризику, що сприяли розвитку коронавірусної хвороби у дітей з РРЗ.
2. Визначити роль поліморфізмів rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE1* в інфікуванні та перебігу коронавірусної хвороби у дітей з РРЗ.
3. Дослідити взаємозв'язок між частотою рекурентних респіраторних інфекцій та концентрацією 25(OH)D в сироватці крові у дітей в залежності від наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби.
4. Вивчити особливості клінічного перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ та оцінити стан респіраторної системи за показниками функції зовнішнього дихання, клітинного складу та експресії імуноцитохімічних маркерів мукозального імунітету CD68⁺ (макрофагів), CD56⁺ (NK-клітин) в мазку-відбитку зі слизової носа та індукованого мокротиння у дітей з РРЗ залежно від перенесеного COVID-19.

5. Науково обґрунтувати та розробити алгоритм лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби.

Об'єкт дослідження - рекурентні респіраторні захворювання в період пандемії COVID-19 серед дітей.

Предмет дослідження - фактору ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 у дітей з РРЗ в період пандемії COVID-19; роль поліморфізмів rs12979860 гена *IFNL* та поліморфізму I/D гена *ACE1* в інфікуванні та перебігу коронавірусної хвороби у дітей з РРЗ; зміни функції зовнішнього дихання, патоморфологічні зміни слизової верхніх та нижніх дихальних шляхів; ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосування препарату вітаміну D у дітей з РРЗ.

Методи дослідження:

1. Анамнестичні дані були зібрані шляхом анкетування батьків та дітей із використанням зробленого опитувальника.
2. Загальноклінічне обстеження.
3. Генетичні дослідження з проведенням генотипування.
4. Інструментальні методи. Комп'ютерна спірографія з пробою на зворотність обструкції бронхів.
5. Морфологічні дослідження. Цитологічні та імунохімічні дослідження.
6. Лабораторні обстеження: визначення концентрації рівня сироваткового 25-гідроксивітаміну D та визначення шляхом ПЛР - РНК та ДНК вірусів у мазках з носа та горла.
7. Статистичний аналіз (Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми IBM SPSS Statistics Developer 21.0 (номер ліцензійної угоди IBM Z125-3301-14) також використовували програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU)).

Наукова новизна дослідження:

Доповнено наукові дані щодо медико-соціальних факторів ризику, особливостей перебігу COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями.

Доведено, що факторами ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ були: обмеження соціального дистанціювання (мешкання в гуртожитку та спільне проживання ≥ 5 членів сім'ї), відвідування гуртків, неповний вакцинальний статус, перенесені пневмонії у віці до 3 років.

Встановлено кореляційну залежність між концентрацією 25(OH)D та частотою повторних епізодів РІ, а також тяжкістю перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ та вперше оцінено вплив саплементації холекальциферолом у дітей з РРЗ з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL*.

Вперше визначено взаємозв'язок між генотипом СС за поліморфізмом rs12979860 гену *IFNL* та РРЗ, включаючи COVID-19, який супроводжується ураженням легень.

Вперше встановлено, що у 47,5% дітей з РРЗ, які хворіли на COVID-19 реєструвалися більш виражені зміни з боку респіраторної систем, які асоціювалися з порушеннями легеневої функції, запальними змінами дихальних шляхів.

Вперше оцінено стан мукозального імунітету верхніх та нижніх дихальних шляхів за показниками експресії CD68+ (макрофагів) та CD56+ (NK-клітин) та визначена залежність встановлених змін від тяжкості перенесеного COVID-19 у дітей з РРЗ.

Практичне значення одержаних результатів:

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям з РРЗ розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету опитувальник «Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну хворобу (SARS-CoV-2) у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-

біологічних і соціальних факторів ризику», що дозволяє встановити медико-соціальні та медико-біологічні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2.

З метою раннього прогнозування розвитку COVID-19 доведено доцільність встановлення генотипів за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL* та визначення вітамін-D статусу серед дітей з РРЗ.

Для діагностики пост-COVID змін з боку респіраторної системи у дітей з РРЗ, які перехворіли на середньо-тяжкі та тяжкі форми COVID-19 розроблено комплекс діагностичних заходів, які включають спірометричне дослідження з оцінкою гіперреактивності бронхів, визначення клітинного складу та імуноцитохімічних маркерів макрофагів та НК-клітин в мазку відбитку зі слизової носа та індукованого мокротиння.

Для профілактики респіраторних вірусних інфекцій в епідемічний сезон, включаючи пандемічні періоди, розроблено та запропоновано алгоритм ведення дітей з РРЗ з урахуванням комплексу факторів ризику, що дозволило оптимізувати підходи до призначення лікувально-профілактичних заходів для даної категорії дітей.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати проведених досліджень впроваджено в практику Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня №6 Дніпровської міської ради», педіатричне відділення, Комунального підприємства «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», педіатричне відділення №2, Комунального підприємства «Криворізька міська клінічна лікарня Криворізької міської ради №8» педіатричне відділення, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», відділення дитячої пульмонології та алергології у дітей, інфікованих та хворих на туберкульоз.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно було проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано наукову літературу за темою

роботи. Дисертантом самостійно проведено анкетування, відбір, формування груп хворих, проведено збір первинного матеріалу, анамнестичних даних. Самостійно дисертантом виконана первинна обробка та обрахунок результатів клінічних, генетичних, лабораторних, інструментальних методів. Самостійно проведена систематизація, узагальнення та статистичний аналіз отриманих даних. Особисто автором написаний текст дисертаційної роботи, сформовані висновки та практичні рекомендації. За матеріалами дисертаційної роботи підготовлені виступи на конференціях, опубліковані наукові статті та тези. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику лікувальних закладів. Дисертантом сумісно з науковим керівником розроблена анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну хворобу (SARS-CoV-2 у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику.

Робота виконувалась на базі ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (директор – академік НАМНУ Ю. Г. Антипкін).

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та результати дисертаційної роботи висвітлювалися автором на науково-практичних конференціях та конгресах: науково-практична конференція з міжнародною участю “Анафілаксія: покращити обізнаність, зберегти життя” (м. Київ, 26-27 лютого 2021 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3. 0» (для молодих вчених) (м. Київ, 26 квітня 2021 р.), науково – практична конференція “Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології, стандарти медичної допомоги” (м. Київ, 15-16 квітня 2021 р.), міжнародну науково-практичну конференцію алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (м. Харків, 19 квітня 2021 р.), “IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації”

(м. Чернівці, 19-21 травня 2021р.), ERS Virtual Congress 2021 (05-08 вересня 2021р.), XV конгрес педіатрів України “Актуальні питання педіатрії” (м. Київ, 12-13 жовтня 2021 р.), Науково-практична конференція «YOUNG SCIENCE 4. 0» (м. Київ, 30 травня 2021 р.), 21st International Congress on Pediatric Pulmonology CIPP XXI (virtual) (30 червня – 03 липня 2022 р.), ERS International Congress 2022 (м. Барселона 04-06 вересня 2022 р.), 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (м. Барселона 7-11 жовтня 2022 р.), науково – практична конференція з міжнародною участю “ІПП-2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії” (м. Київ, 19-20 квітня 2023 р.), Науково – практична конференція “Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології, стандарти медичної допомоги” (м. Київ, 27-28 квітня 2023 р.), EAACI Hybrid Congress (м. Гамбург, 09-11 червня 2023 р.), ERS International Congress 2023 (м. Мілан, 09-13 вересня 2023 р.).

Публікації. За даними дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, з них 2 оглядові статті, 5 оригінальних статей, 10 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, в тому числі з міжнародною участю, отримано 4 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір. Серед усіх статей 7 статей опублікована у журналах, які індексуються у Scopus. Зміст проведеного дослідження повністю відображений у публікаціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 232 сторінках друкованого тексту, містить в своєму складі анотацію, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, дизайн дослідження, матеріали та методи дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел та додатки.

Дисертація проілюстрована 20 таблицями та 24 рисунками. Список літератури містить 299 джерела, із них 233 латиницею та 66 кирилицею.

РОЗДІЛ 1.
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ РЕКУРЕНТНИХ
РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ
COVID-19
(огляд літератури)

1.1 Сучасні уявлення про формування та клінічний перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей.

Захворювання органів дихання серед дитячого населення залишаються актуальною проблемою для системи охорони здоров'я [1]. На сьогоднішній день респіраторні захворювання (РЗ) є найпоширенішою з причин звернення до лікарів та госпіталізацій дітей у світі [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на РЗ припадає 6% від загальної кількості захворювань [3]. У структурі захворювань дітей віком 4-14 років, хвороби органів дихання займають провідне місце та становлять 25% [4]. Відповідно до даних Антипкіна Ю.Г. (2018р.) [5, 6, 7] поширеність РЗ серед дітей та підлітків в Україні сягає 58,0 %.

Особливе місце у когорті захворювань органів дихання посідають повторні епізоди РЗ, у зв'язку з подібністю клінічних проявів, неоднорідністю причин, що їх викликають, та обмеженою інформативністю загальноприйнятих методів діагностики [7, 8, 9, 10, 11]. Повторні епізоди, особливо на тлі залишкових змін після попереднього гострого респіраторного захворювання (ГРЗ), можуть мати затяжний перебіг та у майбутньому сприяти формуванню хронічних захворювань респіраторної системи (РС) [5, 6, 12, 13], тому залишається актуальним на сьогоднішній день питання повторних респіраторних захворювань і впливу їх частоти на загальний стан здоров'я дитини та гармонійний розвиток [14].

Ще у 1998 році ВООЗ визнала РЗ, як гострі, так і рецидивуючі - «забутою пандемією». РЗ є основною причиною захворюваності у країнах з високим рівнем

доходу (США, Канада та Західна Європа) [15], які спричиняють 20% звернень до лікарів і 75% призначень антибіотиків [16].

За даними ВООЗ, серед дітей віком до 5 років може щорічно відмічатися від 7 до 9 епізодів ГРЗ [17]. У підлітків щорічно в середньому фіксується від двох до чотирьох епізодів вірусних інфекцій [18]. Середньостатистична дитина хворіє близько 6 разів на рік. Загалом кожна дитина хоча б один раз на рік переносить ГРЗ, в той час як серед 10–15% дітей встановлюється до 12 епізодів на рік [14]; таких дітей раніше називали «дітьми, що часто хворіють або часто хворіючі діти» [18, 20].

У сучасній фаховій літературі відсутнє поняття “часто хворіюча дитина (ЧХД)”, тому для визначення повторних респіраторних захворювань використовують визначення «recurrent respiratory infections» – рецидивні, або рекурентні респіраторні інфекції. У вітчизняній літературі частіше зустрічається поняття “рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ)” [14].

Варто відзначити, що в Міжнародній класифікації хвороб X перегляду (МКХ-10) відсутні рецидивні/рекурентні респіраторні інфекції. Відповідно МКХ-10, розрізняють тільки гострі та хронічні хвороби верхніх дихальних шляхів: J00 – Гострий назофарингіт; J01 – Гострий синусит; J02 – Гострий фарингіт; J03 – Гострий тонзиліт; J04 – Гострий ларингіт та трахеїт; J05 – Гострий обструктивний ларингіт та епіглотит; J31 – Хронічний риніт, назофарингіт та фарингіт; J32 – Хронічний синусит; J35 – Хронічні хвороби мигдалин та аденоїдів; J37 – Хронічний ларингіт та ларинготрахеїт; J40 – Бронхіт, неуточнений як гострий чи хронічний. У новому перегляді МКХ-11, ці коди залишаються без змін [21].

Постає питання критерій включення дітей до групи РРЗ. Одними з перших ще у 1986 р. критерії включення дітей у групу РРЗ запропонували академік А.А. Баранов і професор В.Ю. Альбіцький, враховуючи частоту виникнення епізодів ГРЗ залежно від віку дитини [14]. Згідно з критеріями, такими пацієнтами були діти віком до 1 року, якщо вони хворіли на ГРЗ ≥ 4 разів на рік; віком від 1 до 3 років – при частоті ГРЗ ≥ 6 разів на рік; віком від 3 до 5 років – при ≥ 5 епізодах

ГРЗ на рік; дітей старше 5 років, якщо ГРЗ виникали ≥ 4 разів на рік [14]. Однак, на думку деяких дослідників, оцінювання тільки частоти ГРЗ, навіть у залежності від віку дитини, не є коректним. Так, З. С. Макарова запропонувала враховувати також важкість кожного епізоду ГРЗ, наявність ускладнень, коморбідних станів, алергологічний анамнез [22]. У результаті з'явилися підгрупи: «істинно» та «умовно» часто хворіючі діти, – а також три клінічні типи: соматичний, оториноларингологічний і змішаний [22].

Дещо інакший підхід запропонували Г.А. Самсигіна та Є.М. Вижлова (2016 р.). Відповідно до їх критеріїв, потрібно розраховувати так званий індекс резистентності (ІР) – відношення кількості епізодів ГРЗ, що поділене на кількість місяців спостереження. Якщо дитина протягом 1,5–2 місяців має два епізоди ГРЗ або протягом 3 місяців – ≥ 2 епізодів, то це виступає підставою для розрахунку цього індексу. При значенні ІР понад 0,3 дитину вважають ЧХ [14, 18].

У професійній літературі інших країн, можна зустріти відмінні критерії діагностики РРЗ серед дітей. Так, у Фінляндії до дітей із РРЗ зараховують тих, які мали ≥ 5 епізодів гострого середнього отиту, ≥ 3 епізоди синуситу та/або 2 пневмонії на рік [14, 24]. На думку вчених з Китаю, для підтвердження РРЗ достатньо щонайменше двох епізодів інфекцій нижніх дихальних шляхів протягом одного року [14, 25]. Група вчених з Італії пропонує вважати рекурентними респіраторними інфекціями (без чіткої ідентифікації) такі, що трапляються ≥ 8 разів на рік, для дітей віком до 3 років; ≥ 6 інфекцій на рік – для дітей віком понад 3 роки [26]. Деякі автори відносять до групи РРЗ, дітей котрі мали 10–12 епізодів ГРЗ на рік, переважно у період з вересня до квітня, що різко збільшує кількість пропущених занять у школі [27]. В той же час інші роботи засвідчують, що така кількість характерна і для здорових дітей, які відвідують дитячий колектив [28].

Однак найбільш широко на сьогоднішній день використовуються рекомендації імунологічної групи Італійського товариства педіатрів (Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria), відповідно до яких для діагностики

РРЗ має бути наявний принаймні один із таких критеріїв: ≥ 6 РІ на рік; ≥ 1 РІ на місяць за період із вересня по квітень із залученням верхніх дихальних шляхів; ≥ 3 РІ на рік із залученням нижніх дихальних шляхів [29, 30]. Критеріями виключення виступають: первинний або вторинний імунодефіцит, муковісцидоз, вади розвитку респіраторної системи, первинна циліарна дискінезія [29].

Зважаючи на те, що захворювання органів дихання посідають одне з перших місць у загальній структурі захворюваності серед дітей, РРЗ є однією з провідних проблем на сьогоднішній день. Актуальність вказаної патології, як для дослідників так і для практикуючих лікарів, обумовлена її медичною та соціальною значимістю. Перш за все при РРЗ знижується якість життя пацієнтів, виникає вагомий дефект стану здоров'я, частіше спостерігають ускладнення, що потребують стаціонарного лікування. Повторні епізоди, особливо на тлі залишкових змін після попередньо перенесеного гострого респіраторного захворювання (РЗ), можуть мати затяжний перебіг та в майбутньому сприяти формуванню хронічних захворювань респіраторної системи (РС). Окрім того, діти з РРЗ частіше мають хронічні вогнища інфекції, анемії, алергічні реакції тощо [31, 32], тоді як у 80 % дітей, які перенесли понад 8 «респіраторних епізодів» на рік, відмічали синдром хронічної втоми, майже у половини – лімфаденопатія, у 25 % – повторні бронхообструкції [16], у 12,0 % – алергічну респіраторну патологію [34]. Також РРЗ створюється додаткове фармако-економічне навантаження на сім'ю хворої дитини, систему охорони здоров'я і державу в цілому (збільшується кількість днів непрацездатності батьків по догляду за хворою дитиною, частота та тривалість госпіталізацій) [35], погіршується успішність дитини та її соціалізація в дитячому колективі, психоемоційний стан, що викликано пропусками занять. При РРЗ відмічається часте невиправдане призначення антибіотикотерапії [16], яке призводить до вироблення резистентності умовнопатогенних мікроорганізмів, які входять до мікробіоти людини, що порушує нормальний баланс мікрофлори, полегшуючи колонізацію патогенами. Подібним чином РРЗ спричиняють збільшення частоти

використання кортикостероїдів, як системних так і, особливо, інгаляційних, адже наразі небулайзери, наявні майже у кожній родині де є діти, і батьки безконтрольно використовують інгаляції у дітей з поствірусними хрипами.

Окремої уваги потребує роль РРЗ у розвитку дитини, зокрема у становленні її імунної системи (ІС) [37]; так, на ХІХ Міжнародному конгресі педіатрів задекларовано, що декілька перенесених гострих ринофарингітів стимулюють захист організму, і в свою чергу позитивно впливають на стан ІС [38, 39, 40]. Деякі автори вважають, що “тренувати” ІС допомагають також епізоди риніту, назофарингіту та навіть бронхіту [41, 42]. “Тренованість імунітету” (ТІ) відбувається на основі вродженого імунітету, варто зазначити, що важливе місце у тренованості імунітету та запобіганню частим епізодам РЗ посідає рутинна вакцинація [43]. У доступних джерелах описується, що ТІ - це модифікація клітин вродженої ІС для створення «пам'яті» про патоген [44, 45]. ТІ не створює антитіл при підготовці до другої зустрічі з патогеном, замість цього імунітет, в основному, забезпечується епігенетичними модифікаціями, змінами експресії генів і клітинної функції без змін вихідної послідовності ДНК. Отриманий у результаті імунітет зберігається до декількох місяців, на відміну від класичної імунологічної пам'яті (яка може зберігатися протягом усього життя), і зазвичай є неспецифічним, оскільки не відбувається вироблення специфічних антитіл/рецепторів [41, 45, 46, 47].

Існує ряд досліджень, які описують, що школярі, які попередньо відвідували дошкільні навчальні заклади (ДНЗ), менш схильні до РРЗ в подальшому, а також діти шкільного віку, які не відвідували попередньо ДНЗ, але у сім'ї яких є брати/сестри < 5 років, які відвідують дитячий садок, аналогічно менш піддатливі повторним епізодам респіраторних захворювань (РЗ). Цю закономірність вчені пояснюють саме Т, адже у ДНЗ діти мають більше контактів з вірусними агентами [47].

Термін «тренований імунітет» є відносно новим [44, 45, 46], імунологічна пам'ять раніше розглядалася тільки, як частина адаптивного імунітету [48]. Термін «вроджена імунна пам'ять» іноді використовується як синонім терміну «тренований імунітет», який вперше був введений вченим М.Нетеа та його колегами Д. Квінтін і Д. ван дер Меєром (Відділення внутрішньої медицини та Радбаутський центр інфекційних хвороб, Медичний центр Університету Радбауд, Неймеген, Нідерланди) [49], який вперше описали в 2011 році у своєму дослідженні під назвою «Тренований імунітет: пам'ять для вродженого захисту господаря» [50]. В той час, як в окремій статті, опублікованій 30 квітня 2020 р. в журналі *Lancet* вчені описали утворення ТГ, шляхом вакцини БЦЖ [51]. Дана вакцина може мати неспецифічний сприятливий вплив на ІС, яка у подальшому зможе захищати від широкого спектру інших інфекцій. У ряді робіт описується зв'язок даної вакцини з ймовірністю інфікуванням вірусом SARS-CoV-2, та важкість перебігу коронавірусної хвороби, як у дітей так і у дорослих [52, 53, 54].

Серед РРЗ виділяються: РРЗ верхніх та нижніх дихальних шляхів [9, 14, 15]. До РРЗ верхніх дихальних шляхів відносяться повторні епізоди синуситу/риносинуситу, ринофарингіту, фарингіту, ларингіту, трахеїту та отиту, а до нижніх дихальних шляхів бронхіту, пневмонії.

Патогенез РРЗ на сьогодні детально досліджується. РРЗ — мультифакторне, екологічно залежне захворювання, провідною патогенетичною ланкою якого є рецидивуюче запалення слизової оболонки бронхіального дерева, обумовлене зниженням місцевих факторів захисту і загальної імунологічної резистентності організму [55]. А тому сутність змін, що виникають при РРЗ, трактують із позиції ймовірної трансформації у хронічну патологію (хронічний бронхіт, бронхіальна астма).

В основі патогенезу лежать низькі захисні можливості слизової оболонки дихальних шляхів у дітей, що обумовлено низькою фагоцитарною активністю макрофагів і нейтрофілів; недостатністю мукоциліарного кліренсу; низькою

неспецифічною ферментативною активністю слизової (дефіцит лізоциму, лактоферину, інтерферону) [7, 35, 55]; зниженою протеолітичною активністю трахеобронхіального секрету. Все вищенаведене вирізняє особливу вразливість дихальних шляхів дітей за умови несприятливого впливу певних провокуючих факторів.

Етіологія РРЗ представлена: вірусами, бактеріями (пневмокок, гемофільна паличка), мікоплазмами; при цьому нерідко істинною причиною загострення є вірусно-бактеріальні чи вірусно-мікоплазменні асоціації. Здебільшого як етіологічні патогени РБ виділяють *Streptococcus pneumoniae* (32–40 %), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* як у монокультури, так і в асоціаціях, також *Acinetobacter* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* та *Streptococcus pyogenes* [56, 57]. Отже, дослідження останніх років все частіше звертають увагу на роль саме асоціацій, що пов'язано з погіршенням загального стану здоров'я дітей. Зокрема, суттєво збільшилась частка хронічних вогнищ інфекції в дітей з РРЗ (\approx 25–30 % віком до 6 років), насамперед з боку носоротоглотки, що асоціюється з постійною персистенцією окремих інфекційних агентів [58, 59, 60, 61].

Наразі визначено декілька груп тригерних факторів або факторів, які індукують виникнення РРЗ [25, 32, 62, 63, 64, 65]:

- соціально-економічні - низький рівень матеріального забезпечення сім'ї, несприятливі житлові умови, пасивне тютюнопаління;
- екологічні - низька якість повітря;
- медичні - наявність супутньої патології, хронічних захворювань, низький рівень вакцинації, обтяжений алергологічний анамнез;
- імунологічні;
- пренатальні - гестози вагітності, TORCH-інфекції матері, передчасні пологи;

- постнатальні - низька маса при народженні, дефекти вигодовування дітей на першому році життя (пізніше перше прикладання до грудей, раннє штучне вигодовування, порушення дієти матері, раннє введення прикорму).

Нині відомо, що раннє прикладання до грудей та тривале грудне вигодовування покращує адаптацію дитини та сприяють формуванню імунної системи, а пізнє прикладання, навпаки призводить до масивної колонізації не біфідогенної, а умовно патогенної і внутрішньолікарняної мікробної флори [68].

В свою чергу, аналіз результатів катамнестичних даних дітей з РРЗ виявив, що для формування РРЗ важливе значення мали умови проживання дітей. Так, частота РЗ серед дітей, які проживали в старому будинку з проведеним ремонтом у помешканні більше 10 років тому, була більшою порівняно з контрольною групою [69]. Перш за все негативно впливає наявність плісняви у будинку та підвищена вологість повітря, ці чинники підвищують ризик інфікування респіраторними інфекціями та розвитку atopічних захворювання [70]. Таким чином, погані умови проживання можуть знижувати загальну загартованість дитини та стійкість до впливу факторів оточуючого середовища, головним чином інфекційних агентів.

Вчені, також, описують такий важливий фактор ризику виникнення РРЗ, як пасивне паління дітей в сім'ї [71, 72, 73, 74]. При пасивному палінні, в першу чергу, страждає місцевий імунітет слизових оболонок верхніх дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, що в свою чергу тягне за собою розвиток дефіциту sIgA (лізоциму та клітинно-опосередкованого імунітету слизових оболонок, що є причиною різкого зниження противірусної резистентності організму) [71]. Крім того, куріння матері під час вагітності також сприяє частим РІ у дітей, так як пов'язане з зниженням форсованого видиху після народження та протягом перших років життя [73, 74]. У моделях на тваринах, куріння матері під час вагітності знижувало рівень циклічного аденозинмонофосфату і підсилювало активність ферменту фосфодіестераза-4 з подальшим підвищенням гіперреактивності легень,

що сприяло колонізації патогенів [75, 76]. Більше того, діти жінок, які палять, мають знижені вроджені реакції, опосередковані Toll-like рецептори [77].

Також, вагомим фактором розвитку РРЗ є зниження рухової активності дитини та тривалості прогулянок серед дітей. Так у попередніх дослідженнях було встановлено що діти, які недостатньо часу проводили на прогулянках, частіше страждали на РРЗ порівняно з контрольною групою (53,5% проти 4,5%, $p < 0,05$), а це в свою чергу може знижувати вентиляційну здатність легень, їх резистентність та оксигенацію крові, що в свою чергу призводить до порушення процесів адаптації, правильного формуванню організму дитини та імунітету [78].

Оцінка даних мікробіологічного обстеження у попередніх дослідженнях показала, що у 47,9% дітей з РРЗ відмічалися позитивні бактеріологічні аналізи на мікрофлору з зіву; 21,1% дітей з РРЗ були носіями патогенної мікрофлори в носі проти 13,6% позитивних результатів мазків із зіву та 2,27% із носу у дітей контрольної групи. Найчастіше в групі дітей з РРЗ висівались із зіву золотистий стафілокок (25,4%), β -гемолітичний стрептокок (3,5%), *Str. agalacticae* (2,1%), кишкова паличка (2,1%), ентерококи (1,4%), гриби роду *Candida* (1,4%), синьогнійна паличка (0,7%), з носу – золотистий стафілокок (3,5%), β -гемолітичний стрептокок (16,9%), пневмококи у 2,1% випадків, що свідчить про низьку контаміційну резистентність слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і наявність дизбіозу у цих дітей. Носійство патогенної мікрофлори в носоротоглотці, за даними різних вчених, приводить до формування гіперчутливості рецепторного апарату бронхів, сенсibiliзації організму з підвищенням IgE до вірусів і бактерій на тлі дефіциту інших факторів місцевого захисту, що зумовлювало рецидивування респіраторної патології у вигляді синуситів, отитів, бронхітів і т.д. [4, 11, 12, 14].

1.2 Актуальність проблеми повторних епізодів РПЗ у дітей під час пандемії COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірус-2 (SARS-CoV-2), вперше діагностована в грудні 2019 року в провінції Ухань, Китай, стала глобальною кризою громадського здоров'я. Вірус швидко поширювався світом, і вже 11 березня 2020 року, ВООЗ оголосили COVID-19 пандемією [79, 70].

Вірус SARS-CoV-2, який є одноланцюговим РНК вірусом, що відноситься до сімейства Coronaviridae, роду Betacoronavirus тропний до нижніх дихальних шляхів [81, 82], до легень, тому серед когорти РПЗ, саме рецидивуючі броніти викликають особливий інтерес у період пандемії COVID-19.

Діти, так само, як і дорослі схильні до інфікуватися вірусом SARS-CoV-2. Ряд системних оглядів показав, що 1–6,4% від загальної кількості випадків інфікування SARS-CoV-2 у світі, складають діти, а рівень смертності серед дітей нижчий, ніж серед дорослих і складає 0,4% від загальної кількості летальних випадків [81, 82, 83, 84]. Хоча поширеність COVID-19 серед дітей нижче, ніж у дорослих, захворювання реєструється в різному віці, навіть у новонароджених і дітей до року, а сімейні випадки добре задокументовані [80, 81, 82, 83, 84].

Поширеність COVID-19 у дітей із часом змінювалась. Так, китайські центри з контролю й профілактики захворювань повідомляли, що тільки 2 % з 72314 зареєстрованих випадків мали місце в дітей [80, 81, 85]. Пізніше данні США показали, що діти становлять 9–12 %, і вже до середини листопада 2020 року кількість випадків COVID-19 у дітей перевищила позначку в 1 мільйон [81, 86]. Серед країн з найвищою поширеністю COVID-19 у дітей були: Китай — 2,2 % [81, 87]; США — 2,0 % [81, 88]; Італія — 1,2 % [81, 89] та Іспанія — 0,8 % [81, 90]. COVID-19 частіше реєструвався в дітей вікової групи від 12 до 17 років порівняно з віковою групою від 5 до 11 років [81, 91]. Немовлята становили 0,3 % усіх дітей

з COVID-19 [81, 92]. Отже, до SARS-CoV-2-інфекції вразливі всі вікові категорії дітей.

Перебіг серед педіатричних пацієнтів відмічається від асимптомного до важкого [79, 93, 94]. Факторами ризику важкого перебігу COVID-19 серед дітей виступають: супутні захворювання (ожиріння, діабет, серцеві захворювання, хронічні легеневі захворювання, окрім астми), судомні розлади, імунодефіцити, соціальні чинники (неповні сім'ї дітей, низький рівень доходу сім'ї, тощо) [79].

Найбільш поширеними симптомами серед пацієнтів дитячого віку на початку пандемії, була лихоманка (98%), втома (96%), сухий кашель (59.4%), головний біль (8%), діарея (3%) [80]. Серед лабораторних показників відмічалася лімфопенія (11.4%), підвищення С-реактивного білку (СРБ) (18.6%) [95]. В ході пандемії клінічні, епідеміологічні та лабораторні характеристики COVID-19 серед дітей, почали відрізнятися між різними роками пандемії, це було зумовлено генетичними змінами вірусу. SARS-CoV-2, як і всі віруси змінювався (мутував) в ході своєї реплікації та поширення у популяції [81, 82]. У результаті мутацій формувалися нові вірусні варіанти, які змінювалися за своїми характеристиками та проявами, як клінічними так і лабораторними. Нові варіанти вірусу зумовлювали хвилеподібний перебіг пандемії COVID-19 у світі [96]. Відповідно під час кожної нової хвилі, переважали певні варіанти вірусу. Так для третьої хвилі, коли переважав штам Дельта, з вересня по грудень 2021 більш характерними були респіраторні скарги, такі як візинг, ціаноз, задишка, в той час як для п'ятої хвилі кашель, нежить, втрата апетиту, нудота/блювота [97, 98]. Біль в горлі, міалгія, аносмія та агевзія переважали під час першої хвилі COVID-19 [99].

В попередніх дослідженнях вчені визначили основні клінічні ознаки COVID-19 серед дітей із РРЗ, ними став сухий кашель (94,7%), лихоманка (81,9%), втрата апетиту (76,6%), втома (76,6%), загальна слабкість (74,5%), ринорея та/або

закладеність носа (71,2%) і біль у горлі (64,9%). Тобто, не було визначено специфічних характерних симптомів серед даної когорти дітей.

COVID-19, як і іншим вірусним захворюванням притаманна сезонність. Зростання лабораторно підтверджених випадків COVID-19, як правило, припадає на осінньо-зимовий та зимово-весняні періоди з піковими підйомами в жовтні-листопаді та лютому-березні місяцях [100]. Пікове підвищення випадків ГРВІ помісячне у різні роки, зображено на Рис.1.

Active Cases in Ukraine

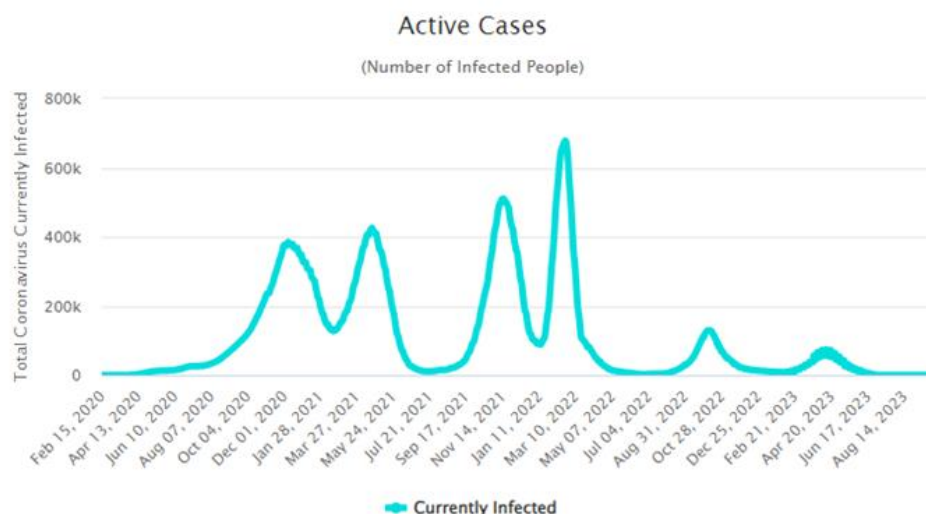


Рисунок. 1.1 Кількість випадків ГРВІ серед населення України.

В аналогічні періоди відбувається і збільшення захворюваності на інші сезонні респіраторні інфекції (грип, парагрип, респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус, метапневмовірус людини і т.д.). Ця закономірність обумовлена факторами зовнішнього середовища, а саме погодніми умовами, адже в дані періоди температура зовнішнього середовища знижується та в свою чергу підвищується вологість повітря, ці фактори є сприятливими для розмноження респіраторних вірусів. Також, не менш важливим є те, що саме в ці періоди року починається

навчальний рік, діти більше часу проводять в закритих колективах, малопровітрюваних приміщеннях.

Проте, у перший рік пандемії нової коронавірусної інфекції (COVID-19), було відзначено скорочення рівня захворюваності РЗ серед дітей. Про це у своїх роботах писали вчені з Америки [101], які відзначили зниження випадків грипу, як серед дітей, так і серед дорослого населення. За даними CDC у Сполучених Штатах активність грипу була історично низькою протягом зимово-весняного сезону 2020 року, і залишалася низькою протягом осені 2020 – березня 2021 р. Циркуляція інших респіраторних збудників, зокрема РС- вірусу (RSV), звичайного коронавірусу людини (HCoV) типів OC43, NL63, 229E та HKU1 [102], а також вірусів парагрипу (PIV) типів 1–4, також знизилася на початку 2020 р. та не зросла до весни 2021 р. Циркуляція метапневмовірусу людини (HMPV) зменшилася в березні 2020 р. і залишалася низькою до травня 2021 р. Респіраторний аденовірус (RAV) циркулював на низькому рівні протягом 2020 р. та на початку травня 2021 р. Циркуляція риновірусу та ентеровірусу (RV/EV) зменшилася в березні 2020 р., та залишалася низькою до травня 2020 р., а потім підвищилася майже до сезонного рівня передпандемії. В той час, у Японії кількість випадків сезонного грипу серед дітей протягом 2020 р. зменшилася майже вдвічі порівняно з попередніми роками [103]. Вчені з Австралії у своєму дослідженні теж встановили зменшення випадків грипу в 2020 р. та зафіксували зниження на 65–75% випадків виявлення РС-вірусу та грипу протягом зими 2020 р. порівняно з 2012–2019 рр., але в той же час відмічали збільшилися випадки аденовірусної інфекції, пояснивши це більш широким охопленням тестування хворих, які звертаються до медичних установ [104]. Вчені з Китаю відзначили зменшення випадків інфікування вірусом грипу та іншими сезонними вірусами на 25-35% не лише в 2020 році, а і в 2021 р. [105]. Серед Європейських країн спостерігалася аналогічна тенденція до зниження випадків грипу та сезонних вірусних захворювань на 47,5 – 50 % за даними European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [100, 106]. В наведених вище

закономірностях, визначалася чітка кореляція рівня захворюваності на ГРЗ з впровадженням жорсткого локдауну в період перших років пандемії та інших карантинних заходів (соціальне дистанціювання, масковий режим). Локдаун (англ. lockdown) — це нагальний протокол дій і система обмежувальних заходів, що вводяться з метою стримання поширення захворюваності [107].

Аналогічна тенденції прослідковувалася і в Україні, відповідно до звітів Центру громадського здоров'я в сезон 2020 - 2021 рр. [108, 109, 110] показники вірусних захворювань були нижчі за наступні роки пандемії, та за попередні роки (Табл. 1.1, 1.2).

Таблиця 1.1

Рівень захворюваності на ГРЗ в Україні в період з 2020 по 2023 рр.

Показники	ГРЗ, 40–20 тижні сезонів					
	2022/2023		2021/2022		2020/2021	
	Абсолютна	%	Абсолютна	%	Абсолютна	%
Кількість випадків	8 484		8 024		2 083	
Інтенсивний показник	12 691,7		18 255,9		5 321,9	
Взято зразків матеріалів	2 123	25,0	1 193	14,9	600	28,8
Усього позитивних зразків	979	46,1	461	38,6	317	52,8
Кількість вірусів грипу, із них:	435	44,4	25	5,4	1	0,3
А	379	87,1	24	96,0	1	100,0
А(Н1)рdm09	0	0	0	0,0	1	100,0
А(Н3)	7	1,8	13	54,2	0	0,0
А не субтипований	372	98,2	11	45,8	0	0,0
В	56	12,9	1	4,0	0	0,0
Інші віруси респіраторної групи інфекцій, із них:	544	55,6	436	94,6	316	99,7
Парагрип	19	3,5	2	0,5	19	6,0
Аденовіруси	7	1,3	4	0,9	4	1,3
RS-віруси	81	14,9	21	4,8	23	7,3

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5	6	7
Риновіруси	62	11,4	31	7,1	35	11,1
Бокавіруси	0	0	8	1,8	11	3,5
Коронавіруси типів OC43, 229E, NL63, HKU1	0	0	9	2,1	39	12,3
Метапневмовіруси	39	7,1	2	0,5	26	8,2
SARS-CoV-2	336	61,8	359	82,3	159	50,3

Таблиця 1.2

Рівень захворюваності на грип в Україні до пандемії COVID-19 з 2018 по 2020 рр.

Показники	ГРЗ, 40–20 тижні сезонів	
	2018–2019	2019–2020
Кількість випадків	996	962
Взято зразків матеріалів	255	365
Кількість вірусів грипу	27	90
А	27	78
А(Н1)pdм09	8	54
А(Н3)	6	3
А не субтипований	13	21
В	0	12

Захворюваність на всі поширені дитячі респіраторні захворювання різко знизилася в сезоні респіраторних захворювань 2020 – 2021 рр., тобто на першому році пандемії COVID-19. Однак, зниження захворюваності на ГРЗ у дітей у цей період було обумовлено не поліпшенням здоров'я дітей та підвищенням їх резистентності до збудників сезонних ГРІ, а цілим рядом протиепідемічних заходів: суворої ізоляції хворих і контактних до отримання негативного результату тесту на SARS-CoV-2, використання індивідуальних засобів захисту, припинення відвідування дитячих дошкільних закладів, дистанційного навчання школярів і т.д. в період пандемії COVID-19. Збудники ГРІ, хоч і з певними особливостями, але продовжували циркулювати, тому, як тільки карантинні заходи були послаблені,

почав відмічатися підйом захворюваності на сезонні респіраторні інфекції, як в Україні так і в інших країнах [7-11]. Для РРЗ характерна/притаманна сезонність. Піки РРЗ відмічаються в осінньо-зимовий період, і менш часто у весняний [111, 112, 113].

1.3 Вплив генетичних чинників на частоту рекурентних респіраторних захворювань у дітей

Схильність дітей до повторних епізодів респіраторних захворювань, як відомо, обумовлена цілим рядом чинників, таких як - вірусні, мікробні, соціальні, екологічні тощо [114, 115]. Проте, вагому роль у розвитку РРЗ мають генетичні фактори індивіда [116, 117]. В останні роки все більший інтерес викликає ангіотензинперетворюючий фермент (АСЕ), який є ключовим ензимом ренін-ангіотензинової системи (РАС) та відіграє провідну роль у патогенезі респіраторних інфекцій, а також деяких хронічних хвороб респіраторної системи [117, 118, 119, 120].

АСЕ в основному експресується у легенях і виявляє протизапальну дію через катаболізацію брадикінінів і тахікінінів [118, 122, 123], які викликають звуження гладкої мускулатури дихальних шляхів, набряк бронхів, гіперсекрецію слизу та нейрогенне запалення [118, 124, 125]. З іншого боку, АСЕ перетворює ангіотензин I у вазоактивний ангіотензин II [118, 124, 125], який впливає на проліферацію клітин гладкої мускулатури дихальних шляхів, а також адгезію та агрегацію тромбоцитів і моноцитів, що в свою чергу може сприяти надмірній обструкції дихальних шляхів [119, 122, 125, 126].

Одноименний ген *АСЕ* людини, котрий знаходиться на довгому плечі хромосоми 17q23 складається з 26 екзонів і має наявність (інсерція I) або відсутності (делеція D) повторюваної послідовності Alu розміром 287-bp в інтроні 16 [122, 127, 128, 129]. Виділяються три різні генотипи *АСЕ*: DD, II – гомозиготи та гетерозиготи - ID [122, 127]. При цих генотипах спостерігаються різні рівні

активності ACE у плазмі крові і при кожному з них відмічаються різні рівні даного білка [120, 127, 129, 130, 131, 132]. Генотип DD асоціюється з найвищими рівнями активності ACE у плазмі, тоді як генотип II корелює з найнижчими рівнями [127, 133], як результат варіації у поліморфізмі I/D гена ACE, можуть спровокувати розвиток деяких респіраторних захворювань [131, 132, 133].

З доступних джерел відомо, що ACE надмірно експресується у легенях та відіграє ключову роль у метаболізмі пептидів, він займає провідну ланку у патогенезі РЗ [119, 122, 126, 134, 135]. На даний момент є дискусійним питання того, який алель гена ACE асоційований з важким перебігом РЗ [122, 128]. Наявні роботи де повідомляється, що алель D гена ACE пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку пневмонії, дихальних розладів, легеневої гіпертензії та гострого респіраторного дистрес-синдрому при вірусних інфекціях [136, 137, 138, 139], особливо при інфікуванні вірусом SARS та SARS-CoV-2 [129, 140, 141]. У дослідженні вчених з Китаю встановлено, що генотип DD асоціюється з епізодами візингу серед дітей на фоні РЗ, при цьому рівень сироваткового IgE у обстежуваних дітей був у нормі і не було встановлено позитивної кореляції між поліморфізмом I/D гена ACE та рівнем IgE [116, 142].

В період пандемії COVID-19 з'явилася низка суперечливих досліджень з приводу того, який генотип та/або алель поліморфізму I/D гена ACE, може виступати прогностичним маркером тяжкого перебігу захворювання. З одного боку наявні дослідження, котрі пов'язують генотип DD з вищим ризиком інфікування вірусом SARS-CoV-2, важким перебігу захворювання та серйозним ураженням легень при ньому [143, 144, 148, 149], в той час як, генотип II негативно корелює з тяжким перебігом коронавірусної хвороби та летальністю від неї, тобто виступає протективним генотипом [139, 145, 146, 149]. З іншого боку є дослідження, які описують зв'язок генотипу II гена ACE з вищим рівнем смертності від COVID-19 та інфікуванням вірусом SARS-CoV-2 [150, 151, 152, 154]. Варто відмітити, що серед гомозигот II було виявлено підвищення рівня білка ACE2 в епітелії легень, що в

свою чергу, як відомо, могло полегшувати проникнення вірусу в організм хазяїна, оскільки ACE2 використовується вірусом SARS-CoV-2, як вхідні ворота для проникнення до клітини хазяїна [150, 152, 153]. Такі розбіжності у результатах досліджень вчених з визначення прогностичного маркера тяжкості перебігу COVID-19 за поліморфізмом I/D гена *ACE* можуть бути пов'язані з неоднорідною поширеністю генотипів та алелів серед різних етнічних груп і відповідно у різних країнах [150, 151, 152, 153].

Таким чином, в період пандемії COVID-19, ген *ACE* та його поліморфний варіант I/D викликає особливий інтерес як ген-кандидат важкого перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ в Україні, так як дана категорія дітей частіше піддається вірусним інфекціям.

Окремо серед молекулярно-генетичних маркерів, хочеться виділити поліморфізм rs12979860 гена *IFNL*. Нещодавно, були отриманні дані, про те що певні генетичні поліморфізми, зокрема різні генотипи за поліморфним варіантом rs12979860 гена *IFNL*, можуть виступати в якості предикторів важкості перебігу та розвитку пневмонії на фоні респіраторних вірусних інфекцій дихальних шляхів у дітей, зокрема COVID-19 та обумовлювати різну ефективність елімінації вірусних патогенів у дихальних шляхах [154].

Інтерферони (IFNs) є першою лінією захисту від патогенів, в тому числі респіраторних вірусів [154]. Під час ініціації противірусної імунної відповіді IFNs грають важливу роль у пригніченні вірусної реплікації, впливаючи на вроджений та адаптивний імунітет [155, 156, 157]. В цьому процесі приймають участь два типи IFNs: IFN типу I (IFN-I) та IFN типу III (IFN-III), також відомий як IFN-лямбда (IFN- λ) [158]. IFN-III в основному синтезуються дендритними клітинами респіраторного епітелію, внаслідок стимуляції інфекційними (вірусними) агентами під час першого контакту з патогенами, для яких респіраторний епітелій є вхідними воротами, а також макрофагами, гепатоцитами [159]. Сімейство інтерферонів III типу, включає чотири підтипи IFN λ : IFNL λ -1 (IL-29), IFNL λ -2 (IL-28A), IFNL λ -3 (IL-28B) і IFNL

λ -4 [154]. Усі ці білки закодовані в однойменних генах, які локалізуються на 19-й хромосомі і мають сильний зв'язок із вродженою противірусною імунною відповіддю, сприяючи експресії генів, чії противірусні та імунорегуляторні властивості стимулюються під час інфекційного процесу [154, 160]. Послідовність генів складається з п'яти або шести екзонів [160].

Інтерферони типу III або λ (IFN- λ) є нещодавно відкритими представниками сімейства інтерферонів і хоча деталі їх біологічної та патофізіологічної ролі зрозумілі лише частково, але наразі відомо, що вони виявляють широку противірусну активність, подібну до IFN типу I [157, 160]. Встановлено, що деякі IFN- λ індукуються патогенними мікроорганізмами людини, включаючи *M. tuberculosis*, папілома вірусом людини, вірусом грипу [160, 161]. За рахунок своєї високої експресії, зокрема, у епітеліальних клітинах котрі присутні у багатьох органах, таких як легені, печінка та кишечник, IFN- λ відіграє важливо роль у вродженому імунітеті [162].

В імунній відповіді, опосередкованій інфекцією SARS-CoV-2, саме IFN- λ є основоположником реакції вродженого імунітету проти даного вірусу [160, 161], яка характеризується пригніченням інфекції в епітеліальних клітинах бронхів і таким чином відіграє одну з ключових ролей у захисті організму від даного вірусу, адже для вірусу SARS-CoV-2 бронхи виступають одними з вхідних воріт [162]. Попередні дослідження показують, що вроджена імунна відповідь має вирішальне значення для боротьби з вірусною інфекцією та поширенням COVID-19 [53, 54].

Особливу увагу у призмі повторних епізодів вірусних захворювань дихальних шляхів та пандемії COVID-19 привертає ген *IFNL* та його генетичні варіанти, а саме однонуклеотидний поліморфізм rs12979860, який на сьогоднішній день вже доведено має противірусну активність проти РНК вірусів включаючи деякі коронавіруси. Даний поліморфізм здатен впливати на кліренс РНК вірусів таких як, гепатит С та РНК віруси дихальних шляхів [157, 164, 167]. Більше того, поліморфний варіанту rs12979860 ген *IFNL* є відомим фармакогенетичним

маркером ефективності противірусної терапії хронічного вірусного гепатиту С при лікуванні пег-інтерфероном [167].

У попередньому дослідженні серед руандських дітей з респіраторними вірусними інфекціями дихальних шляхів було встановлено, що даний поліморфізм та його генотип TT корелює з кліренсом РНК вірусів серед дітей та важкістю перебігу захворювання [168]. В той час, як у дослідженні вчених з Сербії алель С виступала фактором важкого перебігу COVID-19 та розвитком пневмонії на фоні нього [169]. Дану розбіжність у результатах можна пояснити тим, що алеля Т надмірно експресована серед африканської популяції, порівняно з європейською. Також, варто відмітити, що хоч алель С і виступає алелю ризику важкого перебігу, але носії даного алелю краще відповідають на лікування IFN, це у своєму дослідженні описували Sorentino et al. [170].

Таким чином, поліморфний варіант rs12979860 ген *IFNL* можна розглядати, як перспективний ген кандидат - фактор спадкової схильності до інфікування вірусом SARS-CoV-2, тяжкого перебігу COVID-19, ураження легень, особливо серед дітей, які схильні до частих вірусних інфекцій. Даний поліморфізм надає можливість розробити персоніфіковані профілактичні схеми з використанням інтраназального інтерферону відповідно до молекулярно-генетичних характеристик індивідів. Попередні дослідження *in vitro* та *in vivo*, з використанням екзогенного IFN у схемах лікування, показали позитивний вплив на інгібування продукції вірусів у культивованих клітинах легень [171, 172]. Виходячи з цього можна припустити, що IFN-λ буде ефективним профілактичним або терапевтичним противірусним засобом для лікування інфекції SARS-CoV-2 людини.

1.4 Цитологічні, імуноцитохімічні особливості мукозального імунітету та функція дихання у дітей з РРЗ, які хворіли на COVID-19

В структурі імунітету людини варто окремо виділити ту частину, яка першою вступає у контакт з патогенами та асоційована зі слизовими оболонками систем

організму – це мукозальний імунітет (МІ) [173, 174, 175]. Місцевий імунітет слизових оболонок він же МІ — перший бар'єр на шляху проникнення в організм патогенів. Реалізується МІ через назально- та бронхоасоційовану лімфоїдну тканину (NALT, BALT) [173, 174, 175, 176, 177]. Захисна функція забезпечується взаємозв'язками різних ланцюгів місцевого імунітету, серед яких велика увага приділяється як специфічним, так і неспецифічним факторам. До важливих неспецифічних факторів місцевого захисту відносять фагоцитарну функцію гранулоцитів та альвеолярних макрофагів, мукоциліарний кліренс слизових дихальних шляхів, а також ряд антибактеріальних та противірусних компонентів, що входять до секрету респіраторного тракту (лізоцим, лактоферин, інтерферон та інші) [173, 174, 175, 176, 178].

Важливу роль у реалізації місцевого імунітету відіграють натуральні (природні) кілери (НК) [179, 180, 181, 182]. НК-клітини - це вроджені лімфоцити, котрі забезпечують першочерговий, швидкий захист від вірусних інфекцій, обмежуючи їх поширення організмом, також приймають участь у контролі внутрішньоклітинних бактеріальних інфекцій, пухлин та здатні регулювати роботу інших імунних клітин [177, 179, 180, 181, 182]. Всі ці функції поставили НК-клітини на передній план сучасної імунології [182].

Анатомічним місцем вироблення НК-клітин є кістковий мозок [182]. Однак останнім часом зріс інтерес до НК-клітин, що знаходяться в певних тканинах (так звані тканинно-резидентні НК-клітини) [179, 180, 182, 183]. Легені є одним з основних резервуарів НК-клітин в організмі, де вони представляють близько 10-20% лімфоцитів [183, 185, 186, 187]. У людини зрілі НК-клітини ідентифікуються, як CD56 + лімфоцити [177, 179, 182, 188].

Захисна функція НК-клітини реалізується через утворення синапсів з хворими клітинами, а також з лейкоцитами, включаючи макрофаги та дендритні клітини в які вони інтегрують активаційні та інгібуючі сигнали від безлічі рецепторів [179, 182, 184]. Ліганди для рецепторів, що активують НК-клітини, включають

глікопротеїни як господаря, так і патогена. Крім того, НК-клітини активуються цитокінами, включаючи інтерферони типу I, інтерлейкін (IL)-12 та IL-18 [184, 189, 190, 191].

Важливо, що НК-клітини є потужним і раннім джерелом цитокінів, зокрема інтерферону IFN- γ , але вони також можуть продукувати асоційовані з Т-хелперами 2 (Th2) цитокіни, такі як IL-5 та IL-13, і регуляторні цитокін IL-10 [179, 183, 192]. Збільшення продукції IFN- γ відбувається під дією антитіл, що містять IL-12 та IL-18, під час повторного зараження патогеном [193, 194, 195, 196].

Таким чином, НК-клітини демонструють адаптивні властивості, подібні до пам'яті. Крім того, здатність виробляти IFN- γ зберігається протягом місяця і передається від материнської до дочірньої клітини, що свідчить про те, що ця пам'ять контролюється епігенетично [50]. Це додатково підтверджується спостереження про те, що активація НК-клітин цитокінами IL-12, IL-18 та IL-15 сприяє деметилюванню регуляторних елементів IFN- γ . Ці результати свідчать про те, що НК-клітини можуть розвивати неантигенспецифічну пам'ять, як результат тренований імунітет за участю НК-клітин більше нагадує класичну імунологічну пам'ять, оскільки відбувається розвиток принаймні частково специфічних клонів НК-клітин [50, 193]. Також було встановлено, що НК-клітини пам'яті індукуються вакциною БЦЖ [50, 196]. Ряд досліджень описує посилене виробництво IFN- γ НК-клітинами у вакцинованих добровольців, яке спостерігається протягом року після вакцинації, що свідчить про те, що БЦЖ індукує довготривалу пам'ять у НК-клітинах [50, 196].

Враховуючи, що дихальні шляхи є основним шляхом проникнення вірусних патогенів в організм людини в тому числі SARS-CoV-2 [162, 184], а НК - клітини є ключовим гравцем протидії ним, то не можна не оцінити вплив та зв'язок НК - клітин з частотою респіраторних захворювань у дітей, особливо в період пандемії COVID-19. Наразі активно досліджуються стратегії їх терапевтичного використання проти вірусних захворювань, включаючи коронавірусну хворобу-

2019 (COVID-19), але на даний момент достовірно не можна оцінити їх роль. Наявні дослідження, відповідно до яких підвищене виробництво IFN типу III НК-клітинами у дітей, інфікованих SARS-CoV-2, пов'язують з легшим перебігом захворювання порівняно з дорослими. З іншого боку є ряд досліджень, які описують що під час інфекції SARS-CoV-2 вірус перешкоджає належній імунній відповіді, порушуючи функціональність НК-клітин і це призводить до неправильної імунної відповіді на початкових стадіях захворювання і може викликати цитокіновий шторми в подальшому. Таким чином, залишається остаточно не встановлений вплив та роль НК-клітин у перебігу та лікуванні COVID-19 серед дітей з РРЗ.

Іншими важливими компонентами протидії вірусним патогенам є макрофаги, котрі являють собою гетерогенне сімейство тканинно-резидентних фагоцитуючих вроджених імунних клітин, які виконують фагоцитарну, імуномодулюючу функції [197, 198, 199, 200]. Макрофаги важливі, як для вродженого, так і для набутого імунітету дихальних шляхів і відіграють роль у захисті легень від вірусів, бактерій, мікобактерій і грибків, так як виступають одними з перших імунних клітин, які протидіють ним, а також підтримують гомеостаз легень [197, 198, 199, 200, 201]. Виділяється дві популяції макрофагів: альвеолярні макрофаги (АМ) та інтерстиціальні макрофаги (ІМ). АМ є переважною популяцією даних клітин, які в основному присутні в альвеолах і дихальних шляхах [197, 198, 199, 200]. ІМ легень локалізується саме в інтерстиціальному просторі, але також можуть знаходитися і в альвеолярному просторі у низькому відсотку [200].

Макрофаги, займають центральне місце в патогенезі інфекцій дихальних шляхів, включаючи *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, риновірус, грип і респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) [201, 202]. Після інфікування клітини виробляють високі рівні медіаторів, цитокінів та хемокінів [197, 198, 199, 200, 201]. Макрофаги вступають основними продуцентами IFN I типу, вироблення котрого починається при контакті їх з патогеном, спочатку клітини отримують сигнали через рецептори від мікробних патогенів або

пошкоджених тканин, потім реагують вивільненням запальних цитокінів, які усувають патогени, ініціюють запалення та залучення додаткових ефektorних клітин і сприяють відновленню тканин [197, 199, 202, 203, 204].

Інтерферони типу I (ІФН) під час респіраторної вірусної інфекції, мають вирішальне значення для придушення ранньої реплікації вірусу шляхом ініціації фагоцитозу та вивільнення цитокінів, які в подальшому також активують і NK-клітини [197, 199, 200, 201, 202, 203]. Однак, при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 може порушуватися робота макрофагів та розвиватися стан по типу синдрому активації макрофагів (MAS), який призводить до тяжкого перебігу COVID-19 та розвитку цитокінового шторму, стану який є загрозливим для життя [203, 205]. Варто зазначити, що на основі попередніх досліджень, макрофаги вважаються головними промоторами цитокінового шторму під час інфекції SARS-CoV-2. [203, 206]. Таким чином, блокування шляхів активації макрофагів може бути ефективною терапевтичною процедурою, яка може допомогти покращити прогноз лікування цього складного вірусного захворювання [205]. Більше того, попередні дослідження різних авторів вказують на наявність у дітей з РРЗ змін з боку макрофагальної ланки імунітету [207, 208, 209, 210], які можуть зберігатися навіть після стихання гострих вірусних явищ. Нараз обмежені дані про можливу роль макрофагів у перебігу COVID-19 серед дітей, які схильні до частих вірусних інфекцій та можливого терапевтичного ефекту даних клітин, тому дуже важливо та перспективно продовжувати дослідження у цьому аспекті.

Не менш вагомою є оцінка функції зовнішнього дихання у дітей з РРЗ [206]. Функціональні тести дихання, зокрема спірометрія, є основними діагностичними засобами для більшості респіраторних захворювань [202, 211] особливо таких, як астма та рестриктивні захворювання легень.

Як відомо, рецидивуючі респіраторні вірусні інфекції нижніх дихальних шляхів здатні підтримувати алерген-індуковане пошкодження епітелію дихальних шляхів, що сприяє порушенню показників функції зовнішнього дихання (ФЗД)

[212, 213, 215, 216]. На сьогоднішній день дані авторів щодо функціональних можливостей системи дихання в дітей з РРЗ різняться [212, 213, 214]. Попередні дослідження описують що функціональні параметри зовнішнього дихання, зазвичай, у таких дітей у нормі [213, 214], але є і ряд досліджень, які описують порушення ФЗД [214]. Вчені відзначають, що в міжрецидивний період повного відновлення ФНЗ не настає, залишаються зниженими об'ємні показники форсованого видиху, прохідність бронхів різного діаметра, особливо чітко це підтверджується змінами швидкісних показників. Більше того, відзначають, що дослідження ФНЗ у половини хворих на РБ виявляє приховані обструктивні порушення [217]. Однак, проби з бронходилататором поза рецидивом у 20% дітей виявляють прихований бронхоспазм, а у половини хворих на РБ визначається гіперреактивність бронхів, зазвичай незначного ступеня [213, 214, 217].

Враховуючи, що ураження нижніх дихальних шляхів є провідним при COVID-19 [218, 219], а при деяких штаммах вірусу SARS-CoV-2 таких як дельта переважали респіраторні скарги [99, 220], протягом пандемії були побоювання, що COVID-19 може серйозно вплинути на показники роботи легень серед дітей, особливо з хронічними захворюваннями [221, 222]. Вчені з багатьох країн проводили дослідження з порівняння показників ФНЗ серед дітей у період до COVID-19 та після перенесеної хвороби [223, 224], і всі вчені приходили до загального консенсусу про відсутність впливу вірусу SARS-CoV-2 на показники спірометрії у дітей з легким та середньо-важким перебігом [225, 226, 227, 228]. Зміни у роботі легень фіксувалися лише при важкому перебігу захворювання [226, 227, 228, 229].

Варто зазначити, що вимірювання ФНЗ на момент гострого періоду захворювання, коли у пацієнта визначався позитивний тест на вірус було заборонено торакальними спілками різни країн [230], адже проведення даного дослідження могло сприяти поширенню вірусу. Наразі є лише лімітовані

дослідження про проведення спірометрії пацієнтами у домашніх умовах, відповідно до яких змін теж не фіксувалося [231].

На сьогоднішній день мало відомо про віддалені наслідки COVID-19 у дітей з РРЗ. Пост-COVID-19 синдром, також відомий як long-COVID, може вражати як дітей, так і дорослих, симптоми якого з'являються протягом тижнів або місяців після гострої інфекції SARS-CoV-2 [232, 233]. У своєму дослідженні яке було опубліковане в 2023 році, вчені з США не виявили суттєвих відмінностей у показниках ФЗД серед молодих людей протягом 18 місяців після гострого захворювання на COVID-19. [222].

Враховуючи те, що дослідники з різних країн не дійшли до спільного консенсусу з приводу зміни показників ФЗД серед дітей з РРЗ, це викликає зацікавленість у подальшій оцінці показників спірограми серед даної групи дітей, особливо після перенесеного COVID-19.

1.5 Сучасні підходи до лікувально-профілактичних заходів у дітей з РРЗ

Профілактика РРЗ є досить дискусійним питанням на сьогодні, перш за все, через свою мультифакторіальність причин виникнення. Більше того, до теперішнього часу відсутній чіткі лікувально-профілактичні алгоритми ведення пацієнта з РРЗ в період пандемії COVID-19.

На теперішній час, за даними науковців, найбільш часто для попередження виникнення частих повторних епізодів ГРВІ у дітей шкільного віку в осінньо-зимовий та весняний періоди використовують вакцинацію проти грипу, гемофільної інфекції, пневмококу, препарати індуктори синтезу ендогенного інтерферону, стимулятори неспецифічної резистентності (адаптогени), мукозальні вакцини [176, 235, 236, 237].

Важливим компонентом резистентності організму до вірусних автогенів в епідемічний сезон є стан місцевого імунітету дихальних шляхів (ДШ). Доведено, що заходи направлені на імунокорекцію МІ та захист слизових оболонок ДШ,

зменшують частоту епізодів РІ серед дітей [8], адже слизові оболонки є головними, першочерговими вхідними воротами вірусних патогенів [162, 238, 241]. Останніми роками, особливо з початком пандемії COVID-19, все більше увагу вчених з усього світу викликають мукозальні вакцини (МВ). Як відомо, ін'єкційні вакцини індукують лише системні імунні відповіді, у той час, як вакцини котрі вводяться перорально або інтраназально, можуть індукувати, як слизову, так і системну імунну відповідь, що вказує на їх більшу ефективність проти респіраторних вірусів [238, 239]. Особливо гарно себе зарекомендували МВ у захисті дітей від РС-вірусу та поліомієліту [239, 240], також їх використовують у дітей з РРЗ задля зменшення частоти епізодів ГРВІ.

Дослідження ефективності даного типу вакцин у період пандемії COVID-19, ще тривають. З одного боку дані вакцини мають зменшити кількість хворих на COVID-19, шляхом утворення довготривалої імунної пам'яті з утворенням антигенспецифічних Т-клітин пам'яті [241]. З іншого боку, використання мукозальних вакцин під час COVID-19, може викликати дисбаланс прозапальних цитокінів, адже дана вакцина підвищує їх вироблення, як і сам вірус SARS-CoV-2, тобто може розвиватися "цитокіновий шторм". Наразі, наявні обмежені дослідження, з використання даної вакцини для профілактики COVID-19 [242]. Таким чином, враховуючи все вище згадане, використання МВ у дітей з РРЗ є обґрунтованим проти РІ, але їх ефективність у профілактиці саме коронавірусної хвороби ще недостатньо вивчена.

У профілактиці ГРВІ важливе місце посідає вітамін D. Даний вітамін має імуномодулюючу та протизапальну дію, яка може впливати на сприйнятливність організму до респіраторних інфекцій [243, 244], шляхом індукції антимікробних пептидів, модуляції Т-клітинної відповіді і зменшенням надмірних запальних реакцій викликаних цитокінами (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) у відповідь на вірусні та бактеріальні збудники, шляхом модуляції макрофагів та активації Т-лімфоцитів [245, 246, 247, 248]. Наявні численні дослідження, які встановили, позитивну

кореляцію між низькими концентраціями 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) (основного циркулюючого метаболіту вітаміну D) у сироватці крові та схильністю до частих ГРВІ [243, 244, 245, 246, 249, 250], а більш високі концентрації пов'язують з кращим прогнозом і результатом інфекційних захворювань [247]. Вітамін D багато років широко вивчався, як профілактичний так і терапевтичний засіб при ГРВІ, як у дорослих, так і у дітей, особливо в країнах, що розвиваються, з низьким рівнем доходу, завдяки його безпечності та низькій вартості [247].

На сьогоднішній день дефіцит вітаміну D є основною проблемою охорони здоров'я в усьому світі для всіх вікових груп, навіть для тих, хто проживає в країнах з низьких широт, де зазвичай, прийнято вважати, що ультрафіолетове випромінювання є достатнім для запобігання дефіциту вітаміну D, а також у промислово розвинутих країнах, де збагачення вітаміном D продуктів реалізується вже протягом багатьох років [243, 247, 250]. Україна не є виключенням, за даним дослідження Поворознюка В.В. та співавт., недостатню забезпеченість вітаміном D серед українського населення мають до 92% школярів та до 81% дорослих людей [251]. Ці дані співставні з результатами визначення рівня забезпеченості вітаміном D дітей 10–18 років у м. Києві, серед яких дефіцит вітаміну D був визначений - у 87% обстежених, недостатня забезпеченість - у 10%, та лише - у 3% визначався оптимальний рівень сироваткового 25(OH)D [252]. Відповідно до досліджень, які проводились в ДУ «ІПАГ ім. академіка О. М. Лук'янової НАМН України» в м. Києві було встановлено, що в столиці дефіцитний рівень вітаміну D (нижче 15 нг/мл) мали близько 30% здорових дітей шкільного віку [253, 254].

Вкрай актуальною є необхідність саплементация вітаміну D дітям із РРЗ для імунореабілітації, адже вітамін D - це сукупність біологічно активних жиророзчинних метаболітів, який в організмі людини присутній у двох формах - ергокальциферолу та холекальциферолу. Ергокальциферол, або вітамін D₂, надходить з продуктами харчування і на його частку припадає біля 30% загальної кількості надходжень вітаміну D до організму. Основна частка вітаміну D –

холекальциферолу (вітамін D₃), утворюється в дермі шкіри, під впливом ультрафіолетового випромінювання (UVB) [243]. В печінці за участю фермента 25-гідроксилази відбувається перетворення вітаміну D в 25-гідроксивітамін D 25(OH)D або 25-гідроксикальциферол, або кальцидіол), який є найбільш розповсюдженим метаболітом та зазвичай використовується для визначення статусу вітаміну D [244, 254].

На сьогоднішній день, серед вчених немає єдиної думки щодо оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові. Більшість експертів та Американське ендокринне Товариство, визначають дефіцит вітаміну D, як рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D <20 нг/мл (<50 нмоль/л), недостатність - 21 – 29 нг/мл (52-72 нмоль/л), а >30 нг/мл, як достатній [253, 255, 256, 257]. Інтоксикація вітаміном D спостерігається, коли рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові перевищує 150 нг/мл (375 нмоль/л) [253, 255, 258]. У доступних джерелах можна зустріти і інші критерії, наприклад Misra M. et al [259], визначає нормальний рівень >20 нг/мл, 15 – 20 нг/мл – недостатній, <15 нг/мл – як дефіцит, а >5 нг/мл, як важкий дефіцит. У деяких рекомендаціях встановлені ще нижчі граничні межі [258, 260]: дефіцит - <12 нг/мл, а недостатність - 12–20 нг/мл. Відповідно до «Глобального консенсусу рекомендацій щодо профілактики та лікування аліментарного рахіту» статус вітаміну D класифікують, як достатній >20 нг/мл, недостатній (сироватковий 25(OH)D, 12–20 нг/мл) і дефіцит (сироватковий 25(OH)D < 12 нг/мл) [261]. Вчені з Польщі визначають концентрації ≤ 20 нг/мл (50 нмоль/л), як дефіцит, який слід негайно лікувати за допомогою терапевтичних доз, концентрації >20 нг/мл (50 нмоль/л) та <30 нг/мл (75 нмоль/л) – неоптимальним рівнем, що вимагає помірного збільшення дози, від ≥30 нг/мл (75 нмоль/л) до 50 нг/мл (125 нмоль/л) відповідає адекватному оптимальному статусу вітаміну D, від >50 нг/мл (125 нмоль/л) до 100 нг/мл (250 нмоль/л) вказує на високий запас вітаміну. Концентрації вище 100 нг/мл (250 нмоль/л) відображають підвищений ризик

інтоксикації та потребу у зменшенні/припиненні прийому добавок або лікування до досягнення цільової концентрації 25(OH)D [262].

Відсутність єдиного консенсусу, щодо оптимальної концентрації вітаміну D, призводить до труднощів точного визначення дефіциту і може бути пов'язана з тим, що вчені різних країн беруть до уваги різні очікувані ефекти застосування вітаміну D (класичні та позаскелетні) [254, 258, 263].

З початком пандемії COVID-19 вчені з різних країн почали досліджувати зв'язок між рівнем вітаміну D у дітей та тяжкістю перебігу COVID-19, ризиком інфікування вірусом SARS-CoV-2 [264]. Більшість вчених, підтвердили сильний кореляційний зв'язок рівня вітаміну D та тяжкістю перебігу захворювання, також було встановлено зв'язок між рівнем 25(OH)D та перебування у відділенні реанімації, летальними випадками [265, 266]. У ряді робіт було доведено, що саплементация вітаміну D є ефективною для зниження тяжкості перебігу COVID-19 і рекомендують його використовувати для ад'ювантної терапії [267, 268]. Більше того, нещодавно було продемонстровано, що високі рівні вітаміну D (безпосередньо активованого клітинами дихальних шляхів через CYP27B1) можуть зменшувати легеневий фіброз шляхом зниження рівня прозапальних цитокінів (IL-1), що виробляються клітинними лініями легневих фібробластів [269]. В іншому дослідженні введення вітаміну D запобігло фіброзу легень у мишей шляхом зниження рівня гідроксипроліну [270, 271]. У цьому ж дослідженні попереднє лікування вітаміном D зменшувало профіброзні зміни.

На сьогоднішній день, вчені з усього світі не дійшли до єдиної визнаної думки щодо профілактичних та лікувальних доз вітаміну D. Через відсутність узгодженості щодо рівнів 25(OH)D, які є достатніми, існує мінливість рекомендацій щодо доз його додавання і на даний момент. Нижче наведені рекомендовані дози саплементации вітаміну D різних медичних спілок (Табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Добові дози вітаміну D для дітей від 1 до 18 років відповідно до рекомендацій міжнародних організацій та офіційних документів

Медичні спілки	Саплементация вітаміну D дітям від 1 до 18 років
Американська академія педіатрії (Golden 2014 [257])	Діти старше одного року та підлітки: 600 МО/день, пацієнтам із ожирінням, які приймають протисудомні препарати, кортикостероїди, протигрибкові або антиретровірусні препарати, може знадобитися рекомендована доза вітаміну D у 2–4 рази.
Ендокринне суспільство (Holick 2011 [256])	600-1000 МО/добу. Пацієнти з ожирінням, які приймають протисудомні препарати, кортикостероїди, протигрибкові препарати, такі як кетоконазол, і антиретровірусні препарати повинні отримувати принаймні в 2–3 рази більше добової потреби у вітаміні D для свого віку.
ESPGHAN (Braegger 2013 [274])	Верхня межа: 2000 МО/день у віці від 1 до 10 років, 4000 МО/день у віці від 11 до 17 років.
Товариство здоров'я та медицини підлітків (2013) [275]	600 МО/день (400 МО/день – 800 МО/день відповідно до препаратів, доступних на ринку) для здорових підлітків і добавки з мінімум 1000 МО/день для підлітків із ризиком дефіциту вітаміну D.
Департамент охорони здоров'я Великобританії [276]	Усі діти віком від 6 місяців до 5 років: 280 МО/день–340 МО/день. Дітям, які отримують принаймні 500 мл/день молочної суміші, збагаченої вітаміном D, не додавати добавки.
Французька педіатрична компанія (Vidailhet 2012 [277])	- дітям від 18 місяців до 5 років: 2 дози по 80 000 МО або 100 000 МО взимку (з листопада по лютий) - від 6 років до 18 років: 2 дози по 80 000 МО або 100 000 МО взимку (з листопада по лютий) або одноразово доза 200 000 МО.
Іспанська педіатрична компанія (Martinez Suarez 2012 [278])	Добова доза: 600 МО/добу

Продовження таблиці 1.3

1	2
Центральна Європа (Płudowski 2013 [279])	<ul style="list-style-type: none"> - Добавка з 600 МО/день до 1000 МО/день (залежно від маси тіла) вітаміну D, рекомендована з вересня по квітень. - Добавки з 600 МО/день до 1000 МО/день (залежно від маси тіла) вітаміну D і рекомендовані протягом року, якщо гарне вироблення вітаміну D шкірою не гарантується протягом літа. - Дітям і підліткам із ожирінням (ІМТ > 90-го перцентиля за віком і статтю) рекомендовано додавати 1200 МО/день–2000 МО/день (залежно від тяжкості ожиріння) вітаміну D у період з вересня по квітень. - Дітям і підліткам із ожирінням (ІМТ > 90-го перцентиля за віком і статтю) рекомендовано додавати 1200 МО/день–2000 МО/день (залежно від тяжкості ожиріння) вітаміну D протягом року. - UL: 2000 МО/день від 1 року до 10 років, 4000 МО/день від 11 до 18 років.
Австралія та Нова Зеландія (Paxton 2013 [280])	У пацієнтів віком від 1 року до 18 років із факторами ризику дефіциту вітаміну D: 400 ОД/день або 150 000 МО на початку осені.

Відомо, що рівень принаймні 10 нг/мл 25(ОН)D у сироватці крові є необхідним для сприяння мінералізації кісток і гомеостазу кальцію, а концентрація від 20 нг/мл до 50 нг/мл, вважається необхідною для забезпечення імуномодулюючого ефекту [247, 272]. Для профілактики рахіту та остеомалії у педіатричній популяції зазвичай рекомендують саплементацію вітаміну D в дозі 400 МО/день від народження до 12 місяців і 600 МО/день до 1000 МО/день після 12 місяців, в залежності від країни [247, 261, 270]. Відповідно до настанов MedScare та рекомендацій Ендокринологічної спілки [256, 272], для лікування дефіциту дітям віком до 1 року рекомендовано 2000 МО/день протягом 6 тижнів, а після досягнення сироваткового рівня 25(ОН)D в 30 нг/мл, проводити підтримуюче

лікування 400 – 1000 МО/день, дітям віком 1 – 18 років, рекомендована аналогічна доза, з підтримуючою в 600 – 1000 МО/день, але ці рекомендації можуть відрізнятись між країнами. Українські експерти на V Конгресі педіатрів України, визначили, що для дітей віком до 3х років профілактичною дозу вітаміну D є 1000 – 2000 МО/день.

Також, варто звернути увагу на використання екзогенного інтерферону у профілактиці РРЗ та COVID-19 [281, 282]. Ряд досліджень показав, що корекція імунних процесів у вогнищі запалення дає більший ефект, ніж системний вплив на імунокомпетентні клітини крові. При місцевому введенні у місці розвитку інфекційного процесу відбувається активація фагоцитозу, презентація антигенів, зростає цитотоксичність лімфоцитів, що тим самим сприяє уникненню РІ ще на ранній стадії [191, 202, 281, 282, 283, 286].

Серед препаратів, що створені на основі інтерферонів, найчастіше для профілактики РІ використовують інтерферони I типу (IFN-I). IFN-I, які включають в себе інтерферон-альфа (IFN- α) та інтерферон-бета (IFN- β), які є критичними компонентами вродженого імунітету та початкових цитокінів, що виробляються клітинами під час вірусної інфекції і тим самим відіграють важливу роль у початковій вродженій протівірусній імунній відповіді [191, 202, 284, 285, 286]. У профілактиці РІ активно використовують інтерферон альфа-2b (IFN- α 2b), який є протівірусним цитокіном, що виробляється з лейкоцитів та інших клітин, інфікованих вірусом, і станом на зараз, активно використовується для лікування вірусного гепатиту С і гепатиту В [191, 202, 284, 285]. Як відомо, протівірусна дія IFN- α реалізується шляхом супресії реплікації вірусів та здійснюється шляхом пригнічення синтезу вірусної м-РНК, індукції 2',5'-олігоаденілатсинтетази й руйнування вірусної м-РНК, активації протеїнкінази (РНК-залежної) з пригніченням синтезу білків вірусної оболонки. Більше того, IFN- α добре себе зарекомендували проти вірусу SARS-CoV-2. Наразі, існує велика когорта досліджень, які підтвердили не лише позитивний вплив профілактики препаратами

IFN- α 2b проти вірусу SARS-CoV-2, а й лікування, це у своїх роботах підтверджують вчені не лише з України, а і з усього світу [285, 286, 287].

Таким чином враховуючи все вище зазначене, є доцільним рекомендації використання IFN- α у індивідуалізованих схемах профілактики РРЗ серед дітей.

Вагомою є і модифікація ризиків РРЗ. Системний огляд Sauni et al. [288], який враховував 2 чинники навколишнього середовища у розвитку РРЗ - вологість і плісняву, виявив, що ремонт у помешкання та вирішення проблеми вологості в будівлях, пов'язане зі зменшенням кількості відвідувань педіатра з РІ у дітей (OR= 0,45; CI 95%, 0,76 - 0,14). У своєму огляді Norbäck та et al. [289] дійшли висновку, що пліснява у приміщенні, конденсат на вікнах, таргани та утримання собак чи котів, як домашніх тварин можуть бути факторами ризику частих застуд, тоді як щоденне прибирання може бути захисним фактором (OR = 0,89; 95%, CI 0,81 - 0,97).

Серед модифікованих факторів ризику дієта та харчування також відіграють важливу роль, Salatayud et al. [290] показали, що у дітей із середземноморською дієтою на 87% нижча частота використання антибіотиків при епізодах інфекцій дихальних шляхів. Окремо варто виділити, вплив пасивного куріння на імунну відповідь і ризик РРЗ у дітей. Дослідження Marseglia et al. [291] встановило що діти, які зазнають впливу сигаретного диму, мають більше інфекційних епізодів, особливо бронхіту і більше курсів антибіотикотерапії, ніж діти, які не зазнають такого впливу. У дослідженні Inci et al. [292] описано, що у 70,3% дітей, які піддавалися впливу тютюнового диму, була значно підвищений частота гострих респіраторних інфекцій ($p = 0,047$), порівняно з дітьми на який такий чинник не мав впливу.

Для кожного пацієнта який страждає на РРЗ, особливо РБ важливо розробити індивідуальний план профілактичних заходів в період пандемії, враховуючи його спосіб життя, соціально-економічне становище сім'ї, умови проживання, вакцинальний анамнез та супутню патологію. Також, важливо приділяти увагу не

лише додатковій саплементації вітаміну D, використанню екзогенних інтерферонів, мукозальних вакцин, а і загальним рекомендаціям щодо зміни способу життя пацієнтів з РРЗ та умов проживання.

Таким чином, існуючі літературні дані свідчать, що діти які схильні до РРЗ, також можуть інфікуватися вірусом SARS-CoV-2. Однак, до теперішнього часу залишається невивченим питання того чи є РРЗ фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19. Також, невизначені підходи до лікування та профілактики РРЗ у дітей в період пандемії, що є предметом подальших наукових досліджень.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Antipkin Yu., Podolskiy V., Podolskiy Vl., Lapshyn V., Umanets T., Kaminska T., Livshits L., Harashchenko T. (2021) COVID-19 in children: Clinical and epidemiological data. Paediatrics Eastern Europe. 2(2): 160-165. DOI 10.34883/Pl.2021.9.2.001. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

2. Antipkin Yu., Podolskiy V., Podolskiy Vl., Lapshyn V., Umanets T., Kaminska T., Livshits L., Harashchenko T. (2022). Post-COVID-19 Syndrome: What is Known in Children and Adults? Pediatrics. Eastern Europe, 1(10): 7-17. DOI 10.34883/Pl.2022.10.1.008. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційне дослідження проводилося після отримання висновку Комісії з питань біоетики при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 10 від 18.11.2020 р.). Дана робота була виконана з дотриманням сучасних принципів біоетики та відповідно до принципів належної клінічної практики з особливою увагою до вимог конфіденційності учасників дослідження. Діагностичні та лікувальні заходи, що проводилися під час виконання даної роботи, не супроводжувалися ризиками для пацієнтів. Дизайн дослідження затверджено проблемною комісією МОЗ України та Національної академії медичних наук України зі спеціальності «Педіатрія» (протокол № 3 від 20.07.2021 р.).

Всі дослідження у рамках даної наукової роботи проводилось згідно з правилами Гельсінської і ICH GCP декларацій щодо етики медичних досліджень, що проводяться на людях (Сеул, 2008 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (2007 р.), рекомендації Комітету з біоетики при Президії Національної академії медичних наук України (2002), правил Комітету з етики Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової при Національній Академії Медичних Наук України, та чинних Законів України – Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8) [293, 294, 295].

Особливостями оформлення інформованої письмової згоди під час залучення пацієнтів до дослідження, було врахування віку пацієнтів. Перед проведенням дослідження у батьків та дітей, були отримані інформовані згоди, які заповнювалися дітьми та батьками або їх законними представниками.

Дисертаційна робота та дослідження в ході неї проводилися з 2020 р. по 2023 р. на базі ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» (директор – академік НАМНУ Ю. Г. Антипкін).

2.1 Дизайн та матеріали дослідження

Дослідження складалося з чотирьох етапів виконання дисертаційної роботи.

На першому етапі з метою визначення клініко-параклінічних особливості перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ, було опрацьовано ретроспективно історії хвороб 199 дітей віком від 6 до 17 років, з лабораторно підтвердженим методом ПЛР, COVID-19 в анамнезі, які проходили стаціонарне лікування у КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» та 100 дітей віком від 6 до 17 років у яких не відмічався COVID-19 в анамнезі, які проходили амбулаторне спостереження в ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» у період з жовтня 2020 по березень 2023. Було сформовано дві групи: група 1 – 105 епізодично хворіючих дітей та група 2 – 94 дитини з рекурентними респіраторними захворюваннями. Також, на даному етапі було використано спеціальний метод обстеження (лабораторні).

На другому етапі дисертаційного дослідження шляхом анкетування за допомогою розробленого опитувальника було визначено медико-соціальні фактори ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ, а також метаболічні (вітамін D-статус) і молекулярно-генетичні фактори; було сформовано досліджувані групи: 144 дитини з РРЗ, серед яких 94 хворіли та 50 - не хворіли на лабораторно підтверджений COVID-19; 205 практично здорових дітей, тобто ЕХД, серед яких 105 дітей мали в анамнезі COVID-19 та 50 осіб не перенесли даного захворювання. На даному етапі було використано спеціальні методи обстеження (лабораторні, молекулярно-генетичні).

На третьому етапі дослідження, проведено вивчення впливу перенесеного COVID-19 на стан респіраторної системи дітей з РРЗ. Для вирішення завдань даного етапу дисертаційної роботи, проведено вивчення функції зовнішнього дихання; запальних змін, оцінено стан мукозального імунітету верхніх та нижніх дихальних шляхів дітей досліджуваних груп. Використано спеціальні методи дослідження (цитологічні та спірометричні).

На четвертому етапі дослідження з метою наукового обґрунтування та розробки алгоритму лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби під моніторингове спостереження протягом 6 місяців епідемічного сезону з жовтня по квітень, було взято 42 дитини з РРЗ, які перехворіли на коронавірусну хворобу. Цих дітей було розподілено на дві групи залежно від рівня сироваткової концентрації 25(OH)D: група дітей дефіцитом, тобто у яких рівень вітаміну D був ≤ 20 нг/мл, та група дітей з недостатнім рівнем – 21 - 29 нг/мл. Діти обох груп отримували мінімальну рекомендовану дозу холекальциферолу 2000 МО/день.

Критеріями включення у дослідження були:

- діти віком 6-17 років;
- діти з політопічною рекурентною респіраторною інфекцією, у яких реєструвалося більше 6 інфекцій дихальних шляхів протягом 1 року, серед яких ≥ 3 інфекцій нижніх дихальних шляхів (бронхітів);
- лабораторно підтверджений методом ПЛР COVID-19 в анамнезі;
- наявність письмової інформованої згоди, що була затверджена комісією з питань етики та датована і підписана батьками дитини або її законними представниками на участь у дослідження (представник вважався надійним та спроможним слідувати протоколу, виконувати план візитів та прийому лікувальних препаратів відповідно до призначень).

Критерії виключення:

- вік дитини молодший 6 років або старший за 17 років;

- відсутність інформованої згоди батьків/законних представників дитини на участь у дослідженні; відмова дитини або її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні;

- наявність важкого органічного захворювання центральної або периферичної нервової системи, що обмежувало участь в дослідженні;

- наявність первинних та вторинних імунодефіцитних станів;

- обтяжений анамнез вродженою, спадковою, хронічною патологією серця та/або легень.

Для досягнення мети та вирішення задач дисертаційної роботи у дослідження було включено загалом 299 дітей віком 6-17 років, котрі були розподілені на групи в залежності від частоти епізодів РІ та перенесеного в анамнезі лабораторно підтвердженого COVID-19. Група 1 – 105 епізодично хворіючих дітей (ЕХД), які перенесли COVID-19, група 2 – 94 дитини з РРЗ та коронавірусною хворобою в анамнезі, група 3 – 50 ЕХД, група 4 – 50 дітей з РРЗ, в анамнезі яких не відмічався COVID-19.

Батьки або опікуни дітей, які взяли участь у дослідженні, отримали повну інформацію щодо обсягу діагностичних та лікувальних заходів та надавали письмову інформовану згоду на участь їхньої дитини у науковому дослідженні.

2.2 Клінічна характеристика обстежуваних дітей

Серед 299 дітей, 199 (66,5%) мали лабораторно підтверджений методом ПЛР COVID-19 в анамнезі, з них 94 (47,2%) дитини страждали на повторні епізоди політопних респіраторних захворювань, а саме РРЗ та 105 (52,8%) епізодично хворіли респіраторними інфекціями. 100 дітей даного дослідження не хворіли коронавірусною хворобою з них 50 (50%) відносилися до ЕХ та 50 (50%) дітей з РРЗ. Серед 299 дітей, за статтю статистичної різниці серед обстежуваної когорти встановити не вдалося, хлопчики становили 155 (51,8%), дівчата 144 (48,2%), таким чином статевий склад обстежуваної когорти дітей був однорідний ($p \geq 0,05$).

В дослідженні приймали участі діти шкільного віку з 6 до 17 років, вони були розподілені на групи відповідно до критеріїв поділу дітей шкільного віку рекомендованим CDC (Центром контролю та профілактики захворювань США), результати наведені в таблиці 2.1: група дітей 6-10 років склала 121 (40,5%), 11-13 років - 71 дитина (23,7%) та 14-18 років - 107 (35,8%) дітей. Середній вік в групі 1 - $11,35 \pm 3,3$, в групі 2 - $11,38 \pm 3,5$, в групі 3 - $11,46 \pm 3,4$ та в групі 4 – $11,48 \pm 3,4$. Відповідно за віком діти з-поміж обстежуваних груп були однорідні, статистичної різниці встановлено не було ($p \geq 0,05$).

Таблиця 2.1

Віковий склад обстежуваних груп дітей

M±m, абс. (%)

Вікові групи (роки)	Обстежувані діти				Всього (n=299)	χ^2
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4		
	105 (35,1)	94 (31,5)	50 (16,7)	50 (16,7)		
Середній вік	$11,35 \pm 3,3$	$11,38 \pm 3,5$	$11,46 \pm 3,4$	$11,48 \pm 3,4$	$11,32 \pm 3,7$	0,98
6 – 10	43 (40,9)	39 (41,5)	19 (38%)	20 (40)	121 (40,5%)	0,95
11 – 13	25 (23,8)	19 (20,2)	13 (26%)	14 (28)	71 (23,7%)	0,78
14 – 17	37 (35,3)	36 (38,3)	18 (36%)	16 (32)	107 (35,8%)	0,86

2.3 Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач у дисертаційній роботі використано наступні методи дослідження: анамнестичний, загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, генетичні, морфологічні методи обстеження та статистичний аналіз.

2.3.1 Анамнестичний аналіз

Анамнестичні дані було зібрано шляхом обробки “Медичної карти стаціонарного хворого” (форма №003/0), “Історії розвитку дитини” (форма №112/0) та анкетування батьків з використанням розробленого опитувальника (Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну хворобу

(SARS-CoV-2) у дітей з урахуванням загального стану, соматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6096. 13 травня 2021 р.) [296].

Дітям проводили збір скарг, анамнезу хвороби та анамнезу життя, фіксувалася інформація щодо акушерсько-гінекологічного анамнезу матері, тривалості грудного вигодовування дітей, вакцинальний анамнез, характер житлово-побутових умов, соціальні аспекти проживання дитини у сім'ї (повна чи неповна сім'я), матеріального забезпечення сім'ї, пасивне паління дитини, відвідування дитячих колективів, інформацію про супутні захворювання, схильність до РЗ та РРЗ, також перебігу COVID-19 у дитини. Зібрану інформацію вносили в спеціально розроблені дисертантом «Індивідуальні тематичні карти обстежуваних дітей».

2.3.2 Загальноклінічне обстеження

Загальноклінічні методи включали вивчення анамнезу життя дитини, сімейного анамнезу, дані клінічного огляду з ретельним фізикальним дослідженням. Огляд та об'єктивне обстеження органів та систем дітей проводили згідно загальноприйнятих та затверджених методик.

2.3.3 Генетичне обстеження

Генотипування проводилося на базі “Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України” в лабораторії геноміки людини (керівник – доктор мед. наук, професор, Л.А. Лівшиць) .

Генотипування за поліморфізмом I/D гена *ACE1* та rs12979860 гена *IFNL* для визначення факторів генетичної схильності до коронавірусної хвороби, було проведено 170 дітям. Група 1 – 22 ЕХД, група 2 – 48 дітей з РРЗ та коронавірусною хворобою в анамнезі. Загальнопопуляційний контроль склали 100 дітей в анамнезі яких не відмічався COVID-19.

Аналізу поліморфного варіанту rs12979860 гена *IFNL*

З метою оптимізації отримання біологічного матеріалу пацієнтів для виділення та очищення геномної ДНК в ході дисертаційного дослідження було апробовано та впроваджено модифікацію стандартного методу виділення ДНК з цільної крові з консервантом ЕДТА. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Реєстраційний номер 6921. 13 грудня 2023 р.) [297]. З цією метою використовували зразки, які містили рештки біологічного матеріалу пацієнтів – крові, яка була взята для стандартного аналізу (3 мл). Для проведення всіх тестів використовували 2 мл плазми, решта 1 мл біоматеріалу, який містив лейкоцити було використано, як цільовий матеріал для виділення ДНК.

Виділення та очищення препаратів геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові. ДНК виділяли за допомогою стандартного методу – шляхом гідролізу лізатів клітин протеїназою К з подальшим використанням комерційних наборів для виділення ДНК ("DNA-TECHNOLOGY TS") згідно інструкції виробника.

Генотипування. Для аналізу поліморфного варіанту rs12979860 гена *IFNL* використовували флуоресцентно мічені зонди типу TaqMan (283C>T rs12979860C TaqMan SNP Genotyping Assays appliedbiosystems by ThermoFisher Scientific, USA).

Полімеразну ланцюгову реакцію з детекцією в реальному часі проводили на приладі iQ5™ Multicolor Real-Time PCR Detection System (BIO-RAD, США). Реєстрація флуоресцентного сигналу відбувалася наприкінці стадії елонгації. Отримані результати ПЛР оцінювалися із використанням пакету програмного забезпечення BIO-RAD iQ5 Optical System Software V 2.0 (2006).

Аналіз за поліморфізмом ACE1 I/D.

Для аналізу використовували наступні послідовності праймерів.

F 5` CTG GAG AGC CAC TCC CAT CCT TTC T 3`
R 5` GAC GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3`

Синтез олігонуклеотидних послідовностей за нашим дизайном виконувався на замовлення компанією METABION (Німеччина). Для проведення полімеразної ланцюгової реакції, використовували набір Master Mix ready to load, виробництва “Solis BioDyne”, (Тарту, Естонія), проводилася в автоматичному режимі на термоциклері iCycler, виробництва „BIO-RAD” (США). Продукти ПЛР фракціонували в 2% агарозному гелі і фарбували 1% розчином бромистого етидію (інтеркалюючий барвник ДНК).

Виділення та очищення ДНК з лейкоцитів периферійної крові індивідів обстеженої групи проводили за стандартним фенол-хлороформним методом з протеїназою К.

2.3.4 Інструментальні методи

Дослідження функції зовнішнього дихання.

Дослідження функції зовнішнього дихання було проведено 120 дітям даного дослідження, у кожному з груп увійшло по 30 дітей.

Функцію зовнішнього дихання оцінювали на комп'ютерному спірографіа BTL-08 Spiro Pro (Велика Британія) з визначенням загальноприйнятих статичних (легеневі об'єми) та функціональних показників легеневої вентиляції. Вивчалися наступні показники: FVC (ФЖЄЛ) – форсована життєва ємність легень; FEV1 (ОФВ1) – об'єм форсованого видиху за 1 секунду, FEV1/FVC (ОФВ1/ФЖЄЛ) – співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень, PEF (пікова об'ємна швидкість видиху) – швидкість

потоків максимального об'єму повітря, що видихається, при форсованому диханні, MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} ($МОШ_{75}$, $МОШ_{50}$, $МОШ_{25}$) – значення швидкості об'ємного потоку, коли 75 %, 50 % або 25 % від форсованої життєвої ємності ще знаходиться в легенях. Здійснювали реєстрацію показників у відсотках від належних значень відповідно до нормативу Європейського респіраторного товариства (1993), які обчислювались автоматично комп'ютерною програмою спірографа. Показники вважались нормальними, які склали 80-120 % від належних. Показник $FEV1/FVC < 0,9$ вважався ознакою обструктивних порушень у дітей.

2.3.5 Лабораторні методи

Визначення концентрації вітаміну D було проведено 170 дітям. Група 1 склало – 50 ЕХД, група 2 – 60 з РРЗ у яких відмічався COVID-19 в анамнезі, група 3 – 30 ЕХД та група 4 – 30 дітей з РРЗ, без коронавірусної хвороби в анамнезі.

Концентрацію гідроксикальциферолу 25(OH)D кількісно визначали в сироватці крові в лабораторії ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», де визначення вітаміну D проводилась за допомогою набору 25-OH Вітамін D ІФА, який застосовується для кількісного визначення загального 25-OH Вітамін D (Вітамін D2 та D3) ІФА в сироватці або плазмі крові людини.

Рівень 25(OH)D серед пацієнтів даного дослідження оцінювали, використовуючи міжнародні рекомендації та настанови: Pediatric Endocrine Society – «Vitamin D deficiency in children and its management» [258], American Academy of Pediatrics - «Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents» [260].

Відповідно до вищезазначених настанов та рекомендацій оптимальним рівнем забезпеченості вітаміном D, вважали показник 25(OH)D в сироватці крові 30 нг/мл і більше, недостатність VD — 21–29 нг/мл та дефіцит — нижче за 20 нг/мл [253, 255, 256, 257].

2.3.7 Визначення етіологічних збудників РРЗ

Для аналізу спектру респіраторних вірусів використовували мазки з носа та горла. Вірусну РНК і ДНК екстрагували за допомогою Ribo-prep Nucleic Acid Extraction Kit (Amplisens, Російська Федерація) відповідно до інструкцій виробника. ДНК було синтезовано за допомогою набору реагентів Reverta-L RT (Amplisens, Російська Федерація). Праймери Amplisens ARVI-screen – FRT PCR kit виробництва Амплісенс, Російська Федерація. ПЛР RT проводили з використанням Rotor Gene Q (Qiagen, Німеччина).

Хроматографічний імунологічний аналіз для якісного виявлення грипу типу А та типу В у мазках з носа і стрептококів групи А з мазків із горла (CerTest Influenza A+B Spain та Cito test Strep A, Biotec, Іспанія відповідно). Клінічна чутливість і специфічність тестів згідно з інструкціями виробника становив >99%.

2.3.8 Морфологічні дослідження

Морфологічні дослідження проводили в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник – доктор мед. наук, професор, член-кор. НАМН України Задорожна Т.Д.).

Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження було проведено 150 дитині. Матеріалами для досліджень були мазки-відбитки зі слизової оболонки нижнього носового ходу та індукована мокрота.

Індукована мокрота (ІМ) отримувалася шляхом проведення інгаляції з гіпертонічним розчином зі зростаючими концентраціями (3, 4, 5% розчин натрію хлориду) через компресорний небулайзер NE - C803 (фірми «Omron», Японія) протягом 15-20 хвилин, спостерігаючи за станом дітей та під контролем спірометрії. За 15 хвилин до інгаляції гіпертонічним розчином всім дітям з метою профілактики бронхоспазму пропонували вдихнути дві дози (200 мг) сальбутамолу. При зниженні спірометричного показника FEV1 більше ніж 20 %

процедуру припиняли. Після інгаляції дитині проводився дренажний масаж грудної клітини та проводився забір мокроти. Адекватним для дослідження вважали об'єм ІМ не менше 2 мл. Обробку мокротиння проводили з фарбуванням за Романовським-Гімзом і підрахунком клітин запальної інфільтрації.

Мазок-відбиток із слизової носа отримували шляхом забору слизу з нижнього носового ходу скляною паличкою обгорнутою стерильним ватним тампоном. Отриману слиз наносили на предметне скло, висушували та забарвлювали.

Приготовлені мазки зі слизу нижнього носового ходу, ІМ забарвлювали за Романовським-Гімзом й підраховували відсоткове співвідношення клітинних елементів в т.ч. і клітин війкового епітелію в стані дистрофії, проліферації та норми на 400 несквамозних клітин у полі зору за допомогою імерсійної мікроскопії. Встановлювалося співвідношення війкових, базальних та келихоподібних клітин. Мазки, що містили більше 30,0 % сквамозних клітин, вважали не придатними для дослідження.

Імуноцитохімічні дослідження включали визначення ступеню експресії CD68+, CD56+ на клітинних мембранах багат шарового плоского епітелію і клітинах запальної інфільтрації (нейтрофілах, лімфоцитах, еозинофілах, макрофагах).

Протокол забарвлення: фіксація мазків після заморозки (-20° С) в ЗФА (забуферений формалін-ацетон), блокування ендогенною пероксидазою або 3 % розчином пероксида водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1 % BSA (бичачий сироватковий альбумін), промивка в PBS-буфері (фосфатний буфер, рН-7,4), нанесення первинних антитіл до зазначених антигенів відповідно на одну годину. Промивка в PBS-буфері і нанесення вторинних антитіл. Промивка в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація на протязі 30 хвилин, промивка і нанесення АЕС (аміноетілкарбазол-хромоген-розчину) – інкубація від 5 до 20 хвилин, до появи забарвлення.

Оцінка поширеності та інтенсивності імуноцитохімічної реакції здійснювалася за допомогою методів, прийнятих в імуногістохімії, з визначенням ступеню експресії (в балах): 0 балів – немає забарвлення; 1 бал – слабе забарвлення; 2 бали – помірне забарвлення; 3 бали – виражене забарвлення; 4 – бали – дуже виражене забарвлення.

Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі «Olympus BX-51» (Японія).

2.4 Статистичний аналіз

Вірогідність відмінностей порівняльних показників оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента (t). Для якісних змінних взаємозв'язок оцінювали за допомогою критерію Пірсона (χ^2) та Фішера, критичним вважався рівень значущості $p \leq 0,05$ при перевірці статистичних гіпотез.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми IBM SPSS Statistics Developer 21.0 (номер ліцензійної угоди IBM Z125-3301-14) також використовували програмне забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU)). Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методи математичної статистики, прийняті в біології та медицині, методики оцінки достовірності при порівнянні груп, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Відмінності вважалися статистично значущими (достовірними), відповідно до загальноприйнятої практики в охороні здоров'я – 95%, $p < 0,05$. Кількісні дані наведені як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), похибку середньої арифметичної (m) та відносні величини (%), якщо інше не зазначено було. За допомогою тесту хі-квадрат перевірялася нормальність розподілу даних.

Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували непараметричний (U-критерій Манна-Уїтні) або параметричний аналіз (t- критерій Стьюдента), тест Краскела-Уолліса використовувався для безперервних змінних.

Достовірність відмінностей для чисельних показників при нормальному їх розподілі розраховували за допомогою критерію Стьюдента (t). Для статистичної обробки матеріалів дослідження використовували показники співвідношення шансів (OR – Odds ratio) та їх довірчі інтервали (95 % CI – confidence interval). Для оцінки кореляційних зв'язків між показниками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена для даних розподіл яких відрізнявся від нормального або коефіцієнт Пірсона для даних розподіл яких не відрізнявся від нормального.

Таким чином, зазначений дизайн, методи дослідження, що використовувалися, відповідали завданням дисертаційної роботи та її меті.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 СЕРЕД ДІТЕЙ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

На даному етапі дисертаційної роботи проведено аналіз перебігу коронавірусної хвороби серед дітей з РРЗ шляхом активного анкетування дітей, включених в дослідження за допомогою розробленої анкети [296]. Серед 199 дітей в анамнезі яких відмічається лабораторно підтверджений COVID-19, 52,8% (n=105) дітей епізодично хворіли РІ, а 47,2% (n=94) страждали РРЗ.

Результати перебігу коронавірусної хвороби обстежуваної когорти дітей наведені в таблиці 3.1. Встановлено, що безсимптомний та легкий перебіг достовірно частіше спостерігався серед групи 1 (14 (13,3%) проти 5 (5,3%); 15 (14,2%) проти 5 (5,3%)), тобто серед ЕХД, в той час як важкий перебіг достовірно частіше фіксувався серед групи 2, тобто дітей з РРЗ (21 (22,3%) проти 8 (7,6%)) ($p \leq 0,05$).

Таблиця 3.1

Важкість перебігу коронавірусної хвороби обстежуваної когорти дітей

абс. ч (%)

Перебіг захворювання	Обстежувані групи		<i>p-value</i>
	Група 1 – 105 (52,8)	Група 2 - 94 (47,2)	
Безсимптомний	14 (13,3)*	5 (5,3)	<i>0,05</i>
Легкий	15 (14,2)*	5 (5,3)	<i>0,03</i>
Середній	68 (64,7)	63 (67)	0,93
Важкий	8 (7,6)	21 (22,3)*	<i>0,01</i>

Примітка. Значення p жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

В подальшому при анкетування пацієнтів було встановлено основні скарги, які відмічалися серед обстежуваної когорти дітей, під час коронавірусної хвороби в перший рік пандемії (2020 р.). Результати наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Клінічні особливості перебігу коронавірусної хвороби серед дітей з РРЗ

абс. ч (%)

Симптом	Обстежувані групи		<i>p-value</i>
	Група 1 – 105 (52,8)	Група 2 – 94 (47,2)	
Лихоманка	94 (89,5)	89 (94,7)	0,71
Біль у горлі	73 (69,5)*	49 (52,1)	0,03
Ринорея	57 (54,3)	49 (51)	0,77
Загальна слабкість	78 (74,3)	71 (75,5)	0,87
Головний біль	38 (36,2)	34 (35,1)	0,9
Діарея	12 (11,4)	8 (8,5)	0,65
Аносмія/агевзія	8 (8,5)	5 (5,3)	0,78
Ціаноз	2 (1,9)	4 (4,2)	0,9
Висипання на шкірі	10 (9,5)	4 (4,2)	0,05
Задишка	4 (3,8)	9 (9,6)*	0,02
Візінг	7 (6,6)	12 (12,8)*	0,01
Міальгія	25 (23,8)	21 (23,3)	0,08
Лімфаденопатія	28 (26,6)*	18 (19,1)	0,03
Кашель	27 (25,7)	35 (37,2)*	0,02
Втрата апетиту	62 (59)	48 (51,1)	0,44

Примітка. Значення *p* жирним курсивом та * є достовірним ($p \leq 0,05$)

Прояви інтоксикаційний синдром, однаково часто спостерігалися в обох групах, а саме такі симптоми, як лихоманка (94 (89,5%) проти 89 (94,7%) $p=0,71$), загальна слабкість (78 (74,3%) проти 71 (71,5%) $p=0,87$), головний біль (38 (36,2%) проти 34 (35,1%) $p=0,9$), міальгія (25 (23,8%) проти 21 (23,3%) $p=0,08$), а як відомо самі ці симптоми є характерними проявами коронавірусної хвороби серед дітей відповідно до літературних даних [80, 99]. Важливо відмітити, що ринорея

відмічалася у половини хворих дітей (57 (54,3%) проти 49 (51%) $p=0,77$). Для дітей з РРЗ, порівняно з ЕХД характерними стали респіраторні прояви, такі як задишка (9 (9,6%) проти 4 (3,8%) $p \leq 0,02$), візинг (12 (12,8%) проти 7 (6,6%) $p \leq 0,01$), також кашель (35 (37,2%) проти 27 (25,7%) $p \leq 0,02$). Дану закономірність можна пояснити гіперчутливістю рецепторного апарату бронхів, сенсibiliзації організму з підвищенням IgE до вірусів і бактерій на тлі дефіциту інших факторів місцевого захисту, яка формується у дітей з РРЗ від частих контактів з вірусними патогенами, тобто порушеннями мукозального імунітету [4, 11, 12, 14]. В той час, серед дітей групи 1, тобто ЕХ, переважали такі симптоми, як біль у горлі (73 (69,5%) проти 49 (52,1%) $p \leq 0,03$), лімфаденопатія (28 (26,6%) проти 18 (19,1%) $p \leq 0,03$), що відповідно обумовлено активністю місцевого, мукозального імунітету дихальних шляхів. Також, в ході дослідження було встановлено статистичну залежність між тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби серед дітей з РРЗ та наявністю позитивних легеневих симптомів, таких як візинг та задишка, а саме серед 9 дітей з важким перебігом відмічалася задишка та серед 8 візинг ($p < 0,05$).

Далі в ході дисертаційного дослідження було проаналізовано кількість повторних епізодів коронавірусної хвороби в осінньо-зимовий період з 2020 по 2022 рр. серед обстежуваних дітей. Результати наведені на рисунку 3.1. Встановлено, що 41 (20,6%) дитина хворіла на COVID-19 >1 разу, з них 14 (7%) ЕХД та 27 (13,5%) дітей з РРЗ. При порівнянні кількості повторних випадків інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед цих двох груп, не було встановлено статистично достовірної різниці ($p \geq 0,05$). Тобто не можна сказати, що діти з РРЗ є більш схильними до частого інфікування даним вірусом. Варто відмітити, що з 41 дитини у 37 (92,5%) дітей повторний епізод COVID-19 фіксувався з вересня по грудень 2021 р., коли домінував в Україні варіант вірусу – Delta. Даний період за звітами Центру громадського здоров'я України [112], відповідав третій хвилі захворювання в Україні, а як відомо з результатів досліджень вчених світу, саме варіант вірусу SARS-CoV-2 – Delta, був тяжчий за перебігом, порівняно з іншими

хвилями захворювання та відповідно іншими штамми вірусу [97, 98, 99]. На що, вказувала кількість госпіталізованих дітей з важким перебігом, частота проявів дихальної недостатності, потреби пацієнтів у респіраторній підтримці, а також тривалість госпіталізації [97, 98].

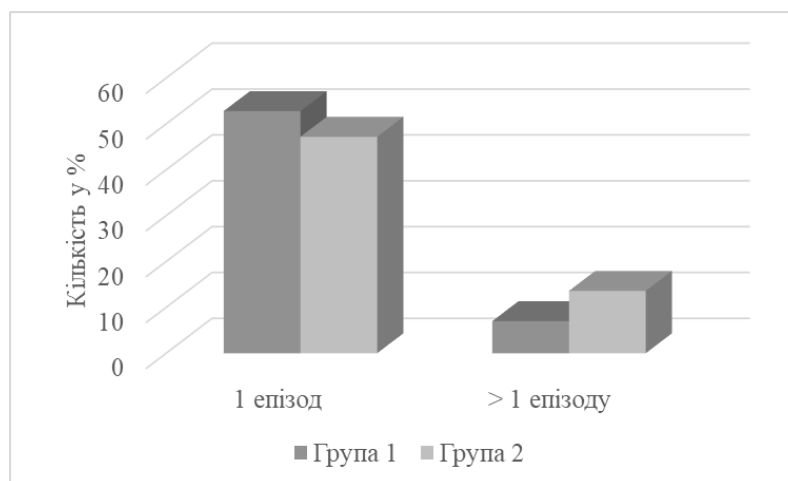


Рисунок. 3.1 Кількість випадків коронавірусної хвороби серед обстежуваної когорти дітей.

Також, з початком пандемії COVID-19 у наукових колах часто підіймалося питання того, що вірус SARS-CoV-2 витіснить інші збудники РІ, особливо сезонні віруси, адже, і для COVID-19, як і для інших вірусних збудників характерною є сезонність [80, 99], а в силу своєї високої контагіозності, трансмісивності та постійної зміни своїх генетичних характеристик – мутацій, даний вірус буде одноосібно домінувати [97]. Для перевірки даної гіпотези було оцінено спектр збудників РІ серед дітей з РРЗ в період до пандемії. Результати наведені на Рис. 3.2. Серед вірусів у період з 2020 до 2023 рр. переважав риновірус (RV) та респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), протягом всього обраного проміжку часу, незважаючи на початок пандемії. В той час, як вірус SARS-CoV-2 не досягав високих показників порівняно з іншими збудниками. У епідсезон 2020-2021 рр. становив – 4%, 2021-2022 рр. – 8%, 2022-2023 рр. – 10% з усіх

випадків РІ. Тобто, не досягав високого рівня і відповідно не витіснив інші сезонні вірусу зі спектру збудників РІ серед дітей з РРЗ. Серед таких збудників РІ, як аденовірус (ADV), коронавірус (COV), метапневмовірус (MPV), парагрип (PIV), бокаровірус (BOV) та грип А (IAV) не було зафіксовано статистичного достовірного домінування ($p \geq 0,05$) протягом 2020 – 2023 рр.

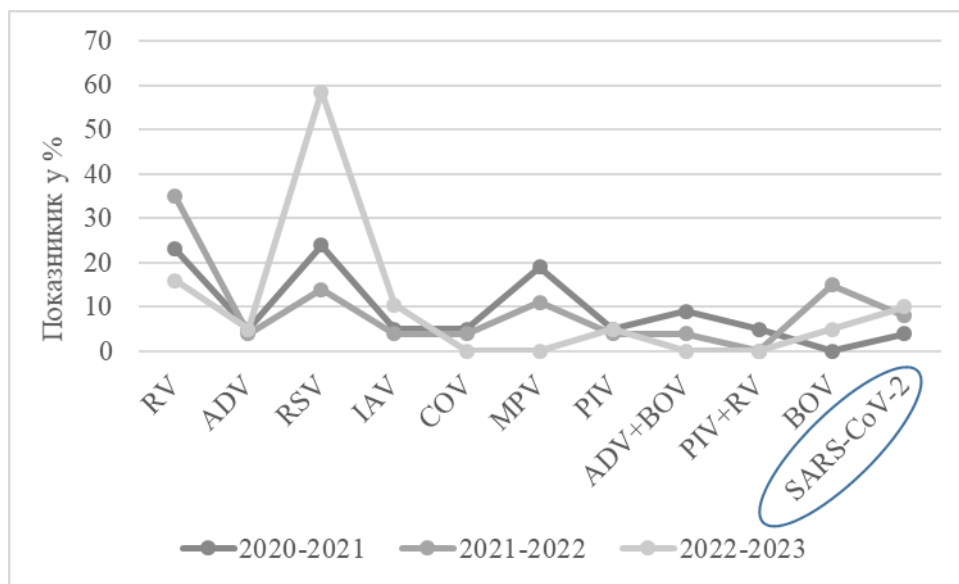


Рисунок. 3.2 Спектр вірусів під час епідемічного сезону різних років серед дітей з РРЗ.

Таким чином, діти які схильні до частих епізодів РІ, достовірно частіше мали тяжкий перебіг коронавірусної хвороби, порівняно з дітьми у яких відмічалися епізодичні випадки РІ ($p \leq 0,05$). Інтоксикаційний синдром при COVID-19 характерний для всіх дітей, незалежно від схильності до повторних епізодів РІ, в той час, як респіраторні прояви, такі як: задишка, кашель, візинг, більш притаманні дітям з РРЗ, особливо при інфікуванні штамом SARS-CoV-2 - Delta. Серед дітей обох груп відмічалися випадки повторного інфікування вірусом SARS-CoV-2, хоч діти з РРЗ і більш схильні до частих респіраторних вірусних інфекцій, але не до повторних епізодів COVID-19, тобто РРЗ не є фактором ризику, який впливає на

частоту реінфекцій вірусом SARS-CoV-2. Незважаючи на швидке поширення, мутацію, коронавірус не зміг витіснити або домінувати серед інших РІ, які відмічалися у дітей з РРЗ.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Harashchenko T., Umanets T., Podolskiy V., Kaminska T., Marushko Y., Podolskiy V.I., Lapshyn V., Antypkin Y. (2023). Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children with SARS-CoV-2 in Ukraine. J Mother Child. Aug 7;27(1):33-41. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20232701.d-23-00012. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*
2. Antipkin Yu., Podolskiy V., Podolskiy V.I., Lapshyn V., Umanets T., Kaminska T., Livshits L., Harashchenko T. (2021) COVID-19 in children: Clinical and epidemiological data. Paediatrics Eastern Europe. 2(2): 160-165. DOI 10.34883/PE.2021.9.2.001. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*
3. Гаращенко Т.А. (2021). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу SARS-CoV-2 інфекції серед госпіталізованих дітей в Україні. Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції YOUNG SCIENCE 3.0, 2021 ; 1:16-17. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*
4. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Гаращенко Т.А., Пінчук Л.П. (2021). Клінічні особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей в Україні. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021; 14(1) – 10. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

5. Antipkin Yu., Podolskiy V, Podolskiy VI, Lapshyn V, Umanets T, Kaminska T, Livshits L, Harashchenko T. Clinical and epidemiological features of SARS-CoV-2 infection among hospitalized children in Ukraine. *European Respiratory Journal*, 2021; 58(65). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*
6. Harashchenko T., Umanets T., Lapshyn V., Kaminska T., Marushko Yu., Khomenko V., Antipkin Yu. (2022). Clinical features of COVID-19 among children with recurrent respiratory infections in Ukraine. *European Respiratory Journal*, 60(66). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*
7. Гаращенко Т.А. (2023). Клінічні особливості перебігу COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними інфекціями в Україні. Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції YOUNG SCIENCE 4.0, 2:82. DOI:10.5281/zenodo.6815293. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*
8. Гаращенко Т.А., Камінська Т.М., Лапшин В.Ф., Толкач С.І., Степанова Л.С.. (2023). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу COVID-19 серед госпіталізованих дітей в різні хвилі пандемії. *Ukrainian scientific medical youth journal*, 2023; 1(137):43. *Дисертантом здійснено узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та тези для публікації.*

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА COVID-19 У ДІТЕЙ

Захисна функція імунної системи та її реактивна відповідь на вірусні агенти, великою мірою обумовлена впливом низки чинників, які виступають факторами ризику РРЗ. Саме фактори ризику, обумовлюють частоту респіраторних інфекцій, їх важкість і тому важливо їх визначити для подальшої корекції впливу.

4.1 Вивчення ролі медико-соціальних чинників у схильності до РРЗ та COVID-19 у дітей

На даному етапі дисертаційної роботи шляхом активного анкетування дітей та батьків за розробленою анкетой [296], було проведено аналіз побутово-соціальних та медико-біологічних факторів, які могли впливати на частоту епізодів вірусних інфекцій в цілому та, в тому числі, COVID-19 серед дітей з РРЗ. Адже, у літературних джерелах описується ряд тригерних чинників або факторів ризику, котрі впливають на частоту епізодів респіраторних вірусних інфекцій серед дітей, а також вірусу SARS-CoV-2 [69-74, 76].

Відповідно до дизайну дослідження дисертаційної роботи, було проанкетовано 299 дітей та виділено 4 групи, серед яких діти були розподілені за вище згаданими критеріями. Відповідно групу 1 склало – 105 ЕХД, групу 2 – 94 дитини з РРЗ, діти даних груп мали в анамнезі лабораторно підтверджений COVID-19, групу 3 – 50 ЕХД та група 4 – 50 дітей з РРЗ, відповідно діти даних двох груп не хворіли на коронавірусну хворобу.

Провівши порівняльний аналіз не вдалося визначити статистично достовірної різниці з-поміж побутово-соціальних факторів ризику при порівнянні груп 1 та 3 ($p_{1,3} \geq 0,05$), 1 та 4 ($p_{1,4} \geq 0,05$), 2 та 3 ($p_{2,3} \geq 0,05$), а також групи 3 та 4 ($p_{3,4} \geq 0,05$). Тобто, всі оцінювані фактори однаково часто мали вплив на обстежувану когорту дітей з

чотирьох груп. В той час, як при порівнянні групи 1 та 2 було виявлено відмінності, які досягали статистичної значущості ($p_{3,4} \leq 0,05$) за певними характеристиками, які наведені нижче. Результати порівняння даних груп наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Побутово-соціальні фактори ризику РРЗ серед дітей котрі перенесли COVID-19

абс. ч (%)

Фактори ризику		Група 1 - 105 (52,7)	Група 2 – 94 (47,2)	<i>p</i> - <i>value</i>	OR (95%, CI)
Рівень освіти батьків	вища	62 (59)	48 (51)	0,31	1,38 (0,8-2,4)
	середня	43 (41)	46 (89)	0,99	0,98 (0,5-1,7)
Зайнятість матері	Працює	68 (64,8)	71 (75,5)	0,39	0,74 (0,38-1,44)
	Не працює	26 (24,7)	20(21,2)	0,39	1,36 (0,69-2,66)
	У декреті	11 (10,5)	3(2,3)	0,21	0,35 (0,09-1,44)
Сім'я	повна	96 (91,4)	79 (84,1)	0,36	1,56 (0,63-3,89)
	неповна	9 (8,6)	15 (15,9)*	0,02	0,27 (0,1-0,79)
Матеріальний стан сім'ї	високий	22 (20,9)	19 (20,2)	0,84	0,9 (0,42-1,92)
	Середній	45 (42,8)	35 (37,2)	0,84	1,11 (0,52-2,37)
	низький	14 (13,3)	22 (23,4)*	0,03	0,33 (0,13-0,86)
	не вказали	25 (22,8)	18 (19,1)	0,49	1,4 (0,57-3,47)
Мешкання дитини	квартира	74 (70,4)*	59 (62,7)	0,01	1,19 (1,05-3,72)
	приватний будинок	20 (19)*	12 (12,7)	0,03	3,78 (1,25-11,4)
	гуртожиток	10 (9,5)	17 (18)	0,06	0,35 (0,12-1,02)
	кімната	1 (0,9)	6 (6,4)	0,38	3,53 (0,37-33,7)
Кількість членів сім'ї, що мешкають разом	до 3-х	56 (53,3)*	40 (42,5)	0,007	2,3 (1,26-4,19)
	Від 3 до 5	45 (42,8)	45 (48,9)	1,0	0,98 (0,55-1,79)
	більше 5-х	4 (3,8)	9 (9,6)	0,24	0,44 (0,13-1,55)

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
Санітарно-гігієнічні умови вдома	задовільні	95 (90,5)	91 (96,8)	0,31	0,31 (0,08-1,17)
	незадов.	10 (9,5)	3 (3,2)	0,08	3,19 (0,85-11,9)
Відвідування дитячих гуртків	так	61 (58,1)	65 (69,1)	0,14	0,62 (0,34-1,11)
	ні	44 (41,9)	29 (30,9)	0,15	1,62 (0,9-2,9)
Шкідливі звички членів сім'ї (паління)	палять	33 (31,4)	45 (47,9)*	0,02	0,5 (0,28-0,89)
	не палять	72 (63,6)*	49 (52,1)	0,02	2 (1,12-3,57)

Примітка. Значення *p* жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

Відомо, що побутово-соціальні фактори є вагомим чинником у частоті вірусних захворювань серед дітей в усьому світі [69-74, 76]. Під час аналізу анамнестичних даних обстежених дітей, було виявлено, що в групі 1, ЕХ діти частіше мешкають у квартирах (OR=1,19; 95% CI; 1,05-3,72, $p=0,01$) та приватних будинках (OR=3,78; 95% CI; 1,25-11,4, $p=0,03$) порівняно з групою 2, дітей з РРЗ. Також, дана когорта дітей достовірно частіше живе в сім'ях, які складаються з ≤ 3 осіб (OR 2,3; 95% CI 1,26-4,19; $p=0,007$). За іншими факторами достовірних закономірностей встановити не вдалося ($p \geq 0,05$).

В свою чергу діти з групи 2 достовірно були з неповних сімей (OR 0,27; 95% CI 0,1-0,79; $p=0,02$) та з низьким матеріальним забезпеченням (OR 0,33; 95% CI 0,13-0,86; $p=0,03$). Важливо відзначити, переважання такого чинника, як “шкідливі звички членів сім'ї”, а саме паління. Отримані результати вказують на те, що діти з групи 2 достовірно частіше страждали від пасивного паління порівняно з групою 1 (OR=0,5; 95 % CI; 0,28-0,89, $p=0,02$).

Далі було порівняно дві групи дітей з РРЗ, а саме групу 2 - які хворіли на COVID-19 та групу 4 - в анамнезі яких, не фіксувалася коронавірусна хвороба для

визначення побутово-соціальні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед дітей з РРЗ. Результати порівняння наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Побутово-соціальні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2
серед дітей з РРЗ**

абс. ч (%)

Фактори ризику		Група 2 - 94 (65,3)	Група 4 50 (34,2)	<i>p</i> - <i>value</i>	OR (95%, CI)
Сім'я	повна	79 (84,1)	38 (76)	0,26	1,66(0,71-3,9)
	неповна	15 (15,9)	12 (24)	0,26	0,6(0,26-1,41)
Матеріальний стан сім'ї	високий	19 (20,2)	15 (30)	0,99	1,01(0,44-2,35)
	Середній	35 (37,2)	28 (36)	0,99	0,99(0,43-2,29)
	низький	22 (23,4)*	2 (4)	0,02	3,06(0,59-17,7)
	не вказали	18 (19,1)	5 (10)	0,24	0,33(0,06-1,89)
Мешкання дитини	квартира	59 (62,7)	28 (56)	0,12	0,49(0,2-1,19)
	приватний будинок	12 (12,7)	17 (34)*	0,01	2,99(1,26-7,09)
	гуртожиток	17 (18)*	4 (8)	0,001	11,25 (1,86-68,31)
	кімната	6 (6,4)*	1 (2)	0,007	0,09(0,01-0,54)
Кількість членів сім'ї, що мешкають разом	≤ 3-х	40 (42,5)	25 (50)	0,59	0,89(0,4-1,66)
	Від 3 до 5	45 (48,9)	23 (46)	0,59	0,82(0,4-1,66)
	≥ 5-х	9 (9,6)*	2 (4)	0,05	1,22(1,04-5,06)
Відвідування дитячих гуртків	так	65 (69,1)*	28 (56)	0,02	2,47(1,17-5,2)
	ні	29 (30,9)	22 (44)	0,14	0,57(0,28-1,15)
Шкідливі звички членів сім'ї (паління)	палять	45 (47,9)	21 (42)	0,59	1,27(0,63-2,53)
	не палять	49 (52,1)	29 (58)	0,59	1,27(0,63-2,53)

Примітка. Значення *p* жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

Вході аналізу отриманих результатів двох груп, було встановлено, що діти з групи 2, частіше проживали у сім'ях з низьким рівнем матеріального забезпечення порівняно з групою 4 (OR=3,06; 95% CI; 0,59-17,7; p=0,02), також достовірно частіше проживали у гуртожитках (OR=11,25; 95% CI 1,86-68,31; p=0,001) та кімнатах (OR=0,09; CI 0,01-0,54; p=0,007) в сім'ях котрі складаються з ≥ 5 людей (OR=0,22; 95% CI 0,04-1,06; p=0,05) та частіше відвідували дитячі гуртки (OR=2,47; 95% CI 1,17-5,2; p=0,02) порівняно з групою 4.

Отже, до чинників, які можна розглядати як побутово-соціальні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед дітей з РРЗ є проживання в гуртожитках та кімнатах, в сім'ях, що складаються з ≥ 5 членів, тобто в таких умовах де є неможливим соціальне дистанціювання, котре рекомендовано при пандемії COVID-19 та ймовірно проживання з низьким санітарно-гігієнічним рівнем. Це пояснюється тим, що відповідно до рекомендацій по запобіганню поширенню коронавірусної хвороби, соціальне дистанціювання є важливим компонентом профілактики захворювання, саме тому на початку пандемії було введено суворий локдаун [107]. Більше того, відвідування дитячих гуртків є вагомим фактором у інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 дітей з РРЗ, адже це збільшує частоту соціальних контактів, що цим самим сприяє поширенню вірусу. Також, за даними літератури, проживання в сім'ях, особливо де є діти, котрі відвідують дитячі навчальні заклади, впливає на частоту РІ [28].

Такі чинники, як пасивне паління, при якому страждає місцевий імунітет слизових оболонок верхніх дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, що в свою чергу тягне за собою розвиток дефіциту sIgA (лізоциму та клітинно-опосередкованого імунітету слизових оболонок), що є причиною різкого зниження противірусної резистентності організму [71-74], низький рівень матеріального забезпечення сім'ї [25, 32, 62, 63] є факторами ризику частих епізодів РІ, відповідно РРЗ, що узгоджується з даними інших вчених.

Аналогічно до того, як описувалося вище, було проведено порівняльний аналіз медико-біологічних факторів ризику між обстежуваними групами дітей. Не вдалося визначити статистично достовірної різниці з-поміж медико-біологічних факторів ризику між групами 1 та 3 ($p_{1,3} \geq 0,05$), 1 та 4 ($p_{1,4} \geq 0,05$), 1 та 2 ($p_{1,4} \geq 0,05$), 2 та 3 ($p_{2,3} \geq 0,05$), а також групи 3 та 4 ($p_{3,4} \geq 0,05$). В той час, як при порівнянні групи 1 та 2, було виявлено ряд відмінностей, які досягали статистичної значущості ($p \leq 0,05$). Результати порівняння даних двох груп, наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Медико-біологічні фактори ризику РРЗ серед дітей, які перенесли COVID-19

абс. ч (%)

Фактори ризику		Група 1 – 105 (52,7)	Група 2 - 94 (47,2)	<i>p</i> - <i>value</i>	OR (95%, CI)
Стать	Хлопчики	57 (54,3)	48 (51)	0,67	1,14 (0,65-1,99)
	Дівчата	48 (45,7)	46 (49)	0,47	0,81 (0,46-1,41)
Вік матері при народженні дитини	< 20 років	7 (6,7)	12 (12,8)	0,53	1,64 (0,46-5,89)
	21-35 років	66 (62,9)	54 (57,4)	0,53	0,61 (0,17-2,18)
	> 35 років	32 (30,5)	28 (29,8)	0,87	0,93 (0,5-1,72)
Вакцинація	повна	48 (51,1)*	31 (32,9)	0,003	2,62 (1,39-4,94)
	неповна	42 (44,7)	48 (51,1)	0,08	0,57 (0,31-1,04)
	відсутня	4 (4,3)	15 (15,9)*	0,04	0,3 (0,09-0,99)
Передчасно народжена	так	96 (91,4)	81 (86,2)	0,26	1,71(0,7-4,21)
	ні	9 (8,6)	13 (13,8)*	0,05	0,39 (0,15-1,01)
Вага при народженні	< 3 кг	8 (7,6)	13 (13,8)*	0,05	0,42 (0,18-1,05)
	Від 3 до 5 кг	76 (72,4)	62 (66)	0,16	2,07 (0,81-5,31)
	> 5 кг	21 (20)	19 (20,2)	0,85	1,11 (0,55-2,25)
Вигодовування дитини	Грудне	72 (68,5)*	42 (44,7)	0,01	2,39 (1,24-4,6)
	штучне	23 (22)	32 (34)*	0,01	0,42 (0,22-0,81)
Перенесені пневмонії до 3 років	так	11 (10,5)	19 (20,2)	0,07	0,46 (0,21-1,03)
	ні	94 (89,5)	75 (79,8)	0,07	2,16 (0,97-4,83)

Провдовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6
Супутня патологія	хронічний тонзиліт	33 (31,4)	42 (44,7)*	0,01	-
	лімфаденопатія	28 (26,7)	31 (33)*	0,02	-
	атопічний дерматит	22 (21)	28 (29,8)	0,2	-
	алергії	15 (14,3)	27 (28,7)*	0,02	-
	амнемія	15 (14,3)	9 (9,6)	0,41	-
	неврологічні порушення	14 (13,3)	10 (10,6)	0,68	-
	ожиріння	12 (11,4)	8 (8,5)	0,66	-
	Гастро-ні захворювання	12 (11,4)	5 (5,3)	0,66	-
	НДСТ	0 (0,0)	4 (4,3)	0,06	-
	онкологічні захворювання	3 (2,9)	1 (1,1)	0,31	-
	ВВС	3 (2,9)	3 (3,2)	1,0	-
діабет	2 (1,9)	1 (1,1)	0,58	-	

Примітка. Значення p жирним курсивом та достовірним ($p \leq 0,05$)

За гендерним розподілом між обстежуваними групами при порівнянні не було встановлено переважання (хлопці - 57 (54,3%) проти 48 (51%); дівчата 48 (45,7%) проти 46 (49%)). Таким чином, за статтю групи були однорідні ($p \geq 0,05$) і стать не була чинником від якого залежить частота респіраторних захворювань серед дітей, які перенесли COVID-19. Проаналізувавши вік матері при народженні дитини, також, не було встановлено достовірної різниці між групами ($p \geq 0,05$).

Вході подальшого аналізу встановлено, що передчасно народжені діти (OR=0,39; 95% CI; 0,15-1,01; $p=0,05$), відповідно з вагою при народженні $\leq 3,0$ кілограмів (OR = 0,42; 95% CI; 0,18-1,05; $p=0,05$) більш схильні до РРЗ під час пандемії. Ці результати узгоджуються з багаточисленними дослідженнями попередніх років [62-65]. Також, грудне вигодовування вносить вагомий внесок у частоту вірусних інфекцій у дітей в подальшому, так діти, які перенесли COVID-19,

частіше були з РРЗ та перебували на штучному вигодовуванні порівняно з ЕХД (32 (34%) проти 23 (22%)) (OR = 0,42; 95% CI, 0,18-1,05) ($p < 0,05$), а ЕХД достовірно частіше перебували на грудному вигодовуванні порівняно з дітьми з групи 2 (72 (68,5%) проти 42 (44,7%)) (OR=2,39; 95% CI, 1,24-4,6) ($p < 0,05$). Адже відповідно до даних з відкритих джерел, грудне вигодовування та його тривалість корелює з частотою РІ серед дітей, так як воно покращує адаптацію дитини та сприяє формуванню ІС, а пізнє прикладання, нетривале вигодовування та штучне, навпаки призводить до масивної колонізації не біфідогенної, а умовно патогенної і внутрішньолікарняної мікробної флори, що негативно впливає на ІС дитини та становлення організму [68].

Окремо варто виділити роль вакцинації. Було встановлено, що діти, які повністю вакциновані за віком відповідно до графіку вакцинації в Україні менше страждають на повторні епізоди РІ під час пандемії (OR=2,62; 95% CI, 1,39-4,94, $p = 0,003$), а діти які повністю не вакциновані, були більш схильні до вірусних інфекцій під час пандемії (OR=0,3; 95% CI, 0,09-0,99, $p = 0,04$). Дана закономірність підтверджує теорію “тренованості” імунітету. Тренованість імунітету розвивається під впливом вакцинації [43], більше того вакцини БЦЖ може мати неспецифічний сприятливий вплив на ІС. Деякі роботи підтверджують захисну властивість даної вакцини проти широкого спектру інфекцій, в тому числі від вірусу SARS-CoV-2, а саме від інфікування вірусом та важкого перебігу захворювання, як у дітей так і у дорослих [52, 53, 54].

Також, варто відмітити роль хронічних вогнищ інфекції, а саме хронічного тонзиліту, який є чинником, який сприяє частим епізодам РІ серед дітей в анамнезі яких відмічався COVID-19 (42 (44,7%) проти 33 (31,4%) ($p = 0,01$) так само, як і обтяжений алергічний анамнез (27 (28,7%) проти 15 (14,3%) ($p = 0,02$) та лімфаденопатія (31 (33%) проти 28 (26,7%) ($p = 0,02$), що цілком узгоджується з результатами багаторічних попередніх досліджень, які доводять, що діти з РРЗ частіше мають хронічні вогнища інфекції, алергічні захворювання [31, 32].

Відповідно до літературних даних, майже у половини дітей, які перенесли понад 8 «респіраторних епізодів» на рік фіксується лімфаденопатія, у 12,0 % – алергічну респіраторну патологію [34].

Таким чином, такі медико-біологічні фактори, як передчасне народження дитини, штучне вигодовування, відсутність обов'язкових щеплень, обтяжений алергічний анамнез та хронічні вогнища інфекції є доведеними факторами, які сприяють частим епізодам РІ серед дітей, які перенесли COVID-19.

Результати порівняння медико-біологічних факторів ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед дітей з РРЗ, наведено в таблиці 4.4

Таблиця 4.4

Медико-біологічні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед дітей з РРЗ

абс. ч (%)

Фактори ризику		Група 2 - 94 (65,3)	Група 4 – 50 (34,2)	p	OR (95%, CI)
Вік матері при народженні дитини	до 20 років	12 (12,8)*	2 (4)	0,05	4,44 (0,94-20,98)
	21-35 років	54 (57,4)	40 (80)	0,07	0,23 (0,05-1,06)
	≥35 років	28 (29,8)*	8 (16)	0,04	1,36 (0,69-2,62)
Вакцинація	повна	31 (32,9)	31 (62)*	0,005	1,33 (1,16-1,71)
	неповна	48 (51,1)*	16 (32)	0,005	3 (1,41-6,37)
	відсутня	15 (15,9)	3 (6)	0,54	1,67 (9,08-53,75)
Передчасно народжена	так	81 (76,2)*	11 (22)	0,000	22,1 (0,7-4,21)
	ні	13 (13,8)	39 (78)*	0,000	0,05 (0,02-0,11)
Вага при народженні	До 3 кг	13 (13,8)	5 (22)	0,49	0,72 (0,29-1,78)
	Від 3 до 5 кг	62 (66)	38 (78)	0,24	0,52 (0,19-1,4)
	Більше 5 кг	19 (20,2)	6 (12)	0,11	1,11 (0,55-2,25)
Вигодовування дитини	Грудне	42 (44,7)	32 (64)	0,45	0,74 (0,35-1,54)
	штучне	32 (34)	18 (36)	0,45	1,35 (0,65-2,83)
Перенесені пневмонії до 3 років	так	19 (20,2)*	5 (10)	0,03	2,28 (1,8-5,03)
	ні	75 (79,8)	45 (90)	0,15	2,28 (0,8-6,83)

Примітка. Значення p жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

Встановлено, що серед дітей з РРЗ вік матері до 20 років (OR=4,44; 95% CI, 0,94-20,98, $p=0,05$), а також старше 35 років (OR=1,36; 95% CI, 0,69-2,62, $p=0,04$), достовірно частіше відмічався у групі 2 порівняно з групою 4 ($p \leq 0,05$). Діти з повною вакцинацією відповідно до обов'язкового календаря профілактичних щеплень в Україні, переважали в групі 4 порівняно з групою 2 (31 (32,9%) проти 31 (62%)), в той час, як серед дітей групи 4 статистично переважали діти з неповною вакцинацією (48 (51,1%) проти 16 (32%)), (OR=3; 95% CI, 1,41-6,37, $p=0,005$). Важливо зазначити, також, що у дітей з РРЗ, в анамнезі яких відмічався COVID-19, тобто в групі 2, достовірно частіше фіксувалися пневмонії до 3 років, порівняно з групою 4 (19 (20,2%) проти 5 (10%)) ($p \leq 0,05$), з них 10 дітей були повністю не вакциновані. Дані результат, ще раз підтверджують позитивний вплив профілактичних щеплень не лише в спектрі захисту від вакциноконтрольованих інфекційних захворювань, а і в спектрі впливу на імунітет в цілому, сприяючи його “тренованості” [43].

Таким чином, до чинників медико-біологічні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед дітей з РРЗ можна віднести вік матері до < 20 років та > 35 років, неповний вакцинальний статус дитини, перенесені пневмонії у віці < 3 років.

4.2 Вивчення взаємозв'язку вітаміну D-статусу на формування рекурентних респіраторних захворювань та COVID-19 у дітей

Останнім часом особливу увагу вчених у світі привертає вітамін D завдяки його участі у регуляції імунної відповіді організму [243, 244], а недостатня забезпеченість вітаміном D, що визначається у більшій частині дитячого населення України [251-253], окреслює актуальність вивчення ролі даного вітаміну для вітчизняних вчених. Окрім, ключового значення у мінеральному обміні, активні метаболіти вітаміну D здійснюють гормоноподібні впливи на клітини організму,

включаючи клітини імунної системи. Все це, є передумовою для вивчення ролі вітаміну D у розвитку інфекційних захворювань, в тому числі COVID-19. Адже, численні дослідження, показали взаємозв'язок між недостатністю вітаміну D, збільшенням частоти інфекцій дихальних шляхів, серед дітей [243-246, 249, 250], інфікуванням вірусом SARS-CoV-2, його тяжким перебігом, повторними епізодами коронавірусної хвороби [264-268], а також розвитком фіброзних змін у легенях під час даного захворювання [269-271].

Для визначення ролі вітаміну D у схильності дітей з РРЗ до COVID-19, в ході дисертаційної роботи, було визначено рівень сироваткового 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) 170 дітям. Дана когорта дітей була розподілена на 4 групи відповідно до дизайну дослідження. Результати наведено в таблиці 4.5.

При визначенні середньої концентрації сироваткового 25(OH)D серед обстежуваних дітей, було встановлено, що в групі 1, 2, тобто дітей в анамнезі яких фіксувався COVID-19, рівень вітаміну D становить $32,2 \pm 2,6$ та $26,1 \pm 3,2$ нг/мл, а також в групі 4, дітей з РРЗ, які не хворіли коронавірусною хворобою, середній рівень становив $39 \pm 1,8$ нг/мл, тобто менше 40 нг/мл, що є нижче граничного рівня, який за даними вітчизняних вчених забезпечує оптимальне функціонування імунної системи дитини [253]. В той час, як серед ЕХД, які не хворіли на COVID-19 середня концентрація складала $44,5 \pm 2,4$ нг/мл, що є вище граничного рівня, відповідно. Також, варто відмітити, що серед дітей у групі 3 та 4 порівняно з 1 та 2 вірогідно частіше відмічався нормальний рівень вітаміну D ($p \leq 0,05$).

Недостатній рівень (21-29 нг/мл), достовірно частіше фіксувався серед дітей в анамнезі яких був зафіксований COVID-19, відповідно в групі 1 та 2 порівняно з 3 та 4 (36% та 41,6% проти 13,3% та 26,6%) ($p \leq 0,05$). Важливо зазначити, що не було встановлено статистичної різниці між показниками рівня вітаміну D між групами 2 та 4 ($p \geq 0,05$), в той час як між групою 1 та 3, така різниця визначалася ($p \leq 0,05$).

Таблиця 4.5

Концентрація 25(OH)D у сироватці крові залежно від анамнестичних даних

Показник	M±m, абс. ч (%)							
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}	p _{2,4}
	50 (29,4)	60 (35,3)	30 (17,6)	30 (17,6)				
25(OH)D нг/мл	32,2±2,6	26,1±3,2	42,5±2,4	39±1,8	-	-	-	-
>30 нг/мл	25 (50)	18 (30)	25 (83,3)	20 (66,6)	0,02	0,004	0,001	0,001
20-30 нг/мл	18 (36)	25 (41,6)	4 (13,3)	8 (26,6)	0,49	0,001	0,001	0,07
<20 нг/мл	7 (14)	17 (28,4)	1 (3,3)	2 (6,6)	0,03	0,008	0,001	0,001

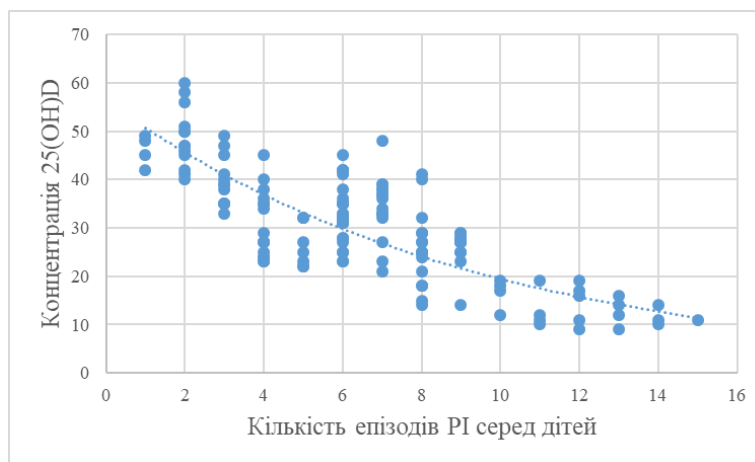
Примітка. Значення p жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

Дефіцит вітаміну D, статистично достовірно частіше був серед дітей з РРЗ порівняно з ЕХД (14% та 28,4% проти 3,3% та 6,6%), тобто діти котрі більш схильні до РІ частіше мали низький рівень вітаміну D, <20 нг/мл. Як відомо, даний вітамін має імуномодулюючу та протизапальну дію, яка безпосередньо пов'язана з сприйнятливістю організму до респіраторних інфекцій [243, 244]. Цей зв'язок реалізується шляхом індукції антимікробних пептидів, модуляції Т-клітинної відповіді і зменшенням надмірних запальних реакцій викликаних цитокінами (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) у відповідь на вірусні та бактеріальні збудники, через модуляцію макрофагів та активацію Т-лімфоцитів [245-248].

Отже, вище зазначені результати узгоджуються з результатами численних досліджень, які доводять позитивну кореляцію між низькими концентраціями 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) (основного циркулюючого метаболіту вітаміну D) у сироватці крові та схильністю до частих ГРВІ [243-246, 249, 250], а більш високі концентрації, пов'язують з кращим прогнозом і результатом інфекційних захворювань [247].

При порівнянні показників 25(OH)D дітей з РРЗ в залежності від перенесеного COVID-19 в анамнезі, було встановлено, що достовірно частіше дефіцит вітаміну мали діти, які перенесли лабораторно підтверджену коронавірусну хворобу (41,6% проти 21,6%) ($p \leq 0,05$). Тобто, рівень вітаміну D < 20 нг/мл, що відповідає дефіциту, пов'язаний з інфікуванням вірусом SARS-CoV-2, як ЕХД так і з РРЗ. Хоча, серед вчених світу не досягнуто консенсусу з приводу того, чи рівень даного вітаміну впливає на розвиток коронавірусної хвороби серед дітей [33, 36, 247, 250]. Отримані результати нашого дослідження грають на користь того, що саплементція вітаміну D у період пандемії є важливим компонентом у запобіганні інфікуванню вірусом SARS-CoV-2.

Враховуючи вище зазначене, далі було оцінено кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та частотою повторних епізодів РІ серед обстежуваних дітей. Результати кореляційного аналізу зображені на Рис. 4.1



Рисинок 4.1 Кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та кількості епізодів РІ

Було встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та частотою повторних епізодів РІ ($r = -0,295$, $p = 0,001$). Ризик інфікування РІ більше 6 разів на рік, збільшувався у два рази ($OR = 2,06$, 95% CI, 0,740-12,72) серед дітей з недостатнім рівнем 25(OH)D, в той час у дітей з дефіцитом у чотири рази ($OR = 4,72$, 95% CI, 1,31-17,03). Серед 60 дітей з групи 2, тяжкий перебіг COVID-19

мала 21 дитина, з них у 15 дітей фіксувався дефіцит вітаміну D. Було встановлено, зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та тяжкістю перебігом COVID-19 у дітей з РРЗ ($r = -0,337$; $p < 0,001$).

Отже, доведено, що рівень вітаміну D корелює з перенесеним COVID-19 в анамнезі, а також з частотою повторних епізодів вірусних інфекцій у дітей, тому даний показник може виступати фактором ризику РРЗ в цілому, а також фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, так як рівень сироваткового 25(OH)D корелює з частотою РІ, а також з тяжкістю перебігу COVID-19. Отже, чим нижче рівень 25(OH)D в сироватці крові, тим більша ймовірність тяжкого перебігу захворювання, що обґрунтовує необхідність саплементації вітаміну D, як одного з профілактичних заходів щодо повторних епізодів РІ та коронавірусної хвороби.

4.3 Вивчення ролі молекулярно-генетичних факторів ризику на формування рекурентних респіраторних захворювань та COVID-19 у дітей

4.3.1 Поширеність генотипів за поліморфним варіантом rs12979860 гена *IFNL* серед дітей з РРЗ

Останніми роками з'являється все більше досліджень, щодо ролі генетичних чинників у перебігу COVID-19 у різних популяціях та етнічних групах. Даний факт наводить на думку про імовірне існування спадкової схильності індивідів до інфікування вірусом SARS-CoV-2 та різної тяжкості перебігу захворювання у сімейному кластері [158]. Враховуючи це, на даному етапі дисертаційної роботи було вивчено роль генетичних факторів інфікування вірусом SARS-CoV-2 у дітей з РРЗ. Було залучено до дослідження, 170 дітей, що відповідали критеріям включення та яким було проведено генотипування за поліморфним локусом rs12979860 гена *IFNL* (рис.4.1) та проведено порівняння результатів розподілу генотипів та алелів між групами.

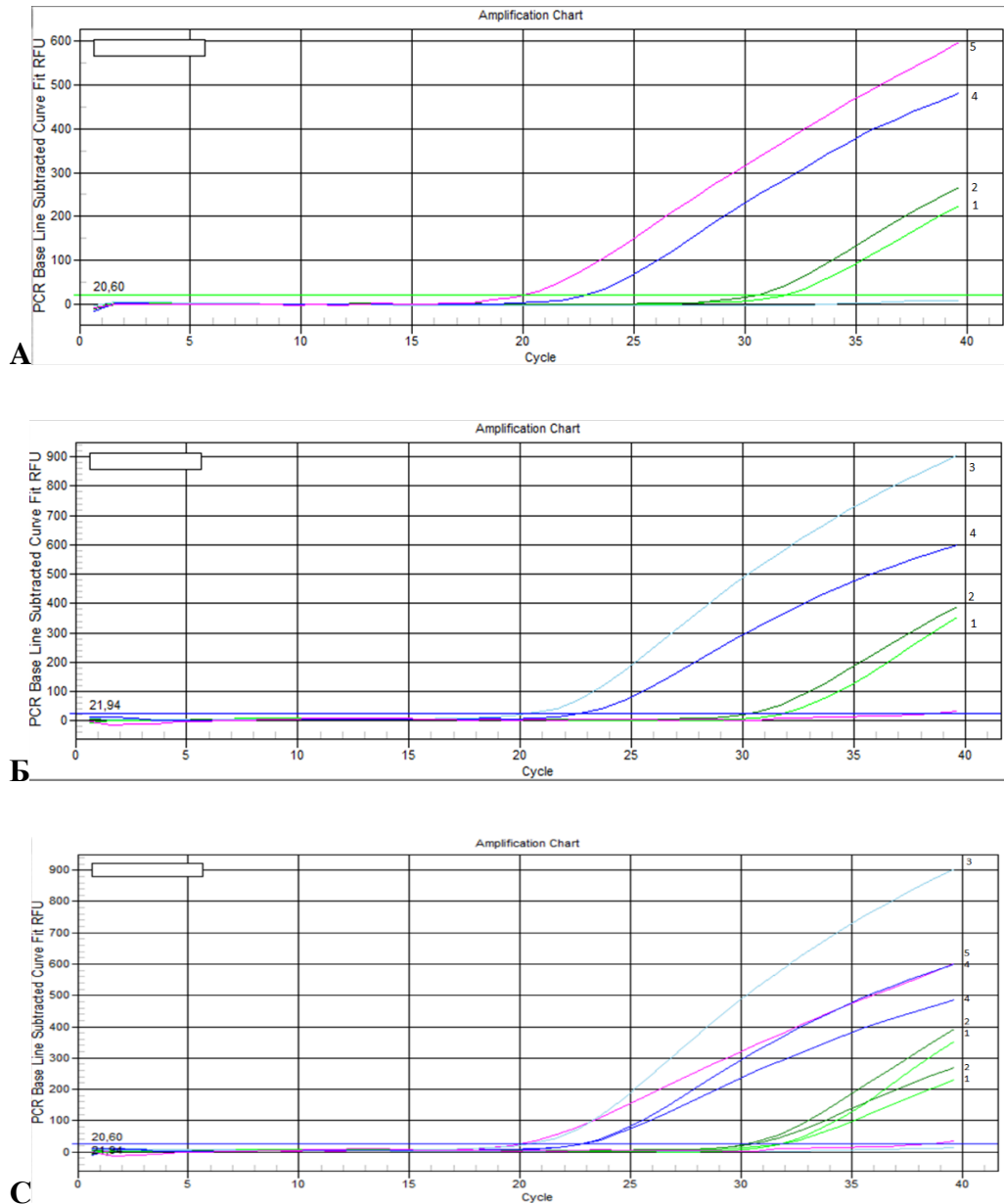


Рисунок. 4.2. - Флуорограми ампліфікації послідовності гена *IFNL* з метою детекції поліморфізму rs12979860 з використанням зондів TaqMan. А) №1,2,4,5 - наявність алелю Т; Б) №1,2,3,4 – наявність алелю С; С) №1,2,4 гетерозиготні зразки №3 гомозигота за алелем С, №5 гомозигота за алелем Т.

В таблиці 4.7 наведені результати генотипування за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL*, відповідно до яких були отримані дані про спектр генотипів та частоту їх зустрічальності в обстежуваних групах та групі порівняння. Групу 1 склало 22 ЕХ дитини (13%), групу 2 – 48 (28,2%) дітей з РРЗ, в анамнезі яких відмічався

лабораторно підтверджений COVID-19, до групи порівняння увійшло 100 (58,8%) практично здорових індивідів (n=100), які не хворіли на COVID-19.

В ході аналізу та порівняння обстежуваних груп, встановлено, що більшість пацієнтів із загальної групи індивідів в анамнезі яких був зафіксований лабораторно підтверджений COVID-19 (n=70), складала діти з РРЗ - 48 (68,8%), в той час як частка ЕХД становила лише 22 (31,4%) ($p < 0,05$). Отримані дані вказують на те, що діти, які схильні до частих епізодів РІ, так само схильні і до інфікування вірусом SARS-CoV-2.

Таблиця 4.7.

Розподіл генотипів та алелів за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL* у когорті обстежуваних пацієнтів

абс. ч (%)

Генотипи rs12979860 гена <i>IFNL</i>	Група 1 - 22 (13)	Група 2 - 48 (28,2)	Група порівняння - 100 (58,8)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
ТТ	7 (31,8)	2 (4,2)	40 (40)	0,001	0,346	0,23
ТС	11 (50)	24 (50)	51 (51)	1,0	1,0	0,92
СС	4 (18,2)	22 (45,8)	9 (9)	0,001	0,05	0,001
Алелі						
Т	25 (0.57)	28 (0.29)	69 (0.34)	0,003	0,01	0,52
С	19 (0.43)	68 (0.71)	131 (0.61)	0,009	0,07	0,38

Примітка. Значення *p* жирним курсивом та достовірним ($p \leq 0,05$)

Провівши генотипування та визначивши частоту зустрічальності алелей, встановлено, що генотип ТТ переважає серед групи 1 порівняно з групою 2 (7 (31,8%) проти 2 (4,2%)) (OR = 19,25; 95% CI, 2,88 – 128,52) ($p = 0,001$), та не досягає статистичної значущості порівняно з групою порівняння (OR = 0,39; 95% CI, 0,09 – 1,64) ($p = 0,23$). В свою чергу, генотип СС статистично достовірно частіше зустрічається у дітей з групи 1 та 2 порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$). Відповідно, встановлено, що носії алелю С достовірно частіше

є діти з групи 2 (0.71) у порівнянні з групою 1 (0.43) (OR = 3,2; 95% CI, 1,52 – 6,71) ($p < 0,05$) та 3 (OR = 2,3; 95% CI, 1,32 – 5,71) ($p < 0,05$), в той час, як алель T (0.57) переважає у групі 1 порівняно з групою 2 (OR = 2,5; 95% CI, 1,29 - 4,85) ($p < 0,05$) та порівняння.

Далі, серед двох обстежуваних груп, було виділено підгрупи залежно від того, чи відмічалися у дітей рентгенологічні зміни, які відповідали пневмонії, яка могла ускладнювати перебіг COVID-19. Так як, у даного поліморфізму виділяють алелі, які пов'язані зі стимуляцією інтерфероніндукованих генів і підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, що і спричинює цитокіновий шторм та ураження легень при COVID-19 [170].

Підгрупу 1 склало 12 ЕХД у яких COVID-19 протікав без пневмонії, підгрупу 2 – 10 ЕХД з пневмонією, підгрупу 3 – 22 дитини з РРЗ та без пневмонії під час коронавірусної хвороби та підгрупу 4 – 26 дітей з РРЗ та пневмонією під час COVID-19, відповідно. Результати генотипування за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL*, дані про спектр генотипів та частоту їх зустрічальності, відповідно до рентгенологічних змін у легенях, наведено у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8.

Розподіл генотипів та алелів за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL* у підгрупах дітей з пневмонією та без пневмонії

абс. ч (%)

Генотипи rs12979860 гена <i>IFNL</i>	Група 1 - 22 (31,4)		Група 2 – 48 (68,6)		<i>p-value</i>				
	Підгрупа 1 12 (17,2)	Підгрупа 2 10 (14,3)	Підгрупа 3 22 (31,4)	Підгрупа 4 26 (37,1)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,4}	p _{3,4}
ТТ	6 (50)	1 (10)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,001	0,001	-	0,1	-
ТС	4 (33,3)	7 (70)	14 (63,6)	10 (38,5)	0,07	0,2	0,48	0,3	0,14
СС	2 (16,7)	3 (30)	6 (27,3)	16 (61,5)	0,05	0,132	0,001	0,001	0,001
Алелі									
Т	16 (0.71)	9 (0.4)	18 (0.36)	10 (0.23)	0,003	0,001	0,001	0,06	0,09
С	8 (0.29)	13 (0.6)	26 (0.63)	42 (0.76)	0,07	0,06	0,001	0,17	0,05

Примітка. Значення *p* жирним курсивом та * є достовірним ($p \leq 0,05$)

При порівнянні молекулярно-генетичних характеристик обстежуваної когорти дітей, встановлено, що генотип ТТ переважає серед дітей ЕХ без пневмонії, в свою чергу генотип СС переважає серед дітей у котрих COVID-19 протікав з ураженням легень у вигляді пневмонії, особливо серед дітей з РРЗ порівняно з ЕХД дітьми (OR = 9; 95% CI, 0,94 - 86,53) ($p \leq 0,05$). Визначивши розподіл алелів серед обстежуваних груп було встановлено, що алель Т вірогідно частіше зустрічається серед індивідів підгрупи 1, порівняно з трьома іншими підгрупами, в той час, як алель С переважала серед дітей з РРЗ та пневмонією під час коронавірусної хвороби порівняно з підгрупою 2 (OR 2,91; 95% CI, 1,16 – 7,26, $p=0,02$) у яких теж відмічалася пневмонія та з підгрупою 3 (OR 0,53; 95% CI, 0,28 – 0,99, $p=0,04$).

Таким чином, можна зробити висновок, що генотип ТТ виступає не лише протективним генотипом від РРЗ серед дітей з COVID-19 в анамнезі, а і від ураження легень при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 серед дітей. В той час, як генотип СС виступає генотипом ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ, а також ураження легень при коронавірусній хворобі незалежно від схильності дитини до вірусних інфекцій, що може бути пов'язано зі стимуляцією інтерфероніндукованих генів і підвищеною продукцією прозапальних цитокінів [158, 169, 170], що в свою чергу призводить до дисбалансу інтерферонів і розвитку “цитокіновий шторм”, який і провокує ураження легень при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 та відповідно тяжкого перебігу COVID-19 обумовленого пневмонією, що пояснює переважання дітей з тяжким перебігом захворювання серед групи дітей з РРЗ.

4.3.2 Розповсюдженість генотипів за поліморфізмом I/D гена ACE1 у дітей з РРЗ

В останні роки все більший інтерес викликає ангіотензинперетворюючий фермент (АСЕ), який є ключовим ензимом ренін-ангіотензинової системи (РАС)

[118, 122, 123] та відіграє провідну роль у патогенезі респіраторних інфекцій, а також COVID-19 [118, 124, 125]. Так як, ACE в основному експресується у легенях, а епітелій дихальних шляхів є основними вхідними воротами в організм людини вірусу SARS-CoV-2, саме тому даний фермент та його однойменний ген викликають науковий інтерес під час пандемії COVID-19.

Поліморфізм I/D в гені ACE полягає в наявності (I – Insertion, 490 п.н.) або відсутності (D- Deletion, 203 п.н.) фрагмента розміром 287 нуклеотидів в 16-му інтроні гена ACE [122, 127, 128, 129]. Результати аналізу даного поліморфізму наведено на рис. 4.3.

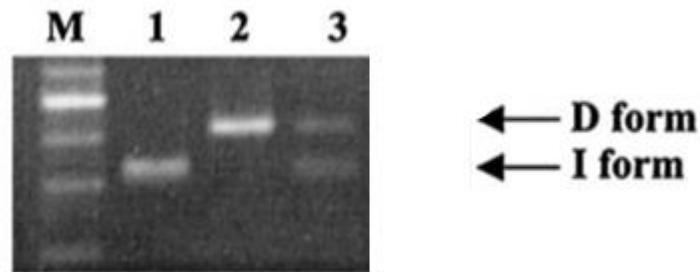


Рисунок 4.3 Електрофореграма розділення фрагментів ПЛР продукту гена ACE (I/D) в 2% агарозному гелі. 1 – DD, 2 – II, 3 – I/D, М – маркер молекулярної маси (Ladder 100 b.p.)

В ході дисертаційної роботи аналіз алельних варіантів за поліморфізмом ACE1 I/D проводили в когорті 170 дітей, що відповідали критеріям включення, котрі були розподілені на групи, як було згадано вище відповідно до дизайну дослідження. Розподіл генотипів та алельних варіантів досліджуваного поліморфізму наведено в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Розподіл генотипів та алелів за ACE1 I/D у групі обстежуваних пацієнтів
абс. ч (%)

Генотипи ACE1 I/D	Група 1 - 22 (13)	Група 2 - 48 (28,2)	Група порівняння - 100 (58,8)	p _{1,2}	p _{1,3}	P _{2,3}
II	9 (40,9)	14 (29,2)	18 (18)	<i>0,15</i>	0,003	<i>0,1</i>
DD	4 (18,2)	15 (31,2)	31 (31)	<i>0,06</i>	<i>0,06</i>	<i>0,06</i>
ID	9 (40,9)	19 (39,6)	51 (51)	<i>0,91</i>	<i>0,29</i>	<i>0,24</i>
Алелі						
I	27 (0.61)	47 (0.89)	87 (0.43)	0,02	<i>0,07</i>	0,000
D	17 (0.38)	49 (0.51)	113 (0.56)	<i>0,13</i>	<i>0,06</i>	<i>0,62</i>

Примітка. Значення p жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

Провівши генотипування, було встановлено, що генотип II частіше зустрічався серед дітей, які перенесли коронавірусну хворобу, порівняно з групою порівняння ($p \leq 0,05$), а також серед ЕХД порівняно з дітьми, які страждають РРЗ (40,9% проти 29,2% проти 18%) ($p \leq 0,05$). В той час, як носійство алелю I переважало у групі 1 та 2 у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Частота носійства алелю I була більшою в групі 2 порівняно з групою 1 (0.89 проти 0.61) (OR = 3,74; 95% CI, 1,91 - 7,31) ($p \leq 0,05$). Тобто носіями алелю I частіше є діти, які перенесли COVID-19, а також діти, які схильні до частих вірусних інфекцій. В свою чергу, носійство алелю D переважало у контрольній групі дітей, які не хворіли на COVID-19 (OR = 2,06; 95% CI, 1,06 - 4,02, $p = 0,0001$) порівняно з групою 1 та групою 2.

Отже, підсумовуючи отримані результати, можна сказати, що гомозиготи за інсерцією більш схильні до інфікування вірусом SARS-CoV-2 при коронавірусній хворобі порівняно з гомозиготами за делецією та гетерозиготами. Алель I є алелем ризику частого інфікування респіраторними інфекціями, в тому числі COVID-19. Дані результати узгоджуються з результатами отриманими вченими з інших країн [150, 151, 152, 154] відповідно до яких генотип II гена ACE корелює з вищим рівнем

інфікуванням вірусом SARS-CoV-2, адже відповідно до літературних даних серед гомозигот II відмічається підвищення рівня білка ACE2 в епітелії легень, що в свою чергу, полегшує проникнення вірусів до організму хазяїна, оскільки ACE2 використовується вірусами, в тому числі SARS-CoV-2, як вхідні ворота для проникнення до клітини хазяїна [150, 152, 153]. З іншого боку дані результати протирічать наявним дослідженням, котрі пов'язують генотип DD з вищим ризиком інфікування вірусом SARS-CoV-2, тяжким перебігу захворювання та серйозним ураженням легень при ньому [143, 144, 148, 149]. Такі розбіжності результатів можуть бути пов'язані з відмінностями у генетичних характеристиках індивідів у різних географічних регіонах та етнічностях. Дослідження у ході даної дисертаційної роботи проводилися виключно на українських дітях.

Підсумовуючи, в період пандемії COVID-19, ген *ACE* та його поліморфний варіант I/D викликає особливий інтерес як ген-кандидат тяжкого перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ в Україні, так як дана категорія дітей частіше піддається вірусним інфекціям.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Livshits L.A., Narashchenko T.A., Umanets T.R., Krasnienkov D.S., Gorodna O.V., Podolskiy V.V., Kaminska T.M., Lapshyn V.F., Podolskiy V.V., Antipkin Y.G. (2021). Relationship between the Prevalence of ACE1 I/D Polymorphism Genotype II and Covid-19 Morbidity, Mortality in Ukraine and in Some Europe Countries. *Cytol Genet.* 55(5):427-432. DOI: 10.3103/S0095452721050054. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

2. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Марушко Ю.В., Городна О.В., Стрижак С.К., Гаращенко Т.А., Лівшиць Л.А. Взаємозв'язок вітамін D-статусу, генотипів за поліморфізмом rs2228570 вітамін D-рецептора та саплементатії холекальциферолом у дітей шкільного віку, які хворіли на COVID-

19. (2022). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 6-11. DOI 10.15574/SP.2022.125.6
Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.

3. Harashchenko T.A., Umanets T.R., Kaminska T.M., Gorodna O.V., Krasnienkov D.S., Antypkin Yu.G., Livshits L.A. (2023). Distribution of genotypes according to the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene among children with COVID-19 in Ukraine. Cytol Genet. 2023;57():579-586. DOI: 10.3103/S0095452723060038. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

4. Harashchenko T., Umanets T., Lapshyn V., Kaminska T., Livshits L., Antipkin Yu. (2023). IFNL4 rs12979860 variant is associated with the course of COVID-19 among children. European Respiratory Journal, 2023; 62(67). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПОСТ-COVID ЗМІН РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З РРЗ

5.1 Стан функції зовнішнього дихання в дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в пост-COVID періоді

Рецидивуючі респіраторні вірусні інфекції нижніх дихальних шляхів здатні підтримувати алерген-індуковане пошкодження епітелію дихальних шляхів, що сприяє порушенню показників ФЗД [212, 213, 215, 216]. На сьогоднішній день дані авторів щодо функціональних можливостей системи дихання у дітей з РРЗ різняться [212, 213, 214]. Більше того, враховуючи, що ураження нижніх дихальних шляхів є провідним при COVID-19 [218, 219], а при деяких штаммах вірусу SARS-CoV-2 таких як Delta, переважали респіраторні скарги [99, 220], протягом пандемії були побоювання, що COVID-19 може серйозно вплинути на показники роботи легень серед дітей, особливо з хронічними захворюваннями [221, 222]. Вчені з багатьох країн проводили дослідження з порівняння показників ФНЗ серед дітей у період до COVID-19 та після перенесеної хвороби [223, 224], і всі приходили до загального консенсусу про відсутність впливу вірусу SARS-CoV-2 на показники спірометрії у дітей з легким та середньо-важким перебігом [225, 226, 227, 228]. Зміни у роботі легень фіксувалися лише при важкому перебігу захворювання [226, 227, 228, 229].

Результати оцінки функціонального стану зовнішнього дихання дітей обстежуваної нами когорти дітей, наведені у таблиці 5.1. Встановлено, що у групі 2 вірогідно частіше визначалися легкі рестриктивні зміни порівняно з групою 1 та 3, таким чином перенесений COVID-19 серед дітей з РРЗ, частіше викликає рестриктивні зміни, в той час, як у групі 1 були знижені порівняно з іншими групами показник $МОШ_{25}$, який віддзеркалює прохідність дихальних шляхів на рівні трахеї й великих бронхів та $МОШ_{50}$, який відображає стан прохідності середніх бронхів. В групі 4 відзначалися легкі рестриктивні зміни, але вони не

досягли статичної переваги порівняно з іншими обстежуваними групами ($p \geq 0,05$). В групі 3 не було виявлено змін у функції зовнішнього дихання ($p \geq 0,05$). Так само, як і не було встановлено достовірних змін за результатами дослідження функції зовнішнього дихання, середі дітей при порівнянні групи 2 та 4 та групи 3 та 4 ($p \geq 0,05$).

Оцінюючи функціональний стан зовнішнього дихання дітей з РРЗ встановлено, що лише 52,5 % обстежених дітей мали нормальні показники ФЗД. У решти дітей (47,5%) спостерігалася неповна функціональна ремісія у вигляді вентиляційної недостатності за рестриктивним типом 1 ступеню. Лише у 18 дітей з цієї когорти в анамнезі реєструвалась пневмонія на тлі COVID-19. Бронходилатаційна проба з сальбутамолом була негативною у всіх дітей з РРЗ. Бронхопровокаційний тест з фізичним навантаженням був позитивним у 10,0% дітей, що свідчило про неспецифічну гіперчутливість бронхів.

Таблиця 5.1

Функціональний стан зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою
у відсотках від належних значень

Показники	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=30)	Група 4 (n=30)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}
ФЖЄЛ, %	88,12±1,11	72,12±1,32	88,92±2,62	76,12±2,11	0,02	0,94	0,34	0,01
ОФВ1, %	85,22±2,12	75,31±1,45	88,22±2,66	78,32±1,85	0,42	0,82	0,58	0,3
ОФВ1/ЖЄЛ, %	90,12±1,32	75,52±2,14	91,01±2,42	80,12±2,32	0,24	0,94	0,44	0,02
МОШ ₂₅ , %	70,32±2,66	88,21±2,14	92,25±3,31	89,92±1,12	0,01	0,04	0,01	0,76
МОШ ₅₀ , %	71,12±1,44	89,32±3,11	95,32±4,23	90,32±2,18	0,01	0,04	0,01	0,65
МОШ ₇₅ , %	88,11±2,31	84,12±2,21	91,12±4,82	87,85±2,12	0,76	0,82	1,0	0,59
ЖЄЛ, %	92,32±3,12	94,32±3,42	95,23±2,49	83,21±3,21	0,88	0,82	0,49	0,94

Примітка. Значення p курсивом відповідають значним відмінностям ($p \leq 0,05$)

Доведена середня кореляційна залежність ($r = 0,5$) між ГЧБ та частотою рецидивів бронхіту (більше 4 епізодів) у обстежених дітей, що може розглядати виявлений синдром ГЧБ у дітей з РРЗ, як фактор ризику рецидивування бронхіту.

Крім того, вважається що синдром ГЧБ, як прихована стадія порушення бронхіальної прохідності, є також фактором ризику трансформації бронхіту в хронічні форми (ХБ та БА). Тому, виявлення ГЧБ у дітей з РБ, які перенесли COVID-19 в анамнезі може мати прогностичне значення щодо рецидивування захворювання.

Отже, функція зовнішнього дихання дітей з РРЗ, які перехворіли на COVID-19 характеризувалась: легкими рестриктивними порушеннями - у 47,5% хворих, негативними бронходилатаційним та позитивним бронхопровокаційним тестом з фізичним навантаженням - у 10,0% дітей. Діти 2 групи характеризувались рестриктивними порушеннями - у 17,5% дітей, а у решти дітей - нормальними показниками ФЗД з відсутністю прихованого бронхоспазму та неспецифічної ГЧБ.

Епізодично хворіючі діти (1 та 4 групи) не мали порушень легеневої функції.

Таким чином, перенесена коронавірусна хвороба (COVID-19) негативно впливала на легеневу функцію дітей з РРЗ, про що свідчило вірогідне збільшення дітей з рестриктивними порушеннями (47,5% проти 17,5 %, $p < 0,05$) та виявлена РЧБ у 10,0 % дітей.

5.2 Стан мукозального імунітету в дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в пост-COVID періоді

5.2.1 Особливості клітинного стану мазків-відбитків зі слизової носа та індукованого мокротиння в дітей з РРЗ, які хворіли на COVID-19

В структурі імунітету людини варто окремо виділити ту частину, яка першою вступаю у контакт з патогенами та асоційована зі слизовими оболонками систем організму – це мукозальний імунітет (МІ) [173, 174, 175]. Тож, з метою визначення цитоморфологічних особливостей стану слизових оболонок дихальних шляхів, в ході даної роботи було оцінено клітинний склад мазків-відбитків зі слизової

оболонки нижнього носового ходу, індукованого мокротиння в дітей з різних груп спостереження. Клітинний склад індукованого мокротиння в обстежених дітей наведений в таблиці 5.2.

Аналіз проведених цитологічних досліджень назального секрету показав, що в мазках досліджуваних груп основну популяцію складали клітини запальної інфільтрації (епітелій, нейтрофіли, лімфоцити, еозинофіли та макрофаги).

Діти з РРЗ порівняно з ЕХД характеризувались зміною клітинного складу в бік достовірного збільшення відносної кількості лімфоцитів та еозинофілів при зниженому відсотку незмінених епітеліальних клітин.

Таблиця 5.2

**Цитологічний склад клітинних елементів в мазках-відбитках слизової
носа в обстежених дітей**

абс. ч (%)

Клітини мазків- відбитків слизової носа	Обстежувані групи дітей				<i>p-value</i>			
	Група 1 – 50 (29,4)	Група 2 – 40 (23,5)	Група 3 - 40, (23,5)	Група 4 - 40, (23,5)	p _{1,2}	p _{1,3}	P _{2,3}	P _{3,4}
Епітелій	27,5±0,08	19,0±0,06	44,9±0,13	25,6±0,08	<i>0,01</i>	<i>0,04</i>	<i>0,01</i>	<i>0,02</i>
Нейтрофіли	67,6±0,20	65,0±0,19	51,0±0,15	53,6±0,16	0,79	0,11	<i>0,05</i>	0,84
Лімфоцити	5,5±0,02	5,4±0,02	2,7±0,01	6,6±0,02	0,76	<i>0,05</i>	0,06	<i>0,03</i>
Еозинофіли	(0,6±0,02)*	(7,4±0,02) [°]	0,4±0,00	(0,9±0,00) [§]	<i>0,03</i>	0,1	<i>0,02</i>	<i>0,05</i>
Макрофаги	3,4±0,01	(2,7±0,01) [°]	3,8±0,01	4,3±0,01	0,1	0,1	<i>0,05</i>	0,07

Примітка. Значення p жирним курсивом є достовірним (p ≤ 0,05)

Перенесена коронавірусна хвороба поглиблювала цілісність респіраторного епітелію слизової носа, на що вказувало вірогідно зменшення відносної кількості епітеліальних клітин, призводила до залучення у запальний процес нейтрофілів, еозинофілів та сприяла вірогідному зменшенню макрофагів. Відомо, що

макрофагам приділяється центральне місце, як у місцевому захисті респіраторного тракту, так і у формуванні хронічної бронхолегеневої патології. Зниження макрофагів у дітей з РРЗ в риноцитогаммі може слугувати маркером часто хворючої дитини. Підвищення еозинофілів у цій категорії дітей може бути пояснено участю еозинофілів в запальній відповіді при COVID-19.

На рисунках 5.1, 5.2 представлено мазки із слизової носа дітей з РРЗ.

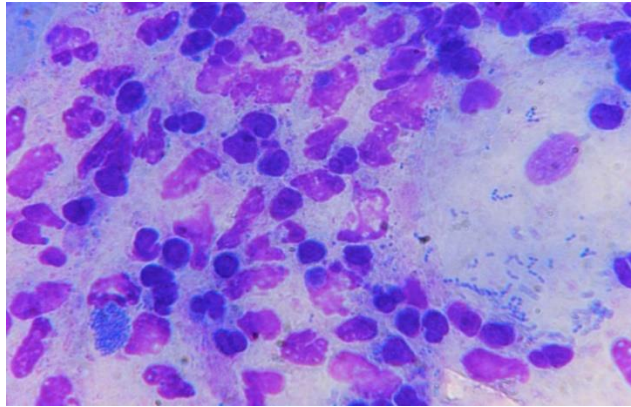


Рисунок 5.1 Мазок із слизової оболонки носа дитини 8 років з РРЗ, яка не хворіла на COVID-19. Нейтрофільно-лімфоцитарна інфільтрація на фоні клітин багатошарового плоского епітелію, паличкової мікрофлори. Ок.10, об.100.

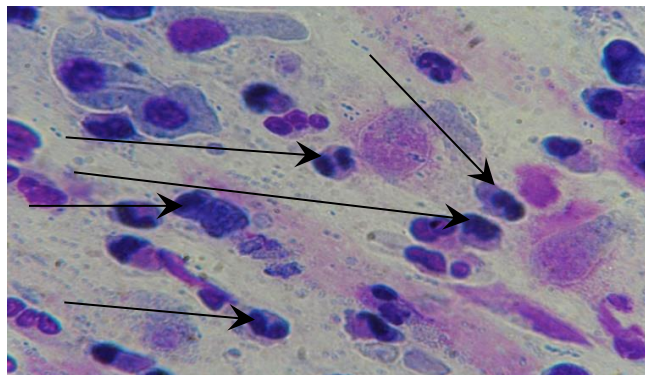


Рисунок 5.2 Мазок із слизової оболонки носа дитини 10 років з рекурентним бронхітом, яка перехворіла на COVID-19. Нейтрофільно- еозинофільна інфільтрація (еозинофіли позначені стрілочками) та поодинокі епітеліальні.

Результати проведених цитологічних досліджень індукованого мокротиння показав, що в мазках досліджуваних груп основну популяцію клітин склали клітини запальної інфільтрації та макрофаги, в меншій мірі клітини бронхіального епітелію. Результати наведені в таблиці 5.2, та рис. 5.3, 5.4.

Аналіз клітинного складу ІМ ЕХД дітей (1 та 3 групи) свідчив про перевагу в структурі клітин запальної інфільтрації епітелію, нейтрофілів та макрофагів. При порівнянні клітинного складу ІМ цієї когорти дітей в залежності від перенесеного COVID-19 встановлено вірогідне збільшення нейтрофілів при зменшенні відносної кількості макрофагів.

Діти з РРЗ характеризувались еозинофільно-лімфоцитарною інфільтрацією при зменшенні макрофагальної реакції в мазках ІМ. При цьому кількість макрофагів корелювала з частотою ($r = -0,5$) та тяжкістю рецидивів бронхіту ($r = -0,8$).

Таблиця 5.2

Цитологічний склад клітинних елементів в ІМ обстежених дітей

абс. ч (%)

Клітини мазків-відбитків слизової носа	Обстежувані групи дітей				<i>p-value</i>			
	Група 1 – 50 (29,4)	Група 2 – 40 (23,5)	Група 3 – 40 (23,5)	Група 4 – 40 (23,5)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}	p _{3,4}
Епітелій	25,9±0,08	12,7±0,04	22,8±0,07	22,4±0,07	0,03	0,66	0,05	0,1
Нейтрофіли	55,0±0,16	67,0±0,20	38,0±0,11	48,0±0,14	0,27	0,05	0,005	0,28
Лімфоцити	3,9±0,01	6,5±0,02	2,8±0,008	10,3±0,03	0,05	0,7	0,02	0,05
Еозинофіли	0,1±0,003	8,8±0,03	0,2±0,00	1,2±0,01	0,02	0,1	0,03	0,05
Макрофаги	13,2±0,05	23,3±0,07	25,3±0,07	16,4±0,05	0,09	0,05	0,05	0,03

Примітка. Значення *p* жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

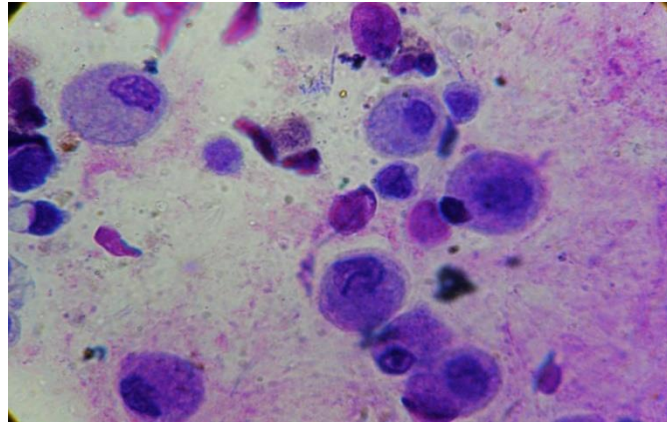


Рисунок 5.3. Мазок індукованого мокротиння ЕХД дитини 12 років , яка не хворіла на COVID-19. Альвеолярні макрофаги, поодинокі лімфоцити. Ок.10, об.100.

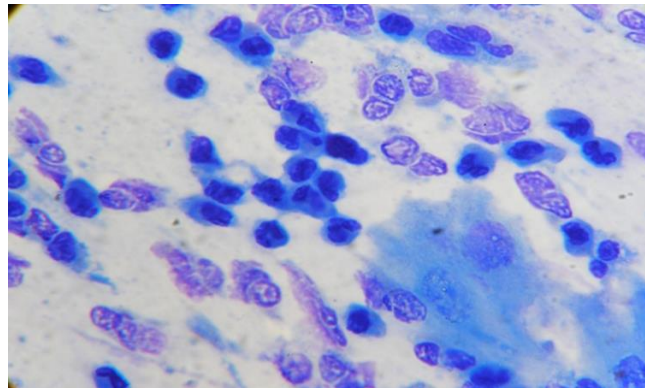


Рисунок 5.4 Мазок індукованого мокротиння дитини 15 років з РРЗ, яка перехворіла на COVID-19. Виразна нейтрофільно-лімфоцитарна інфільтрація. Ок.10, об.100.

Перенесений COVID-19 у дітей з РРЗ призводив до збереження запальної відповіді, про що свідчило вірогідне підвищення нейтрофілів, еозинофілів та макрофагів при зменшенні незмінених епітеліальних клітин та лімфоцитів. Нейтрофільна інфільтрація ІМ корелювала з наявністю бактеріальної колонізації мокротиння ($r = 0,5$) і свідчила про збереження запальних змін і неповну морфологічну реконвалесценцію. Слід відмітити, що у 2/3 дітей з РРЗ поза епізодами ГРІ при бактеріологічному дослідженні ІМ висівалась змішана

(грампозитивна та грамнегативна) флора. Серед грампозитивної флори визначався частіше *Str. pneumoniae*, *Str. viridans* та *St. aureus*; грамнегативної – *E.coli*. Виявлена бактеріальна колонізація у цієї категорії дітей свідчить про наявність респіраторного дисбіозу, що можливо впливало на адаптивну імунологічну відповідь при зниженій кількості лімфоцитів в ІМ цих дітей.

Особливий інтерес представляє встановлене відносне збільшення еозинофілів в ІМ дітей з РРЗ. Виявлено пряму кореляційну залежність між рівнем еозинофілів та ГЧБ бронхів ($r = 0,6$) у дітей, які перенесли COVID-19 та тяжкістю COVID-19 ($r = 0,7$). Отже підвищення рівня еозинофілів може розглядатися як маркер ризику ГЧБ та тяжкості перенесеного COVID-19 у даної категорії дітей.

В таблиці 5.3 наведені дані щодо клітинного складу бронхіального епітелію ІМ у обстежених дітей.

Таблиця 5.3

Клітинний склад бронхіального епітелію ІМ обстежених дітей

абс. ч (%)

Перемінна	Обстежувані групи дітей				<i>p-value</i>			
	Група 1 – 50 (29,4)	Група 2 – 40 (23,5)	Група 3 – 40 (23,5)	Група 4 – 40 (23,5)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}	p _{3,4}
Клітини бронхіального епітелію:								
війковий	76,1±0,22	55,1±0,17	67,8±0,20	72,3±0,21	0,06	0,5	0,05	0,05
келихоподібний	2,01±0,01	17,4±0,05	3,4±0,01	14,4±0,04	0,001	0,1	0,07	0,008
базальний	20,8±0,07	21,6±0,07	25,8±0,08	23,3±0,08	0,1	0,08	0,09	0,09
Дистрофічні зміни:								
цитоплазми	18,0±0,05	52,3±0,16	0,5±0,00	49,6±0,15	0,001	0,001	0,06	0,001
ядер	10,0±0,03	18,6±0,05	0,00±0,00	15,8±0,04	0,07	0,05	0,08	0,04

Примітка. Значення *p* жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

Визначено, що серед клітин бронхіального епітелію у дітей з РРЗ порівняно з групою ЕХД спостерігається відносне зниження війкових клітин при збільшенні їх

жирової дистрофії та вірогідне збільшення келихоподібних. Порівнюючи ЕХД дітей в залежності від перенесеного COVID-19 вірогідної різниці в даних показниках не встановлено. Підвищена відносна кількість келихоподібних клітин у дітей з РРЗ може свідчити про підвищену продукцію муцинів, яка порушує роботу війкових клітин і відповідно мукоциліарного транспорту та створює умови до персистування запального процесу.

Слід відмітити, що в більшості клітин бронхіального епітелію відмічались ознаки дистрофічних змін ядер та цитоплазми (Рис. 5.5, 5.6), що вказує на значне порушення цілісності бронхіального прошарку слизової оболонки бронхів внаслідок підвищеної десквамації епітелію та на структурно-функціональну перебудову війкових клітин слизової оболонки респіраторного тракту за рахунок запального процесу, особливо у дітей які перехворіли на COVID-19.

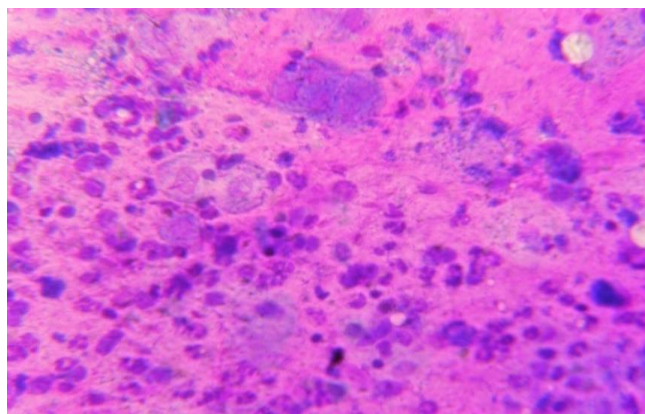


Рисунок 5.5. Мазок індукованого мокротиння дитини 10 років з РРІ, яка хворіла на COVID-19. Альвеолярні макрофаги, клітин війкового та базального епітелію з дистрофічними змінами ядер і цитоплазми на фоні виразної нейтрофільно-лімфоцитарної інфільтрації. Ок.10, об.40.

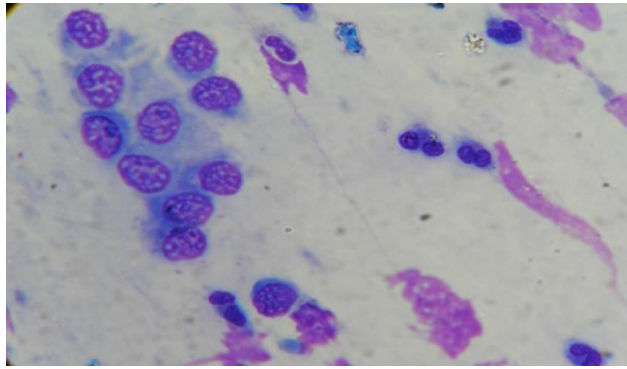


Рисунок 5.6 Мазок індукованого мокротиння дитини 10 років з РРІ, яка не хворіла на COVID-19.. Шар клітин війкового епітелію з вакуолізацією ядер та нерівномірним розподілом хроматину. Ок.10, об.100

Таким чином, SARS-CoV2 інфекція негативно впливає на стан респіраторного епітелію, що характеризувалось збільшенням дистрофічно змінених в цитоплазмі та ядрах епітеліальних клітин при зменшенні відносної кількості структурно незмінених клітин в ІМ, їх морфологічно перебудовою в бік вірогідного збільшення келихоподібних клітин при втраті війкового епітелію; сприяє збереженню запального процесу в нижніх дихальних шляхах з залученням нейтрофілів, лімфоцитів та еозинофілів з активацією макрофагальної реакції.

5.3 Особливості експресії імуноцитохімічних маркерів мукозального імунітету в дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, які хворіли на COVID-19.

Розвиток запального процесу в респіраторному тракті визначається як профілем ефекторних клітин, що приймають участь в ньому, так і організацією міжклітинних взаємозв'язків, станом клітин вродженого імунітету.

Відомо, що клітини натуральні кіллери (NK-клітини) є окремою популяцією лімфоцитів, які відрізняються від Т- і В-лімфоцитів як за походженням, так і за функціональною здатністю та поверхневими рецепторами. Вони володіють спонтанною цитотоксичною активністю проти інфікованих вірусами клітин, забезпечуючи перший рівень захисту проти респіраторних інфекцій. Зниження

кількості CD56+ призводить до розвитку більш тяжкого перебігу вірусних інфекцій, автоімунних захворювань.

Проведено імуноцитохімічне дослідження мазку-відбитку назального секрету та індукованого мокротиння дітей різних груп для визначення рівня експресії CD56+. В таблиці 5.4 представлено показники експресії CD56+ в різних біологічних матеріалах дітей досліджуваних груп.

Таблиця 5.4

Показники експресії CD56+ клітин в мазку-відбитку зі слизової носа та індукованому мокротинні дітей досліджуваних груп

абс. ч (%)

Біологічний матеріал	Обстежувані групи дітей				<i>p-value</i>			
	Група 1 – 50 (29,4)	Група 2 – 40 (23,5)	Група 3 – 40 (23,5)	Група 4 – 40 (23,5)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}	p _{3,4}
Мазок відбиток зі слизової носа	9,50±0,02	14,8±0,04	7,80±0,02	11,4±0,03	0,03	0,06	0,14	0,49
Індуковане мокротиння	11,3±0,05	16,5±0,09	10,3±0,03	18,8±0,06	0,02	0,7	0,06	0,04

Примітка. Значення p жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

Кількість експресуючих CD56+ клітин в назальному секреті ЕХД після COVID-19 вірогідно не змінювались, але така різниця встановлена у дітей з РРЗ (ІІІ група). Встановлено достовірне підвищення експресуючих CD56+ клітин в назальному секреті дітей з РРІ, які перенесли COVID-19. У дітей з РРІ, які не хворіли на COVID-19 мала місце лише тенденція до підвищення експресуючих CD56+клітин, що свідчило про активацію вродженої імунної відповіді верхніх дихальних шляхів у даного контингенту дітей.

На рисунках 5.7, 5.8 представлено експресію CD56⁺ в назальному секреті ЕХД та дітей з РРЗ.

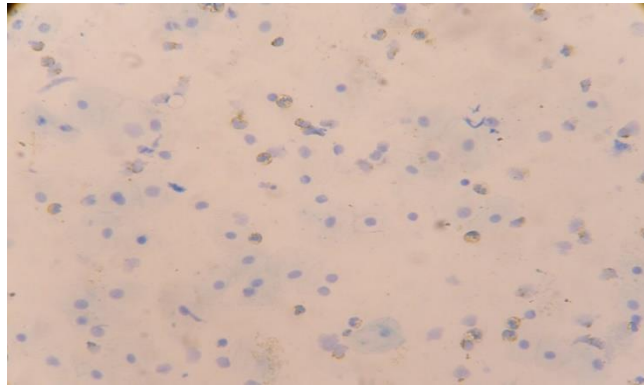


Рисунок 5.7 Мазок із слизової оболонки носа ЕХД дитини 13 років. Слабка експресія CD56⁺. Імуноцитохімічна реакція МКАТ CD56. Ок.10, об.40.

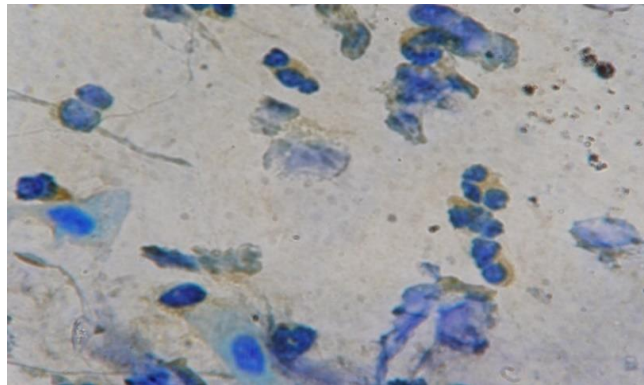


Рисунок 5.8 Мазок із слизової оболонки носа дитини 12 років з РБ, яка перехворіла на COVID-19. Помірна експресія CD56⁺ в клітинах запального інфільтрату. Імуноцитохімічна реакція МКАТ CD56. Ок.10, об.40.

В індукованому мокротинні ЕХД також не встановлено вірогідних змін в кількості експресуючих CD56⁺клітин. Діти з РРІ характеризувались вірогідним підвищенням експресуючих CD56⁺клітин незалежно від перенесеного COVID-19, але з тенденцією до їх зниження в групі дітей, які хворіли на COVID-19. На рис. 5.9, 5.10 представлено експресію CD56⁺ в ІМ ЕХД та дітей з РРІ.

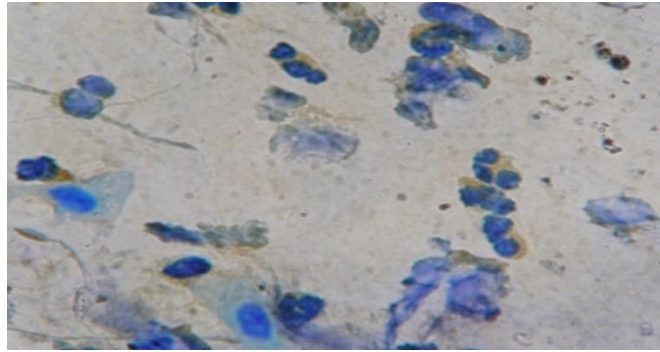


Рисунок 5.9 Мазок із слизової оболонки носа ЕХД 12 років, яка хворіла на COVID-19. Помірна експресія антигенів до CD56 в клітинах запального інфільтрату. Імуноцитохімічна реакція МКАТ CD56. Ок.10, об.40.

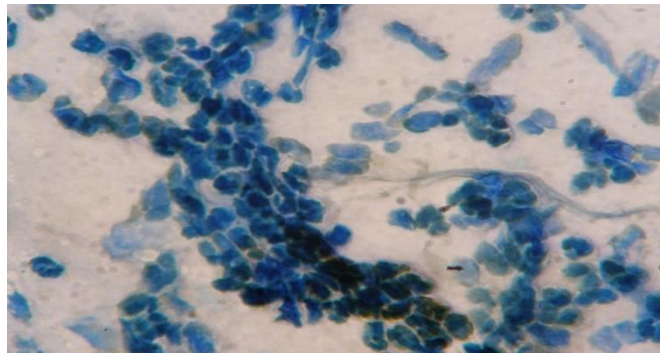


Рисунок 5.10 Мазок індукованого мокротиння дитини 10 років з РБ, яка не хворіла на COVID-19. Помірна експресія CD56+ в клітинах запального інфільтрату. Імуноцитохімічна реакція МКАТ CD56. Ок.10, об.40.

Проведено аналіз макрофагальної активності слизової оболонки верхніх та нижніх дихальних шляхів в дітей досліджуваних груп на підставі імуноцитохімічної реакції визначення рівня експресії маркера макрофагів CD 68 (Таблиця 5.5, рис. 5.11 - 5.13)

Таблиця 5.5

Показники експресії CD68 клітин в мазку-відбитку зі слизової носа та індукованому мокротинні дітей досліджуваних груп

абс. ч (%)

Біологічний матеріал	Обстежувані групи дітей				<i>p-value</i>			
	Група 1 – 50 (29,4)	Група 2 – 40 (23,5)	Група 3 – 40 (23,5)	Група 4 – 40 (23,5)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}	p _{3,4}
Мазок відбиток зі слизової носа	8,80±0,03	14,8±0,04	5,80±0,00	12,4±0,04	0,02	0,43	0,06	0,03
Індуковане мокротиння	10,40±0,03	14,80±0,04	7,50±0,01	19,41±0,06	0,02	0,7	0,06	0,04

Примітка. Значення p жирним курсивом є достовірним ($p \leq 0,05$)

Вірогідне підвищення експресії маркера макрофагів CD 68 в назальному секреті та ІМ у дітей з РРІ порівняно з ЕХД свідчить про активацію макрофагальної реакції та напруження вродженої імунної відповіді у даного контингенту дітей. Не встановлено вірогідної різниці ($p > 0,05$) в експресії даного маркера в назальному секреті та ІМ в залежності від перенесеного COVID-19 у дітей з РРІ, але має місце тенденція до його зниження в ІМ у дітей, які хворіли на COVID-19.

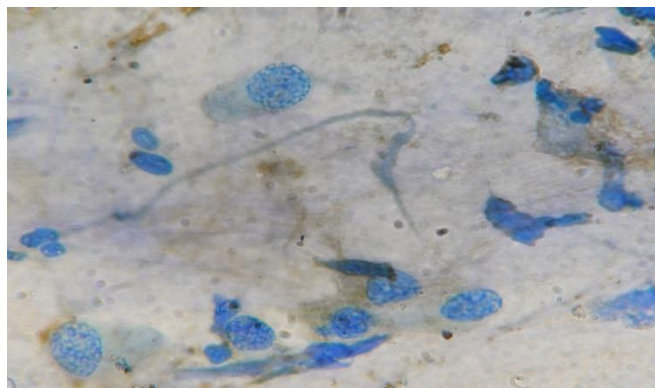


Рисунок 5.11. Мазок індукованого мокротиння дитини 12 років з РБ, яка не хворіла на COVID-19. Помірна експресія антигенів до CD68. Імуноцитохімічна реакція МКАТ CD 68. Ок.10, об.100.

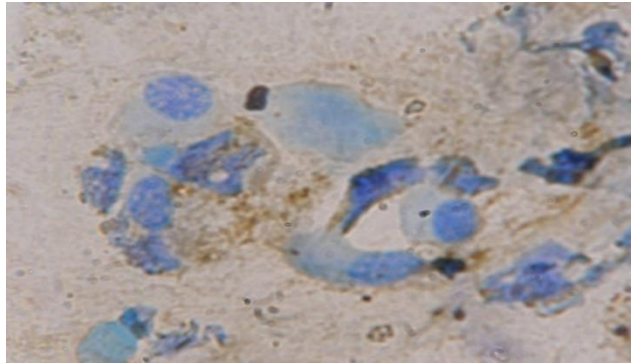


Рисунок 5.12. Мазок індукованого мокротиння дитини 12 років з РБ, яка хворіла на COVID-19. Виразна експресія антигенів до CD68. Імуноцитохімічна реакція МКАТ CD 68. Ок.10, об.100.

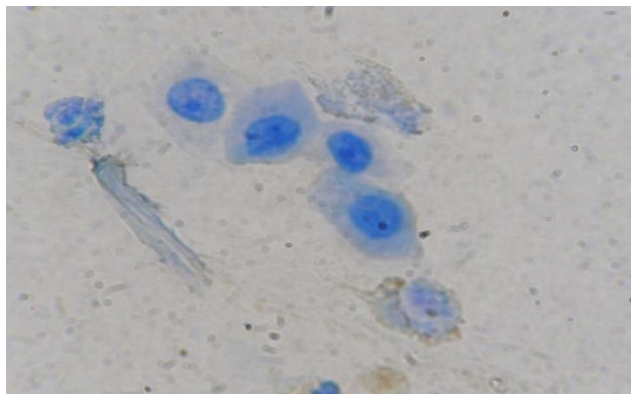


Рисунок 5.13. Мазок індукованого мокротиння ЕХД дитини 12 років, яка не хворіла на COVID-19. Слабка експресія антигенів до CD68 в цитоплазмі поодиноких клітин. Імуноцитохімічна реакція МКАТ CD 68. Ок.10, об.100.

Таким чином, аналіз імуноцитохімічних маркерів макрофагів та НК-клітин в секреті верхніх та нижніх дихальних шляхів свідчив про напруження в системі вродженого імунітету у дітей з РРІ з тенденцією до зменшення даних маркерів після перенесеного COVID-19, що поряд із встановленими цитологічними змінами може асоціюватись з повторними епізодами респіраторних інфекцій.

Також, в ході виконання даного етапу було оцінено кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового 25(OH)D серед дітей з РРЗ, які перенесли COVID-19 в анамнезі та кількістю CD56+ та CD 68+. Адже, наявні дослідження відповідно до

результатів яких, існує кореляція між рівнем вітаміну D та популяцією NK-клітин у пацієнтів котрі перенесли COVID-19, в тому числі [297, 298]. Результати кореляційного аналізу обстежуваної когорти пацієнтів представлені на рис. 5.14 та 5.15.

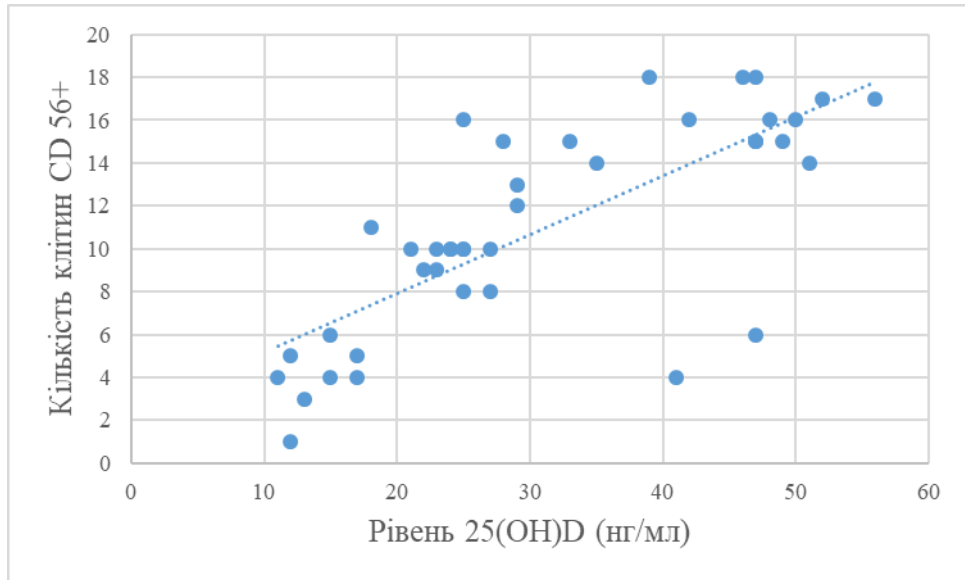


Рисунок 5.14 Кореляційний аналіз між популяцією CD56+ та рівнем сироваткового 25(OH)D

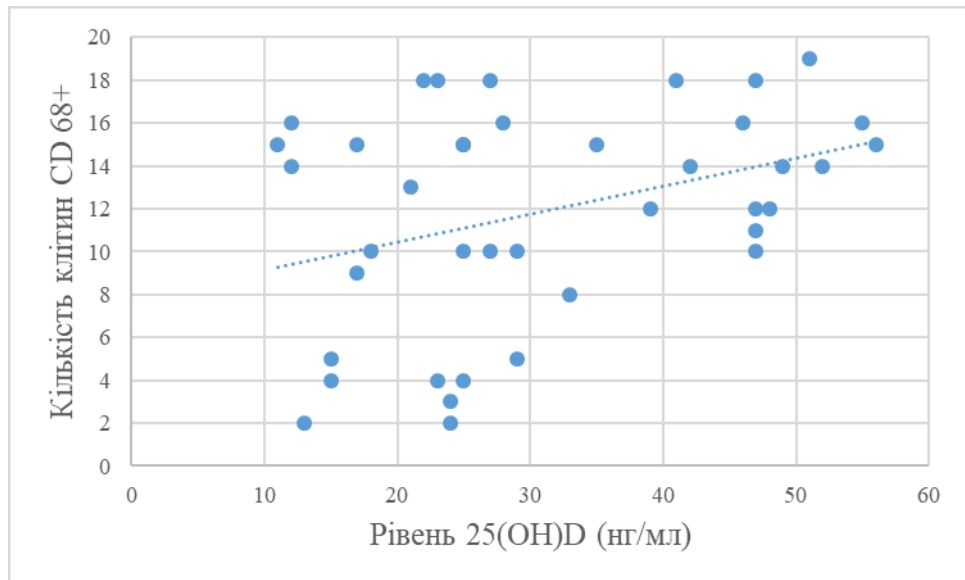


Рисунок 5.15 Кореляційний аналіз між популяцією CD68+ та рівнем сироваткового 25(OH)D

В ході аналізу було встановлено позитивну кореляцію між рівнем сироваткового 25(OH)D та популяцією CD56+ ($r= 0,61$; 95% CI 0,48-0,86; $p = 0,001$), в той час як між рівнем вітаміну D та кількістю CD68+ кореляційного зв'язку встановити не вдалося ($r=1,26$; 95% CI 0,26-0,5; $p=0,08$). Ці результати узгоджуються з результатами досліджень вчених з інших країн [297, 298].

РОЗДІЛ 6

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ДІТЕЙ З РРЗ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

З огляду на дослідження останніх років, які показали, що частота РІ пов'язана не тільки зі спектром вірусів та іншими медико-соціальними факторами, але також має певну кореляцію зі статусом харчування та рівнем нутрієнтів в організмі дитини [5, 6, 10]. Вітамін D виступає одним з найважливіших нутрієнтів для організму людини, численні попередні дослідження підтверджують, його важливу роль у підтримці адекватної роботи імунної системи, особливо протівірусному захисті організму [243-246, 252, 253]. Ряд досліджень вчених з усього світу, висвітлює профілактичну та лікувальну роль вітаміну D у період пандемії COVID-19 [145, 264-268], а також його зв'язок з тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби [85, 298]. Саплементация вітаміну D в період пандемії, значною мірою пов'язана з його позитивним впливом на вроджений та адаптивний імунітет [126], протівірусними властивостями, що реалізуються стимуляцією вироблення протизапальних цитокінів і пригніченням прозапальних, а також його добре визначеною захисною роллю під час вірусних уражень легень [298]. Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень виявив, що пацієнти з COVID-19, які отримували вітамін D, з більшою ймовірністю продемонстрували нижчий рівень госпіталізацій та тяжкого перебігу захворювання [264-266, 298]. В той же час, взаємозв'язок між концентрацією вітаміну D та схильністю до частих повторних епізодів РІ, COVID-19 серед дітей з РРЗ, відповідно до урахуванням їх молекулярно-генетичних характеристик, стану мукозального імунітету, раніше не вивчався.

В ході дисертаційної роботи було встановлено, що недостатній рівень вітаміну D є фактором ризику не лише COVID-19, а і РРЗ, більше того, даний вітамін впливає на стан мукозального імунітету, а саме його концентрація корелює з рівнем CD 58+

(NK-клітин). Адже, як відомо саплементация вітаміну D сприяє статистично значущому збільшенню кількості NK-клітин, що пояснюється позитивний впливом вітаміну D на апоптоз імунних клітин [298].

На сьогоднішній день, вчені з усього світі не дійшли до єдиної визнаної думки щодо профілактичних та лікувальних доз вітаміну D, що пов'язано перш за все, з різними очікуваними ефектами (класичними та позаскелетними) [254, 258, 263]. Відповідно до настанов MedScape та рекомендацій Ендокринологічної спілки [256, 272], для лікування дефіциту дітям віком 1 – 18 років, рекомендована доза 2000 МО на день, з підтримуючою (коли досягнуто рівень більше 30 нг/мл) 600 – 1000 МО/день, як і дітям з РРЗ рекомендовано додавати вітамін D в дозі 2000 МО протягом епідемічного сезону (з жовтня по квітень) [260].

Так само, на сьогоднішній день питання щодо концентрації сироваткового 25(ОН)D, які є достатніми для адекватного функціонування імунної системи дитячого організму є дискутабельним [257, 256, 274-280]. Відомо, що рівень принаймні 10 нг/мл 25(ОН)D у сироватці крові є необхідним для сприяння мінералізації кісток і гомеостазу кальцію, а концентрація від 20 нг/мл до 50 нг/мл, вважається необхідною для забезпечення імуномодулюючого ефекту [247, 272]. За даними вітчизняних вчених рівень вище 40 нг/мл, забезпечує оптимальне функціонування імунної системи дитини [253].

Тож, зважаючи на відсутність чітких рекомендації щодо дозування холекальциферолу дітям з РРЗ, особливо в аспекті пандемії COVID-19, нами було проаналізовано вплив саплементации холекальциферолом у мінімальній лікувальній дозі - 2000 МО на день даній когорті дітей у період пандемії COVID-19, протягом епідемічного сезону з жовтня – квітень, з оцінкою динаміки сироваткового 25(ОН)D через 3, 6 місяців та частоти епізодів респіраторних вірусних інфекцій, включаючи коронавірусну хворобу.

Під моніторингове спостереження було взято 42 дитини з РРЗ в анамнезі яких був зафіксований лабораторно підтверджений COVID-19 та рівень сироваткового

25(OH)D був нижче 30 нг/мл. Дана когорта дітей була розподілена на дві групи відповідно до показників вітаміну D. Перша група - діти з дефіцитом даного нутрієнту, з показниками сироваткового 25(OH)D нижче 20 нг/мл, а друга група - діти з концентрацією в межах 21-29 нг/мл, що відповідає недостатності, відповідно до критеріїв представлених у дослідження вчених з різних країн [253, 255-257]. Серед обстеженої когорти переважали діти шкільного віку, а саме 6-9 років (середній вік склав $7,12 \pm 1,1$), хлопчиків – 20 (47,6%), дівчатка – 22 (52,4%), тобто групи були однорідні за даними характеристиками.

Спершу було оцінено структуру РІ серед обстежуваних груп дітей. Результати наведені на рис. 6.1 та 6.2.

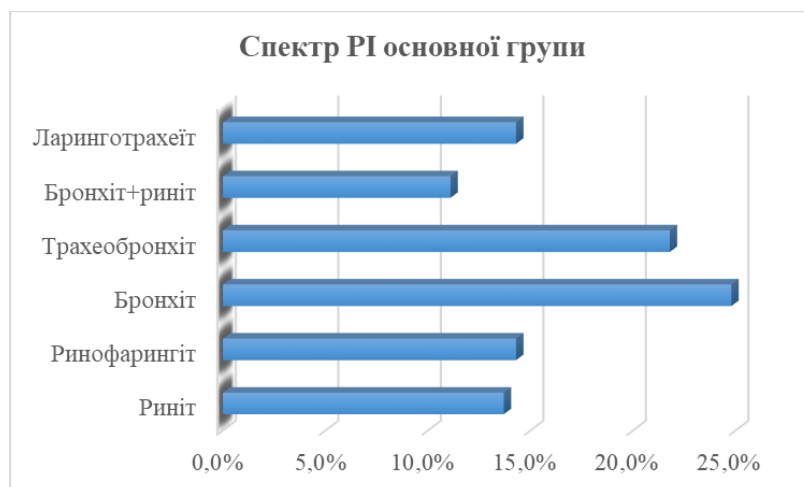


Рисунок 6.1. Спектр РІ основної групи дітей

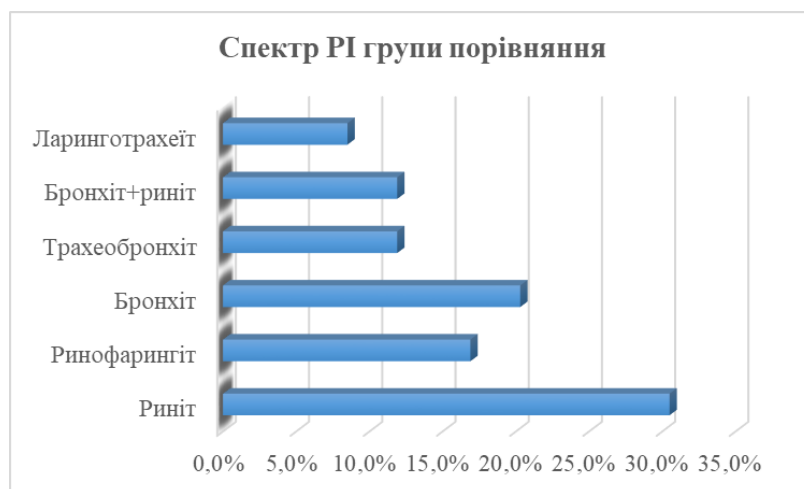


Рисунок 6.2. Спектр РІ групи порівняння

Встановлено, що в групі дітей з дефіцитом вітаміну D (сироватковий 25(OH)D ≤ 20 нг/мл), переважали інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, трахеобронхіт), в той час, як в групі дітей з недостатнім рівнем вітаміну D (21-29 нг/мл), інфекції верхніх дихальних шляхів (риніт, ринофарингіт). Це можна пояснити порушеннями функціонування мукозального імунітету серед дітей з дефіцитом вітаміну D, враховуючи встановлену кореляцію ($r=0,61$) між кількістю НК-клітин та низьким рівнем даного нутрієнту в ході виконання даного дослідження. Адже, важливу роль у реалізації місцевого імунітету відіграють саме НК-клітини [179-182], які забезпечують першочерговий, швидкий захист від вірусних патогенів, в тому числі вірусу SARS-CoV-2, для яких дихальні шляхи є основним шляхом проникнення в організм людини, обмежуючи їх поширення організмом та ураження саме нижніх дихальних шляхів, бо як відомо, легені є одним з основних резервуарів НК- клітин в організмі [162, 184]. Більше того, варто зазначити, що за 6 місяців епідемічного сезону, протягом якого діти обох груп були взяті під моніторингове спостереження, відмічалися повторні епізоди коронавірусної хвороби. В групі дітей з дефіцитом серед 6 дітей було зафіксовано >1 епізоду лабораторно підтвердженого COVID-19, в той час, як з недостатнім рівнем 25(OH)D лише у 2 дітей.

Далі було оцінено вплив саплементації холекальциферолу на дітей двох обстежуваних груп. Результати наведені в таблиці 6.1. Середній показник сироваткового 25(OH)D в групі дітей з дефіцитом становив $16,12 \pm 2,36$ нг/мл, а частота РІ протягом епідемічного сезону серед дітей даної групи становила $6,5 \pm 1,2$ епізодів, з них в середньому $2,6 \pm 1,42$ епізоди супроводжувалися антибіотикотерапією. В той час, як в групі дітей з недостатнім рівнем 25(OH)D, середній показник вітаміну D становив $24,48 \pm 1,28$ нг/мл, а частота епізодів РІ при цьому була $6,0 \pm 1,1$ епізоди протягом епідемічного сезону, з них у $2,1 \pm 1,01$ випадків схема лікування включала АБ.

Таблиця 6.1

Оцінка результати лікувально-профілактичних заходів

абс. ч (%)

Характеристики	Показники до та після саплементації	Обстежувані групи	
		Дефіцит – 17 (40,5%)	Недостатність – 25 (59,5%)
Концентрація 25(OH)D в сироватці крові	До лікування	16,12±2,36	24,48±1,28
	Через 3 місяці	27,58±1,34	35,36±2,91
	Через 6 місяців	38,21±1,41	44,26±2,78
К-ть епізодів РРЗ	До лікування	6,5±1,2	6,0±1,1
	Через 6 міс.	4,9±1,01	3,8±1,28
К-ть епізодів з лікуванням антибактеріальними препаратами	До лікування	2,6±1,42	2,1±1,01
	Через 6 міс	1,3±0,72	1,0±0,48

Через 3 місяці від початку саплементації холекальциферолу дітям з обстежуваних груп повторно було визначено сироватковий 25(OH)D. В першій групі середні показники склали 27,58±1,34 нг/мл, серед 17 дітей цієї групи, всі діти досягли показника ≥ 21 нг/мл, але ≤ 30 нг/мл, в той час, як в групі дітей з недостатністю даного нутрієнту, середній показник склав 35,36±2,91 нг/мл. З 25 дітей цієї групи, 5 дітей не досягли оптимального рівня 25(OH)D, тобто ≥ 30 нг/мл. Виходячи з цього, обстежуваній когорті дітей було продовжено курс холекальциферолу у дозі 2000 МО/день, для досягнення рекомендованого рівня ≥ 40 нг/мл [253], ще курсом на 3 місяці, з подальшою оцінкою рівня сироваткового 25(OH)D, частоти РІ протягом епідемічного сезону та антибіотикотерапії.

Через 6 місяців рівень вітаміну D в групі дітей з дефіцитом становив 38,21±1,41 нг/мл, де рівень ≥ 40 нг/мл було досягнути серед 4 дітей даної групи, а у групі дітей з недостатнім рівнем середній показник склав - 44,26±2,78 нг/мл, з них лише 3 дитини не досягли рівня ≥ 40 нг/мл, який вважається оптимальним для

адекватної роботи імунної системи проти вірусних патогенів. В той час, як частота використання АБ-терапії складала $1,3 \pm 0,72$ у групі з дефіцитом, та $1,0 \pm 0,48$ у групі дітей з недостатнім рівнем.

Після саплементації холекальциферолу, при оцінці частоти епізодів РІ та лікування антибактеріальними препаратами, можна прослідкувати тенденцію до зниження середньої кількості випадків РРЗ в обох групах. Незважаючи на те, що діти обох груп досягли діапазон нормальної концентрації 25(OH)D, у 13 (30,9%) дітей, все рівно фіксувалося ≥ 6 епізодів ГРІ протягом епідемічного сезону, що вказувала на те, що саплементация в дозуванні 2000 МО/день є недостатньою для забезпечення опірності імунної систему до частих повторних епізодів РІ. З цього випливає, що даній когорті дітей варто врахувати можливий вплив не лише вітаміну D, а і інших факторів ризику РРЗ на імунну систему та схильність до повторних епізодів РІ, а саме стану мукозального імунітету, а також генетично-молекулярних характеристик (генотип CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена *IFNL*).

Проаналізувавши 13 (30,9%) дітей, які продовжували часто хворіти, було встановлено, що ці діти були носіями генотипу CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена *IFNL*. Це може свідчити про неадекватну продукцію IFN III типу, який приймає одну з головних ролей в елімінації вірусів, особливо РНК-вірусів, що обґрунтовує необхідність призначення інтерферонопрофілактики. Згідно літературних даних, саме інтраназальний інтерферон вивчався в аспекті лікувально-профілактичних заходів в період пандемії COVID-19 у дітей.

Відповідно, до отриманих результатів було розроблено та запропоновано алгоритм спостереження даної категорії дітей в епідемічний сезон, з урахуванням комплексу встановлених факторів ризику (рис. 6.3). Всім дітям з РРЗ в епідемічний сезон РІ, рекомендовано загальнозміцнюючі заходи, відповідно до методичних рекомендацій [299]: дієтотерапія, збагачена вітаміном D, комплекс ЛФК та дихальних вправ.

Особливої уваги потребують діти, які перенесли лабораторно підтверджений COVID-19, цим дітям обов'язково рекомендовано оцінювати встановлені нами фактори ризику – молекулярно-генетичні, стан респіраторної системи та мукозальні зміни, рівень забезпеченості вітаміном D.

Відповідно результатам дослідження впливу сапліментації вітаміном D в епідемічний сезон РІ, було встановлено, що дітям з дефіцитом чи недостатнім рівнем сироваткового 25(OH)D та при носійстві генотипу CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена *IFNL*, дозування 2000 МО/день є недостатнім для профілактики РІ, включаючи COVID-19. Це обґрунтовує необхідність диференційованого дозування холекальциферолу, в діапазоні ≥ 2000 - ≤ 4000 МО/день.

Враховуючи, що серед дітей з РРЗ одним із факторів ризику повторних епізодів РІ та COVID-19, є носійство генотипу CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена *IFNL*, при наявності контакту з хворим РІ, включаючи коронавірусну хворобу, в комплекс лікувально-профілактичних заходів рекомендувати додатково інтерферонопрофілактику (інтраназальний інтерферон - альфа-2b рекомбінантного людини 100000 МО).

Дітям, які перехворіли на COVID-19 та при стійких змінах мукозального імунітету (зниження експресуючих НК-клітин в слизовій дихальних шляхів), рекомендувати призначення мукозальних вакцин.

Таким чином, враховуючи вище зазначені фактори ризику повторних епізодів РІ, включаючи SARS-CoV-2 інфікування серед дітей, нами розроблені диференційовані підходи до лікувально-профілактичних заходів щодо дітей з РРЗ, з включенням індивідуалізованого дозування холекальциферолом, інтерферонопрофілактики, мукозальних вакцин.

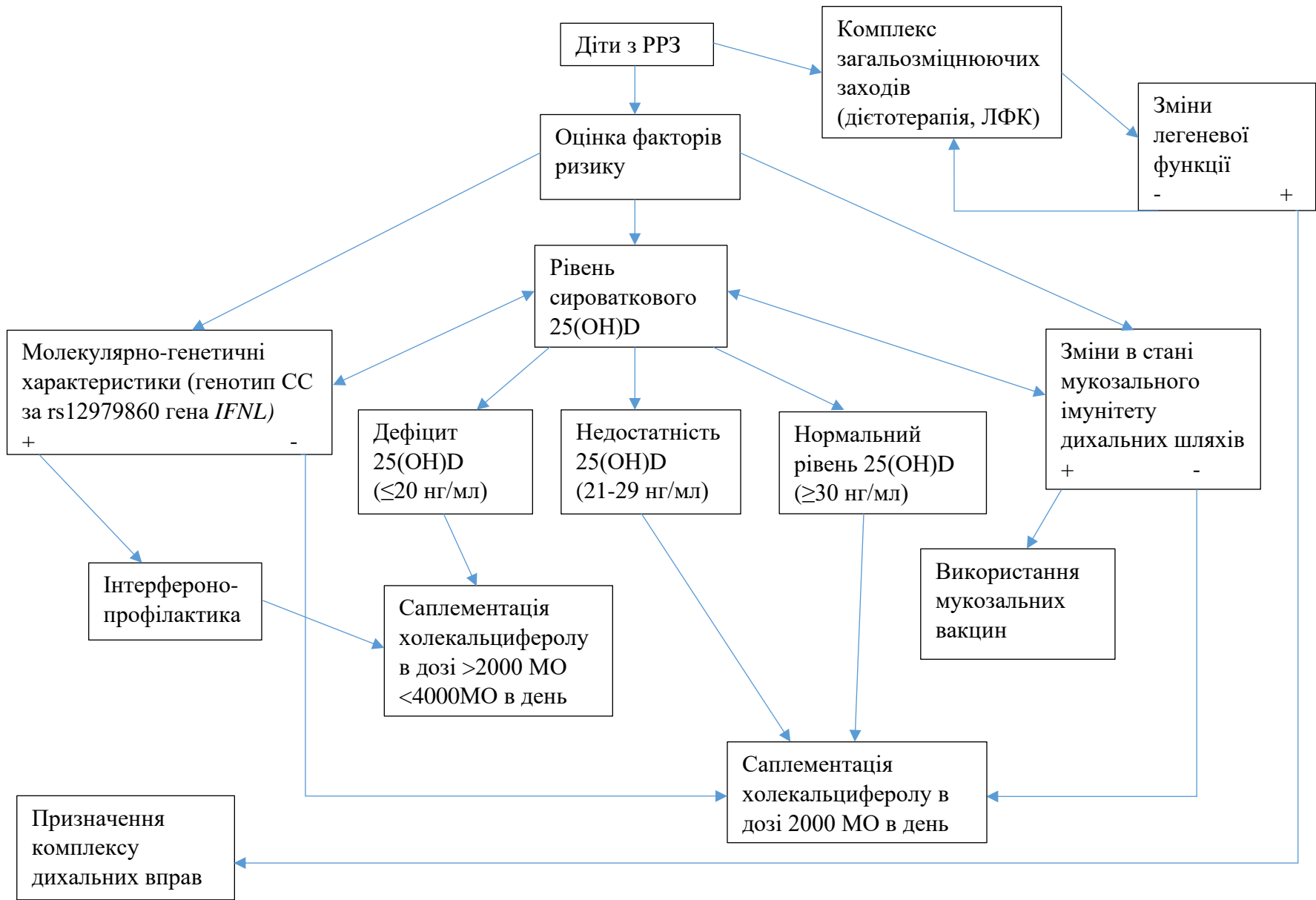


Рисунок. 6.1. Алгоритм спостереження дітей з РРЗ в епідемічний сезон

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі педіатрії - оптимізація лікувально-профілактичних заходів серед дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії COVID-19, шляхом вивчення факторів ризику коронавірусної хвороби, особливостей її клінічного перебігу, стану респіраторної системи та розробки алгоритму ведення даної категорії дітей.

1. Серед дітей, які хворіли на COVID-19, 47,2% хворих склали діти з рекурентними респіраторними захворюваннями. В структурі COVID-19 серед даної категорії дітей достовірно частіше зустрічався важкий перебіг захворювання 22,3% ($p \leq 0,05$).

2. Вірогідними медико-соціальними факторами ризику розвитку COVID-19 у дітей з РРЗ є: обмеження соціального дистанціювання (мешкання в гуртожитку (OR=11,25; 95% CI 1,86-68,31; $p=0,001$), наявність ≥ 5 членів сім'ї (OR 1,22; CI 1,17-5,2; $p=0,02$), відвідування гуртків (OR=2,47; 95% CI 1,17-5,2, $p=0,02$), неповний вакцинальний статус (OR=3; 95% CI 1,41-6,37; $p=0,005$), вік матері < 20 років (OR=4,44; 95% CI; 0,94-20,98, $p=0,05$) та > 35 років (OR=1,36; 95% CI 0,69-2,62; $p=0,04$), перенесені пневмонії у віці до 3 років (OR=2,28; 95% CI; 1,8-5,03, $p=0,03$).

3. Визначено, що генотип CC за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL* асоційовано з випадками рекурентних респіраторних захворювань серед дітей та виступає прогностичним маркером ризику розвитку пневмонії спричиненої вірусом SARS-CoV-2 у дітей з РРЗ.

4. Встановлено, що генотип II гена *ACE* (OR = 3,74; 95 % CI; 1,91 - 8,31) ($p \leq 0,05$), асоційований з інфікуванням вірусом SARS-CoV-2.

5. Доведено, що шанси захворіти на COVID-19 були у два рази вищими серед дітей з РРЗ та недостатнім рівнем вітаміну 25(OH)D

(OR=2,06; 95% CI 0,740-12,72) та у чотири рази з дефіцитом вітаміну D (OR 4,72; 95% CI; 1,31-17,03) ($p \leq 0,05$).

6. Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та тяжкістю перебігом COVID-19 у дітей з РРЗ ($r = -0,337$; $p < 0,001$) та прямий між кількістю експресуючих CD56+ клітин (OR= 0,61; 95% CI; 0,48-0,86; $p = 0,001$).

7. У 67,5% дітей з РРЗ, які хворіли на COVID-19 реєструвалися пост-COVID зміни з боку респіраторної системи, що залежали від тяжкості COVID-19 та характеризувалися: рестриктивними порушеннями легеневої функції (47,5%), формуванням гіперреактивності бронхів (10,0%), збереженням запальних змін дихальних шляхів та тенденцією до зниження експресуючих кіллерних (CD56+) та макрофагальних (CD68+) клітин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою визначення медико-соціальних факторів ризику розвитку COVID-19 та пост-COVID станів у дітей з РРЗ рекомендовано застосовувати розроблену анкету опитувальник.
2. Для оцінки пост-COVID змін з боку респіраторної системи всім дітям з РРЗ, рекомендовано проводити базове спірометричне дослідження з додатковим бронхопровокаційним тестом з фізичним навантаженням, а також оцінку клітинного складу мазку-відбитку зі слизової носа та ІМ з визначенням імуноцитохімічних маркерів макрофагів (CD68+) та НК-клітин (CD56+).
3. Дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, які мали встановлені фактори ризику: медико-соціальні (обмеження соціального дистанціювання, мешкання в гуртожитку, наявність ≥ 5 членів сім'ї, неповний вакцинальний статус, вік матері < 20 років > 30 , перенесені пневмонії у віці до 3 років), молекулярно-генетичні (генотип CC за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL*), та низьку забезпеченість вітаміном D, вважати групою ризику щодо розвитку COVID-19.
4. Лікувально-профілактичні заходи для дітей з РРЗ поряд з загальнооздоровчими рекомендаціями (раціональне харчування, ЛФК, дихальні вправи), відповідно до розробленого алгоритму з урахуванням комплексу факторів ризику, повинні включати – індивідуалізовану саплементацію вітаміном D, інтерферонопрофілактику, застосування мукозальних вакцин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ghimire P, Gachhadar R, Piya N, et al. Prevalence and factors associated with acute respiratory infection among under-five children in selected tertiary hospitals of Kathmandu Valley. *PLoS One*. 2022 Apr 7;17(4):e0265933. doi: 10.1371/journal.pone.0265933.
2. Ferkol T., Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014. Vol. 11 (3). P. 404–410.
3. Al Rajeh AM, Naser AY, Siraj R, et al. Acute upper respiratory infections admissions in England and Wales. *Medicine (Baltimore)*. 2023 May 26;102(21):e33616. doi: 10.1097/MD.00000000000033616.
4. Леженко, Г. О., Пашкова, О. Є., & Пантюшенко, Л. І. (2013). Раціональна антибактеріальна терапія захворювань органів дихання у дітей. *Современная педиатрия*, (7), 88-92.
5. Антипкін Ю. Г. та ін. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). *Здоров'є ребенка*. 2018. Т. 13, № 1.1–11.
6. Антипкін Ю. Г. та ін. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 2). *Здоров'є ребенка*. 2018. Т. 13, № 2. С. 142–152.
7. Малахов А. Б., Колосова Н. Г., Дронов И. А. Лечение и профилактика рекуррентных респираторных заболеваний у детей. *Практическая пульмонология*. 2015. № 1. С. 83–86.
8. Марушко Ю. В., Мовчан О. С., Марушко Т. В. Функціонування системи місцевого імунітету та її особливості в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції. *Український медичний часопис*. 2014. № 1. С. 41–44.
9. Муквіч О. М., Омельченко Л. І. Профілактика рекуррентних респіраторних інфекцій у дітей. *Дитячий лікар*. 2013. № 6 (27). С. 65–70.
10. Verhagen L. M. Recurrent, protracted and persistent lower respiratory tract infection: A neglected clinical entity. *J. Infect*. 2015. Vol. 71, suppl. 1. P. 106–111.

11. Jesenak M., J. Majtan, Z. Rennerova et al. Immunomodulatory effect of pleuran in children with recurrent respiratory tract infections. *International Immunopharm.* 2013. Vol. 15, № 2. P. 395–399.
12. Абатуров О. Е., Агафонова О. О., Бабич В. Л., Дитятківський В. А. Нові можливості лікування і профілактики респіраторних захворювань у дітей. *Современная педиатрия.* 2016. № 1 (73). С. 93–96.
13. Лемко О. І. Можливості застосування фізичних і преформованих лікувальних факторів в імунореабілітації дітей, які страждають на рецидивуючі бронхіти. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2016. Вип. 26. С. 44–50.
14. Лемко О. І., Лукашук С. В. Рекурентні респіраторні захворювання у практиці сімейного лікаря та педіатра: основні питання (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал. – Запоріжжя, 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 835–842.*
15. Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, et al. Epidemiology of respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 188–92. doi: 10.1097/01.inf.0000144660.53024.64
16. Руденко А.О. та ін Значення антибактеріальної терапії у лікуванні дітей з рецидивними інфекціями верхніх дихальних шляхів. *Современная педиатрия.* 2015. Т. 7. № 71. С. 80-85. doi: 10.15574/sp.2015.71.80
17. Children aged <5 years with acute respiratory infection (ARI) symptoms taken to facility (%) [Інтернет]. Доступно: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3147>
18. Самсыгина Е. А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия.* 2015. Т. 93, № 1. С. 167–169.
19. Квашніна Л. В., Ігнатова Т. Б. Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту (огляд наукових публікацій та результати власних досліджень). *Современная педиатрия.* - 2018. - № 2. - С. 98-109.

20. Корнеева Л. Н., Казберюк Н. А. К вопросу о критериях определения категории «Часто болеющие дети». Современная медицина: актуальные вопросы. Новосибирск : СибАК, 2013. № 11 (25). С. 93–96.

21. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) [Интернет]. Доступно: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases>

22. Макарова З. Состояние здоровья и основные направления оздоровления часто болеющих детей. Дошкольное воспитание. 2016. № 9. С. 63-69.

23. Самсыгина Г. А., Выжлова Е. Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети». Педиатрия. 2016. Т. 95. № 4. С. 209-215.

24. Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M, et al. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. Clin Exp Immunol. 2013 May;172(2):238-44. doi: 10.1111/cei.12053.

25. Hai-Feng LI, Yan Z, Pei-Gang J, et al. Risk factors for recurrent respiratory infections in preschool children in china. Iran J Pediatr. 2014 Feb;24(1):14-22.

26. Schaad U, Esposito S, Razi C. (2015). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. Archives of Pediatric Infectious Diseases. 4. 10.5812/pedinfect.31039.

27. Macchi A, Esposito C, Debernardi F, et al. (2018). The role of immunomodulation therapy in preventing recurrent respiratory infections in children.

28. Sütçü M, Acar M, Aktürk H, et al. Recognizing immunodeficiency in children with recurrent infections: What are the predictive factors? Turk J Pediatr. 2016;58(6):609-615. doi: 10.24953/turkjped.2016.06.006.

29. Raniszewska A, Górska E, Kotuła I, et al. Recurrent respiratory tract infections in children - analysis of immunological examinations. Cent Eur J Immunol. 2015;40(2):167-73. doi: 10.5114/ceji.2015.52830.

30. Popov S. V., Smyian O. I., Loboda A. N. et al. Peculiarities of antibiotic - associated diarrhea development in children with acute respiratory infections. Wiadomości Lekarskie. 2019. T. LXXII, № 1. P. 79–83.

31. Левина А. С., Бабаченко И. В., Скрипченко Н. В. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Рос. вестн. перинат. и педиатрии. 2017. № 62. С. 72–76.
32. Левчин А. М. Клінічна характеристика дітей 1–5 років із рекурентними респіраторними інфекціями. Укр. мед. альманах. 2013. № 3. С. 26–28.
33. Slomski A. Vitamin D Supplements Don't Reduce COVID-19 Risk. JAMA. 2022;328(16):1581. doi:10.1001/jama.2022.15486
34. Чоп'як В. В. Дослідження регуляторних імунних механізмів та можливостей їх корекції у дітей, що часто хворіють. Современная педиатрия. 2014. № 3 (67). С. 80–87.
35. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. Dig Dis. 2016;34(3):260-8. doi: 10.1159/000443360.
36. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2021 Jun;119:154753. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154753.
37. Заплатников А. Л. Рибосомальна імунопрофілактика острих і рекурентних респіраторних інфекцій у дітей. Фарматека. 2015. № 1. С. 34–39.
38. Белан Э. Б., Желтова А. А. Применение иммуномодуляторов в лечении заболеваний дыхательных путей. Фарматека. 2017. № 4. С. 30–33.
39. Захарова И. Н, Холодова И. Н. . Новые технологии в лечении ОРВИ у детей. Медицинский совет. 2016. № 7. С. 52–54.
40. Захарова И. Н., Горяйнова А. Н., Короид Н. В. Терапия острих респіраторних інфекцій у дітей: що нового? Педіатрична фармакологія. 2014. Т. 11, № 1. С. 31–36.
41. El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, et al. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). Pan Afr Med J. 2016 May 12;24:53. doi: 10.11604/pamj.2016.24.53.3481.

42. Wang P, Lv JP, Lv JQ. [Measurement of myeloid-derived suppressor cells and T-helper 17 cells in peripheral blood of young children with recurrent wheezing]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015 Apr;17(4):312-6. Chinese.

43. Geckin B, Konstantin Föhse F, Domínguez-Andrés J, Netea MG. Trained immunity: implications for vaccination. *Curr Opin Immunol*. 2022 Aug;77:102190. doi: 10.1016/j.coi.2022.102190.

44. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):375-388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.

45. Siroon Bekkering, Jorge Domínguez-Andrés, Leo A.B. Joosten, Niels P. Riksen, Mihai G. Netea. Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease. *Annual Review of Immunology* 2021 39:1, 667-693

46. Dagenais A, Villalba-Guerrero C, Olivier M. Trained immunity: A "new" weapon in the fight against infectious diseases. *Front Immunol*. 2023 Mar 13;14:1147476. doi: 10.3389/fimmu.2023.1147476.

47. Holt P, Strickland D. Innate Immune Training for Prevention of Recurrent Wheeze in Early Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Aug 15;204(4):392-394. doi: 10.1164/rccm.202103-0698ED.

48. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Chapter 24, The Adaptive Immune System.

49. Bindu S, Dandapat S, Manikandan R, et al. Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Dec 31;18(1):2040238. doi: 10.1080/21645515.2022.2040238.

50. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011 May 19;9(5):355-61. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006.

51. Shabariah R, Farsida, Hatta M, et al. Correlation between innate and adaptive immunity response in TB children post BCG vaccination. Is it effective or not?: Cross-

sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Apr 6;77:103586. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103586.

52. Pereira SM, Barreto FR, de Souza RA, et al. Previous BCG vaccination is associated with less severe clinical progression of COVID-19. *BMC Med*. 2023 Apr 13;21(1):145. doi: 10.1186/s12916-023-02859-x.

53. Silva MJA, Ribeiro LR, Lima KVB, Lima LNGC. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Front Immunol*. 2022 Oct 10;13:1001198. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001198.

54. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021 Feb 18;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.

55. Банадига Н.В. Рецидивуючий бронхіт у дітей. "НОВИНИ МЕДИЦИНИ ТА ФАРМАЦІЇ" 2018 13–14(333–334)

56. Bogaert D., Keijsers B., Huse S. Variability and diversity of nasopharyngeal micro biota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*. 2011. № 6. P. 17–35.

57. Тишкина И. С. Профилактические программы у часто болеющих детей раннего возраста в учреждениях первичного звена : автореф. ... канд. мед. наук. Москва : Первый мед.стомат университет, 2015. 29 с.

58. Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Харшман В.П. Проблема эффективной и безопасной терапии острых респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12, № 1. С. 18–23.

59. Крючкова Т. А. Гроприносин – современные возможности клинического применения в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний в группе часто и длительно болеющих детей. *Научн. ведомости. Серия: Медицина*. 2014. № 24 (195). С. 27–29.

60. Купченко А. Н., Понежева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. *Оториноларингология, аллергология, иммунология, инфекционные болезни*. 2016. № 2 (19). С. 51–56.

61. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. Росс. вестник перинат. и педиатрии. 2016. № 3. С. 12–21.

62. Радченко О.М., Кондратюк М. О. Загальні адаптаційні реакції у здорових осіб. Лаб. діагностика. 2013. № 1. С. 116–129

63. Цодікова О. А. Стан мукозального імунітету верхніх дихальних шляхів у дітей з різними типами реакцій адаптації та рівнем. Укр. мед. альм. 2005. Т. 8, № 3. С. 185–187.

64. Mahapatra NC, Bandyopadhyay A, Datta AK, Jana U. An unusual case of recurrent stridor in a child. J Indian Med Assoc. 2013 Jan;111(1):65-6. PMID: 24000516.

65. Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, Esposito S. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease. Ther Adv Vaccines. 2013 May;1(1):21-31. doi: 10.1177/2051013613480770.

66. Фесенко М.Є., Зюзіна Л.С., Фастовець М.М., Калюжка О.О., Мелашенко О.І. Гострі респіраторні рекурентні інфекції у дітей // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019. №4 (68).

67. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, et al. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. Pediatr Res. 2021 Jul;90(1):223-231. doi: 10.1038/s41390-020-01233-4.

68. Козакевич О. Б. Фізичний розвиток вкрай недоношених дітей упродовж перших трьох років життя та фактори ризику, що впливають на його значну затримку. Соер. педиатрия. 2016. № 4 (76). С. 36–39.

69. Chernyshova, L. I. "Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція)." Современная педиатрия 3 (91) (2018): 92-97.

70. Волошин О.М., Марушко Ю.В. Ретроспективний аналіз предикторів рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2021. №2 (74).

71. Тяжка О.В. До питання профілактики респіраторної захворюваності дітей дошкільного віку, які перебувають під впливом тютюнового диму внаслідок паління батьків. *Современная педиатрия*. — 2014. — Т. 2, (58). — С. 64-69

72. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec;59 Suppl 6:19-34. PMID: 19218630.

73. Hashimoto K, Maeda H, Iwasa H, et al. Tobacco Exposure During Pregnancy and Infections in Infants up to 1 Year of Age: The Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol*. 2023 Oct 5;33(10):489-497. doi: 10.2188/jea.JE20210405.

74. Xiang S, Chen Z, Dai Z, Wang F. Global burden of lower respiratory infections attributable to secondhand smoke among children under 5 years of age, 2010-2019: a systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2023 Oct 4;23(1):1920. doi: 10.1186/s12889-023-16848-5.

75. Himes SK, Stroud LR, Scheidweiler KB, et al. Prenatal tobacco exposure, biomarkers for tobacco in meconium, and neonatal growth outcomes. *J Pediatr*. 2013 May;162(5):970-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.045.

76. Hammer B, Wagner C, Divac Rankov A, et al. In utero exposure to cigarette smoke and effects across generations: A conference of animals on asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018 Nov;48(11):1378-1390. doi: 10.1111/cea.13283.

77. Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, Sly PD. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Feb 15;189(4):401-7. doi: 10.1164/rccm.201302-0323OC.

78. Vasyleha, P.A. (2022). Peculiarities of motor activity in primary school aged children during spread of acute respiratory viral infections. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 22. с. 216-219. doi:10.31718/2077-1096.22.3.4.216.

79. Harashchenko T., Umanets T., Podolskiy V., et al. (2023). Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children with SARS-CoV-2 in Ukraine. *J Mother Child*. Aug 7;27(1):33-41. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20232701.d-23-00012.

80. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al.; Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3):2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.

81. Antypkin, Y. G., Lapshyn, V. F., Umanets, T. R., Kaminska, T. M., et al. (2023). Analysis of the COVID-19 prevalence among children in Ukraine during the first year of the pandemic. *CHILDS HEALTH*, 18(1), 1-5. DOI 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551

82. Makulo JR, Wumba R, Mandina MN, et al. SARS-CoV2 mutations and impact on mortality: observational study in a sub-saharan Africa hospital. *Virology*. 2023 Mar 30;20(1):56. doi: 10.1186/s12985-023-02014-1.

83. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Jun;109(6):1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.

84. UNICEF: Child mortality and COVID-19. [Интернет]. Доступно: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/covid-19>

85. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, et al.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.

86. Jenco M. Pediatric COVID-19 cases surpass 'tragic' 1 million mark. *AAP News*. Published online December 9, 2020. Accessed December 11, 2020. [Интернет]. Доступно: <https://www.aappublications.org/news/2020/11/16/covid19children111620>

87. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10;69(14):422-426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.

88. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Accessed December 12, 2020. [Интернет]. Доступно: <https://covid19.who.int>

89. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020 Apr 14;323(14):1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344.

90. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. Published online April 8, 2020. 10.1001/jamapediatrics.2020.1346

91. Leeb RT, Price S, Sliwa S, et al. COVID-19 Trends Among School-Aged Children - United States, March 1-September 19, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Oct 2;69(39):1410-1415. doi: 10.15585/mmwr.mm6939e2.

92. Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Feb 7;69(5):140-146. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1.

93. Shekerdemian, L. S., Mahmood, N. R., Wolfe, K. K., et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatrics*, 174(9), 868-873. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>

94. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al.; Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020 Aug 27;370:m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249.

95. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 16;100(15):e25230. doi: 10.1097/MD.00000000000025230.

96. Mahilkar S, Agrawal S, Chaudhary S, Parikh S, Sonkar SC, Verma DK, et al. SARS-CoV-2 variants: Impact on biological and clinical outcome. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 10;9:995960. doi: 10.3389/fmed.2022.995960.

97. Dhawan M, Sharma A, Priyanka, Thakur N, et al. Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: Mutations, impact, challenges and possible solutions. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov 30;18(5):2068883. doi: 10.1080/21645515.2022.2068883.

98. Samieefar N, Rashedi R, Akhlaghdoust M, Mashhadi M, et al. Delta Variant: The New Challenge of COVID-19 Pandemic, an Overview of Epidemiological,

Clinical, and Immune Characteristics. *Acta Biomed.* 2022 Mar 14;93(1):e2022179. doi: 10.23750/abm.v93i1.12210.

99. Jelic M, Silveira L, Lang S, Curran-Hays S, Boyer S, et al. Children and COVID-19 in Colorado study. Changing Characteristics of Children With COVID-19 in Colorado Admitted During Different Variant Periods. *Pediatr Infect Dis J.* 2023 Apr 20. doi: 10.1097/INF.0000000000003944.

100. Worldmeter. Total Coronavirus Cases in Ukraine. [Интернет]. Доступно:<https://www.worldometers.info/coronavirus/country/ukraine/>

101. Hatoun J, Correa ET, Donahue SMA, Vernacchio L. Social Distancing for COVID-19 and Diagnoses of Other Infectious Diseases in Children. *Pediatrics.* 2020 Oct;146(4):e2020006460. doi: 10.1542/peds.2020-006460.

102. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin CA, Mace AO, Sikazwe CT, et al. The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019–related public health measures. *Clin Infect Dis.* 2021;ciaa1906. doi: 10.1093/cid/ciaa1906.

103. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. *JAMA.* 2020 May 19;323(19):1969-1971. doi: 10.1001/jama.2020.6173.

104. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 15;72(12):2199-2202. doi: 10.1093/cid/ciaa1475.

105. Zeng H, Cai M, Li S, Chen X, et al. Epidemiological characteristics of seasonal influenza under implementation of zero-COVID-19 strategy in China. *J Infect Public Health.* 2023 Aug;16(8):1158-1166. doi:10.1016/j.jiph.2023.05.014.

106. Adlhoch C, Sneiderman M, Martinuka O, Melidou A, et al. European Influenza Surveillance Network; Members of the European Influenza Surveillance Network. Spotlight influenza: The 2019/20 influenza season and the impact of COVID-

19 on influenza surveillance in the WHO European Region. *Euro Surveill.* 2021 Oct;26(40):2100077. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.40.2100077.

107. Coronavirus disease (COVID-19): Herd immunity, lockdowns and COVID-19. [Інтернет]. Доступно: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/herd-immunity-lockdowns-and-covid-19>

108. Заключна інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних інфекцій 2019–2020 років. [Інтернет]. Доступно: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/flu_operinfo_2019_2020_season.pdf

109. Заключна інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних інфекцій 2022-2023 рр. [Інтернет]. Доступно: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/flu_operinfo_2022_2023_season.pdf

110. Заключна інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних інфекцій 2021- 2022 рр. [Інтернет]. Доступно: https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/flu_operinfo_2021_2022_season.pdf

111. De Martino M, Galli L, Vierucci A. The child with recurrent respiratory infections. In: Aiuti F, eds. *Pathogenesis and Control of Viral Infections*. New York: Raven Press, 1989: 225–31.

112. Дайджест про COVID-19: цифри і факти. [Інтернет]. Доступно: <https://www.phc.org.ua/promociya-zdorovya/daydzhest-pro-covid-19-cifri-i-fakti>

113. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, et al. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol.* 2006 Sep;78(9):1232-40. doi: 10.1002/jmv.20689.

114. Левина А.С., Суспицын Е.Н., Скрипченко Н.В., Голева О.В., Ибрагимова О.М. Генетические варианты, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями // *Детские инфекции.* 2021. №4.

115. Suspitsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N., Skripchenko N.V. Genetics of predisposition to infectious diseases. *Zhurnal infek-tologii=Journal of*

Infectology. 2017; 9(1):40—46. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-1-40-46>]

116. Guo S, Zhang JH, Yan YD, Ding YF, Sheng JY. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and recurrent wheezing in Chinese children: a 4-year follow-up study. *J Int Med Res*. 2009 Mar-Apr;37(2):351-8. doi: 10.1177/147323000903700209.

117. Benessiano J, Crestani B, Mestari F, Klouche W, et al. High frequency of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jan;99(1 Pt 1):53-7. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70300-2.

118. Lee YC, Cheon KT, Lee HB, et al. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in patients with asthma. *Allergy*. 2000 Oct;55(10):959-63. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00724.x.

119. Millar EA, Angus RM, Hulks G, et al. Activity of the renin-angiotensin system in acute severe asthma and the effect of angiotensin II on lung function. *Thorax*. 1994 May;49(5):492-5. doi: 10.1136/thx.49.5.492.

120. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy Study. *Am J Hum Genet*. 1988 Nov;43(5):774-80.

121. Shao Z, Jin H, Sun H, Dong C, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to pediatric asthma: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320923475. doi: 10.1177/1470320320923475.

122. El-Shafei MS, Farres MN, Shahin RY. Evaluation of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to bronchial asthma among Egyptians. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 Sep-Oct;40(5):275-80. doi: 10.1016/j.aller.2011.05.010.

123. Erdos EG, Yang HY. An enzyme in microsomal fraction of kidney that inactivates bradykinin. *Life Sci*. 1967 Mar 15;6(6):569-74. doi: 10.1016/0024-3205(67)90090-2.

124. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med*. 1956 Mar 1;103(3):295-9. doi: 10.1084/jem.103.3.295.
125. Erdös EG. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. *Hypertension*. 1990 Oct;16(4):363-70. doi: 10.1161/01.hyp.16.4.363.
126. Gönen MS, Alaylıoğlu M, Durcan E, Özdemir Y, et al. Rapid and Effective Vitamin D Supplementation May Present Better Clinical Outcomes in COVID-19 (SARS-CoV-2) Patients by Altering Serum INOS1, IL1B, IFNg, Cathelicidin-LL37, and ICAM1. *Nutrients*. 2021 Nov 12;13(11):4047. doi: 10.3390/nu13114047.
127. Guo M, Ma J, Han Y, Lu L. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms and the susceptibility to allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Nov-Dec;42(6):568-72. doi: 10.1016/j.aller.2013.09.008. Epub 2014 Mar 15.
128. Livshits L.A., Harashchenko T.A., Umanets T.R., et al. (2021). Relationship between the Prevalence of ACE1 I/D Polymorphism Genotype II and Covid-19 Morbidity, Mortality in Ukraine and in Some Europe Countries. *Cytol Genet*. 55(5):427-432. DOI: 10.3103/S0095452721050054.
129. Najafi M, Mahdavi MR. Association investigations between ACE1 and ACE2 polymorphisms and severity of COVID-19 disease. *Mol Genet Genomics*. 2023 Jan;298(1):27-36. doi: 10.1007/s00438-022-01953-8.
130. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 1993;290:33-40.
131. Keikha M, Karbalaei M. Global distribution of ACE1 (rs4646994) and ACE2 (rs2285666) polymorphisms associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2022 Nov;172:105781. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105781.

132. Tired L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.* 1992 Jul;51(1):197-205.
133. Sivasli E, Yurdakök M, Babaoğlu E, et al. ACE gene deletion/deletion polymorphism may be a protective factor for respiratory distress in preterm infants. *Turk J Pediatr.* 2007 Jan-Mar;49(1):69-74.
134. Lue KH, Ku MS, Li C, Sun HL, et al. ACE gene polymorphism might disclose why some Taiwanese children with allergic rhinitis develop asthma symptoms but others do not. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Nov;17(7):508-13. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00452.x.
135. Joos GF, Germonpré PR, Pauwels RA. Role of tachykinins in asthma. *Allergy.* 2000 Apr;55(4):321-37. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00112.x.
136. Suzuki M, Teramoto S, Katayama H, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on oxygen radical production and generation by murine lung alveolar macrophages. *J Asthma.* 1999 Dec;36(8):665-70. doi: 10.3109/02770909909055418.
137. Sarangarajan R, Winn R, Kiebish MA, et al. NR. Ethnic Prevalence of Angiotensin-Converting Enzyme Deletion (D) Polymorphism and COVID-19 Risk: Rationale for Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2021 Aug;8(4):973-980. doi: 10.1007/s40615-020-00853-0.
138. Gómez J, Albaiceta GM, García-Clemente M, et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene.* 2020 Dec 15;762:145102. doi: 10.1016/j.gene.2020.145102.
139. Itoyama S, Keicho N, Quy T, Phi NC, et al. ACE1 polymorphism and progression of SARS. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Oct 22;323(3):1124-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.208.
140. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective

study. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1767-72. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.

141. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990 Oct;86(4):1343-6. doi: 10.1172/JCI114844.

142. Verma S, Abbas M, Verma S, et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients. *Infect Genet Evol*. 2021 Jul;91:104801. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104801.

143. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. (2020) 63:364–74. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8

144. Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene*. 2020 Oct 20;758:144944. doi: 10.1016/j.gene.2020.144944.

145. Gunal O, Sezer O, Ustun GU, et al. Angiotensin-converting enzyme-1 gene insertion/deletion polymorphism may be associated with COVID-19 clinical severity: a prospective cohort study. *Ann Saudi Med*. 2021 May-Jun;41(3):141-146. doi: 10.5144/0256-4947.2021.141.

146. Zheng H, Cao JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Severe Lung Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Pathol*. 2020 Oct;190(10):2013-2017. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.009.

147. Boraey NF, Bebars MA, Wahba AA, et al. Association of ACE1 I/D polymorphism and susceptibility to COVID-19 in Egyptian children and adolescents. *Pediatr Res*. 2024 Jan 4. doi: 10.1038/s41390-023-02982-8.

148. Çobanogullari H, Evren EU, Evren H, et al. Strong association between angiotensin-converting enzyme gene InDel polymorphism and COVID-19 diseases. *Med Clin (Barc)*. 2023 Jun 9;160(11):489-494. doi: 10.1016/j.medcli.2022.11.023.

149. Hubacek JA, Dusek L, Majek O, et al. ACE I/D polymorphism in Czech first-wave SARS-CoV-2-positive survivors. *Clin Chim Acta*. 2021 Aug;519:206-209. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.024.
150. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. COVID-19 infections are also affected by human ACE1 D/I polymorphism. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1125-1126. doi: 10.1515/cclm-2020-0425.
151. Atiku SM, Kasozi D, Campbell K. Single Nucleotide Variants (SNVs) of Angiotensin-Converting Enzymes (ACE1 and ACE2): A Plausible Explanation for the Global Variation in COVID-19 Prevalence. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2023 Apr 3;2023:9668008. doi: 10.1155/2023/9668008.
152. Jacobs M, Lahousse L, Van Eeckhoutte HP, et al. Effect of ACE1 polymorphism rs1799752 on protein levels of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar lung epithelium. *ERJ Open Res*. 2021 Apr 19;7(2):00940-2020. doi: 10.1183/23120541.00940-2020.
153. Saponi-Cortes JMR, Rivas MD, Calle-Alonso F, et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. *Sci Rep*. 2021 Oct 27;11(1):21185. doi: 10.1038/s41598-021-00747-z.
154. Schoggins JW (2019) Interferon-stimulated genes: what do they all do? *Annu. Rev. Virol*. 6, 567-584. doi: 10.1146/annurev-virology-092818-015756.
155. Schultze JL, Aschenbrenner AC. (2021) COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*. Apr 1;184(7):1671-1692. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.029.
156. Egli A, Santer DM, O'Shea D, Tyrrell DL, et al. The impact of the interferon-lambda family on the innate and adaptive immune response to viral infections. *Emerg Microbes Infect*. 2014 Jul;3(7):e51. doi: 10.1038/emi.2014.51.
157. Harashchenko T.A., Umanets T.R., Kaminska T.M., et al. (2023). Distribution of genotypes according to the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene among children with COVID-19 in Ukraine. *Cytol Genet*. 2023;57():579-586. DOI: 10.3103/S0095452723060038.

158. Andreakos E, Tsiodras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol Med.* 2020 Jun 8;12(6):e12465. doi: 10.15252/emmm.202012465.
159. Syedbasha M, Egli A. (2017). Interferon Lambda: Modulating Immunity in Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2017 Feb 28;8:119. doi: 10.3389/fimmu.2017.00119
160. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. (2003). IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol.* Jan;4(1):69-77. doi: 10.1038/ni875.
161. Ye, L., Schnepf, D. & Staeheli, P. Interferon- λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat Rev Immunol* 19, 614–625 (2019). doi:10.1038/s41577-019-0182-z
162. Jackson, C.B., Farzan, M., Chen, B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 3–20 (2022). doi:10.1038/s41580-021-00418-x
163. Hamming OJ, Terczyńska-Dyla E, Vieyres G, Dijkman R, et al. Interferon lambda 4 signals via the IFN λ receptor to regulate antiviral activity against HCV and coronaviruses. *EMBO J.* 2013 Nov 27;32(23):3055-65. doi: 10.1038/emboj.2013.232.
164. Thomas DL, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009;461:798–801. doi: 10.1038/nature08463.
165. Prokunina-Olsson L, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013;45:164–171. doi: 10.1038/ng.2521.
166. Кучеренко А. М., Пампуха В.М, Романчук К.Ю., та ін. Поліморфізм гена IFNL4 як предиктор ефективності лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів з України. *Цитология и генетика.* - 2016. - Т. 50, № 5. - С. 79-84
167. Rugwizangoga B, Andersson ME, Kabayiza JC, et al. IFNL4 Genotypes Predict Clearance of RNA Viruses in Rwandan Children With Upper Respiratory Tract Infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Oct 4;9:340. doi: 10.3389/fcimb.2019.00340.

168. Matic S, Milovanovic D, Mijailovic Z, et al. Its all about IFN- λ 4: Protective role of IFNL4 polymorphism against COVID-19-related pneumonia in females. *J Med Virol*. 2023 Oct;95(10):e29152. doi: 10.1002/jmv.29152.
169. Sorrentino L, Silvestri V, Oliveto G, et al. (2022). Distribution of Interferon Lambda 4 Single Nucleotide Polymorphism rs11322783 Genotypes in Patients with COVID-19. *Microorganisms*. 2022 Feb 4;10(2):363. doi: 10.3390/microorganisms10020363.
170. Oleinik LA, Madonov PG, Pykhtina MB. Potential of Interferon Lambda as an Inhibitor of SARS-CoV-2. *Mol Biol*. 2023;57(2):291-298. doi: 10.1134/S0026893323020152.
171. Davidson S, McCabe TM, Crotta S, et al. IFN λ is a potent anti-influenza therapeutic without the inflammatory side effects of IFN α treatment. *EMBO Mol Med*. 2016 Sep 1;8(9):1099-112. doi: 10.15252/emmm.201606413.
172. Дранник Г.Н., Курченко А.И., Дранник А.Г.. Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г.Н. — К.: Полиграф плюс, 2009. — 141 с. 114.
173. Лапшин В.Ф., Чернишов В.П., Уманець Т.Р., Стамболи Л.В., Бартенев С.Г. Оцінка порушень стану мукозального імунітету дихальних шляхів у дітей із бронхіальною астмою та рецидивним бронхітом. 2013 "Здоров'я дитини" 6 (41).
174. Цодікова О. А., Середа Е. С., Рожнов О. О. Стан мукозального імунітету в дітей із рекурентною патологією лімфоїдного кільця глотки та методи його корекції. *Пробл. безперервної медичної освіти та науки*. 2017 № 2. С. 33–38.
175. Чернишова Л. І. Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція) / Л. І. Чернишова // *Современная педиатрия*. - 2018. - № 3. - С. 92-97.
176. Чернишова Л.І. та ін. Захисна роль місцевого імунітету у профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей // *Современная педиатрия*. — 2012. — № 4(44). — С. 104-107 116

177. Ivanova D, Krempels R, Ryfe J, Weitzman K, Stephenson D, Gigley JP. NK cells in mucosal defense against infection. *Biomed Res Int*. 2014;2014:413982. doi: 10.1155/2014/413982.
178. Culley FJ. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. *Immunology*. 2009 Oct;128(2):151-63. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03167.x.
179. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008 May;9(5):503-10. doi: 10.1038/ni1582.
180. Lodoen MB, Lanier LL. Natural killer cells as an initial defense against pathogens. *Curr Opin Immunol*. 2006 Aug;18(4):391-8. doi: 10.1016/j.coi.2006.05.002.
181. Björkström, NK, Strunz, B. & Ljunggren, HG. Природні клітини-кілери в противірусному імунітеті. *Nat Rev Immunol* 22 , 112–123 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00558-3>
182. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature*. 2009 Jan 29;457(7229):557-61. doi: 10.1038/nature07665. Epub 2009 Jan 11. Erratum in: *Nature*. 2009 Feb 26;457(7233):1168.
183. Lepretre F, Gras D, Chanez P, Duez C. Natural killer cells in the lung: potential role in asthma and virus-induced exacerbation? *Eur Respir Rev*. 2023 Jul 12;32(169):230036. doi: 10.1183/16000617.0036-2023.
184. Wong MT, Ong DEH, Lim FSH, et al. A high-dimensional atlas of human T cell diversity reveals tissue-specific trafficking and cytokine signatures. *Immunity* 2016; 45: 442–456. doi:10.1016/j.immuni.2016.07.007
185. Grégoire C, Chasson L, Luci C, et al. The trafficking of natural killer cells. *Immunol Rev* 2007; 220: 169–182. doi:10.1111/j.1600-065X.2007.00563.
186. Marquardt N, Kekäläinen E, Chen P, et al. Human lung natural killer cells are predominantly comprised of highly differentiated hypofunctional CD69-CD56dim cells. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1321–1330.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.07.043

187. Michel T, Poli A, Cuapio A, Briquemont B, et al. Human CD56bright NK Cells: An Update. *J Immunol.* 2016 Apr 1;196(7):2923-31. doi: 10.4049/jimmunol.1502570.
188. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 189–220. doi:10.1146/annurev.immunol.17.1.
189. Ochayon DE, Waggoner SN. The effect of unconventional cytokine combinations on NK-cell responses to viral infection. *Front Immunol* 2021; 12: 645850. doi:10.3389/fimmu.2021.645850
190. Biron CA. Interferons alpha and beta as immune regulators--a new look. *Immunity.* 2001 Jun;14(6):661-4. doi: 10.1016/s1074-7613(01)00154-6.
191. Maroof A, Beattie L, Zubairi S, et al. Posttranscriptional regulation of II10 gene expression allows natural killer cells to express immunoregulatory function. *Immunity.* 2008 Aug 15;29(2):295-305. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.012. 131
192. Min-Oo G, Kamimura Y, Hendricks DW, Nabekura T, et al. Natural killer cells: walking three paths down memory lane. *Trends Immunol.* 2013 Jun;34(6):251-8. doi: 10.1016/j.it.2013.02.005.
193. Romee R, Rosario M, Berrien-Elliott MM, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 2016 Sep 21;8(357):357ra123. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2341.
194. O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DL, von Andrian UH. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat Immunol.* 2006 May;7(5):507-16. doi: 10.1038/ni1332.
195. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Oct 23;109(43):17537-42. doi: 10.1073/pnas.1202870109.
196. Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, et al. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sci.* 2021 Mar 15;269:119010. doi: 10.1016/j.lfs.2020.119010.

197. Nikitina E, Larionova I, Choinzonov E, Kzhyshkowska J. Monocytes and Macrophages as Viral Targets and Reservoirs. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 18;19(9):2821. doi: 10.3390/ijms19092821.
198. Arish, M., Sun, J. Monocyte and macrophage function in respiratory viral infections. *Animal Diseases* 3, 30 (2023). <https://doi.org/10.1186/s44149-023-00095-7>
199. Byrne AJ, Mathie SA, Gregory LG, Lloyd CM. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways. *Thorax.* 2015 Dec;70(12):1189-96. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207020.
200. Hou F, Xiao K, Tang L, Xie L. Diversity of Macrophages in Lung Homeostasis and Diseases. *Front Immunol.* 2021 Sep 24;12:753940. doi: 10.3389/fimmu.2021.753940.
201. Makris S, Bajorek M, Culley FJ, et al. Alveolar Macrophages Can Control Respiratory Syncytial Virus Infection in the Absence of Type I Interferons. *J Innate Immun.* 2016;8(5):452-63. doi: 10.1159/000446824.
202. Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Jul 21;12:720109. doi: 10.3389/fimmu.2021.720109.
203. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):355-362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
204. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. *Annu Rev Med.* 2015;66:145-59. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806.
205. Bassler K, Schulte-Schrepping J, Warnat-Herresthal S, et al. The Myeloid Cell Compartment-Cell by Cell. *Annu Rev Immunol.* 2019 Apr 26;37:269-293. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041728.
206. Лемко О. І., Вантюх Н.В., Лукащук С.В., та ін. Клінічні особливості перебігу рецидивного та хронічного бронхіту у дітей. *Архів клінічної медицини.* 2019. № 4. С. 26–31. 151

207. Харитоновна Л. А. Коррекция иммунного дисбаланса у детей, часто болеющих повторными респираторными инфекциями. Антибиотики и химиотерапия. 2013. № 11–12. С. 19–22.
208. Щербак И. Б. Бион 3 Кид в комплексной иммунореабилитации часто болеющих детей. Український медичний часопис. 2014. № 2. С. 78–81
209. Майоров Р. В., Черешнева М. В., Верзилин С. Д.. Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 3. С. 255–262.
210. Jat KR. Spirometry in children. Prim Care Respir J. 2013 Jun;22(2):221-9. doi: 10.4104/pcrj.2013.00042.
211. Сабалош М. Показники функціонального стану системи дихання в дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт. //Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві: збірник наукових праць. – 2016 – № 3 (35) – С. 85-90. 157
212. Bulynina O.D., Isaeva I.N., Alekseenko R.V. Functional lung ventilation factors and the clinical importance of them. Innovations and Prospects of World Science : Proceedings of III International Scientific and Practical Conference, Vancouver, Canada, 4–6 November 2021. – Vancouver, 2021. – P. 84–92.
213. Kirkby J, Welsh L, Lum S, Fawke J, et al. The EPICure study: comparison of pediatric spirometry in community and laboratory settings. Pediatr Pulmonol. 2008 Dec;43(12):1233-41. doi: 10.1002/ppul.20950.
214. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections // Clinical Review in Allergy and Immunology. — April 2008. — Vol. 34, № 2. — P. 129–140.
215. Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infection in paediatric patients // Drugs. — Vol. 54, Suppl. 1. — P. 1–4.
216. Маракулина А.В., Сабитов А.У. Влияние острых респираторных вирусных инфекций на показатели функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. №1

217. Xie J, Wu W, Li S, Hu Y, Hu M, Li J, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med.* (2020) 46:1863–72. doi: 10.1007/s00134-020-06211-2
218. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* (2020) 395:497–506.
219. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health.* 2021 Nov 30;9:775224. doi: 10.3389/fpubh.2021.775224.
220. Ramadan S, Nguyen TTD, Laberge S, et al. Pre and post-COVID 19 infection pulmonary functions in children with chronic respiratory disease: A case series. *Respirol Case Rep.* 2022 Dec 22;11(1):e01077. doi: 10.1002/rcr2.1077.
221. Gaietto K, Bergum N, Acevedo-Torres N, et al. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Symptom Control and Lung Function in Children with Asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2023 Jul 26. doi: 10.1513/AnnalsATS.202302-117OC.
222. Bode SFN, Schwender A, Toth M, et al. Characterization of adolescents with functional respiratory disorders and prior history of SARS-CoV-2. *Mol Cell Pediatr.* 2023 Sep 12;10(1):10. doi: 10.1186/s40348-023-00165-3.
223. Bode SFN, Haendly M, Fabricius D, et al. Pulmonary Function and Persistent Clinical Symptoms in Children and Their Parents 12 Months After Mild SARS-CoV-2 Infection. *Front Pediatr.* 2022 Jun 30;10:894331. doi: 10.3389/fped.2022.894331.
224. Mogensen I, Hallberg J, Björkander S, Du L, et al. Lung function before and after COVID-19 in young adults: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2022 May;1(2):37-42. doi: 10.1016/j.jacig.2022.03.001.
225. Knoke L, Schlegtendal A, Maier C, Eitner L, et al. Pulmonary Function and Long-Term Respiratory Symptoms in Children and Adolescents After COVID-19. *Front Pediatr.* 2022 Apr 25;10:851008. doi: 10.3389/fped.2022.851008.

226. Öztürk GK, Beken B, Doğan S, Akar HH. Pulmonary function tests in the follow-up of children with COVID-19. *Eur J Pediatr*. 2022 Jul;181(7):2839-2847. doi: 10.1007/s00431-022-04493-w.
227. Palacios S, Krivchenia K, Eisner M, et al. Long-term pulmonary sequelae in adolescents post-SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Oct;57(10):2455-2463. doi: 10.1002/ppul.26059.
228. Bottino I, Patria MF, Milani GP, et al. Can Asymptomatic or Non-Severe SARS-CoV-2 Infection Cause Medium-Term Pulmonary Sequelae in Children? *Front Pediatr*. 2021 May 13;9:621019. doi: 10.3389/fped.2021.621019.
229. Christopher DJ, Mohan BVM, Singla R, Koul PA. Pulmonary function testing during the COVID-19 pandemic in. *Lung India*. 2021 Mar;38(Supplement):S92-S96. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_738_20.
230. Meenakshi B, Rajkumar N, Reshma P, et al. Pais European Respiratory Journal Sep 2021, 58 (suppl 65) PA3564; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3564
231. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, et al. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr*. 2022;10:894204. Epub 2022/06/01. doi: 10.3389/fped.2022.894204.
232. Bellan M, Baricich A, Patrucco F, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):22666. Epub 2021/11/24. doi: 10.1038/s41598-021-01215-4.
233. Великорецкая М. Д. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: причины, своевременная диагностика, эффективное лечение и предотвращение рецидивирования. *Медицинский сонет*. 2017. № 9. С. 124–130.
234. Kozhevnikova O. A. RRI Children: Preventive Vaccination Issues. *Biomed Pharmacol J* 2017;10(4). doi: 10.13005/bpj/1330
235. Речкина Е.А. Часто болеющие дети и роль иммунокоррекции в их лечении. *Астма та алергія*. 2013. № 1 (27). С. 44-47.
236. Речкина Е. А. Часто болеющие дети и роль иммунокоррекции в их лечении / Е. А. Речкина // *Астма та алергія*. - 2013. - № 1. - С. 44-47.

237. Kurono Y. The mucosal immune system of the upper respiratory tract and recent progress in mucosal vaccines. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Feb;49(1):1-10. doi: 10.1016/j.anl.2021.07.003.
238. Yang K, Varga SM. Mucosal vaccines against respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol*. 2014 Jun;6:78-84. doi: 10.1016/j.coviro.2014.03.009.
239. Dotiwala F, Upadhyay AK. Next Generation Mucosal Vaccine Strategy for Respiratory Pathogens. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 12;11(10):1585. doi: 10.3390/vaccines11101585.
240. Baker JR Jr, Farazuddin M, Wong PT, O'Konek JJ. The unfulfilled potential of mucosal immunization. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jul;150(1):1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.002.
241. Rathore APS, St John AL. Promises and challenges of mucosal COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2023 Jun 19;41(27):4042-4049. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.04.013.
242. Marusca LM, Reddy G, Blaj M, Prathipati R, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Respiratory Infections in Children under 6 Years Old: A Systematic Review. *Diseases*. 2023 Aug 8;11(3):104. doi: 10.3390/diseases11030104.
243. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):276-292. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
244. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
245. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015 May 29;7(6):4240-70. doi: 10.3390/nu7064240.
246. Panfili FM, Roversi M, D'Argenio P, et al. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jan;44(1):27-35. doi: 10.1007/s40618-020-01327-0.

247. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(38):e17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252.
248. Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017 Jan;27(1). doi: 10.1002/rmv.1909.
249. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
250. Поворознюк ВВ, Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Заславський ОЮ; 2014. 262 с. 216.
251. Тяжка О.В., Т.В. Починок, Н.І. Балацька, С.Д. Кінча, Г.І. Гіленко // Вітамін D-статус у дітей 10–18 років м. Києва Медицина транспорту України. — 2012. — № 4. — С. 76-78.
252. Квашніна Л.В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забути. *Здоров'я України*. 2017: 29-31.
253. Антипкін Ю.Г., Квашніна Л.В., Омельченко Л.І. Обґрунтування доз вітаміну D3 для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63-2017. – Київ, 2017.
254. Caprio M., Infante M., Calanchini M., et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord*. 2017; 22(1): 27-41.
255. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. 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.

256. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. (2021). Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 4(116): 36–45. doi 10.15574/SP.2021.116.36.
257. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M (2008) Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122(2):398–417. doi:10.1542/peds.2007-1894
258. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007 Sep;12(7):583-98. PMID: 19030432; PMCID: PMC2528771.
259. Munns CF, Shaw N, Kiely M, 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.
260. Płudowski, P., Kos-Kudła, B., Walczak, M., et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients* 2023, 15, 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>
261. Абатуров А.Е., Крючко Т.А., Кривуша Е.Л., Ткаченко О.Я. Нутритивная и медикаментозная коррекция дефицита кальция и витамина D у детей. *Здоров'я дитини*. 2018; 13(7): 681–690. doi:10.22141/22240551.13.7.2018.148922
262. Alpcan, A., Tursun, S., & Kandur, Y. (2021). Vitamin D levels in children with COVID-19: A report from Turkey. *Epidemiology & Infection*, 149, E180. doi:10.1017/S0950268821001825228.
263. Abdelrazic, M.I., Rateeb, A.M., Eid, W.A. et al. Impact of vitamin D deficiency on the severity of COVID 19 infection in pediatrics: a cross-sectional study. *Egypt Pediatric Association Gaz* 71, 37 (2023). doi:10.1186/s43054-023-00185-8
264. Argano C, Mallaci Bocchio R, Natoli G, et al. Protective Effect of Vitamin D Supplementation on COVID-19-Related Intensive Care Hospitalization and Mortality: Definitive Evidence from Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jan 16;16(1):130. doi: 10.3390/ph16010130.

265. Shah K, Varna VP, Sharma U, Mavalankar D. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review. *QJM*. 2022 Oct 25;115(10):665-672. doi: 10.1093/qjmed/hcac040.
266. Meng J, Li X, Liu W, Xiao Y, et al. The role of vitamin D in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2023 Nov;42(11):2198-2206. doi: 10.1016/j.clnu.2023.09.008.
267. Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, et al. Pulmonary activation of vitamin D3 and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr*. 2019 Nov;65(3):245-251. doi: 10.3164/jcbn.19-48.
268. Tzilas V, Bouros E, Barbayianni I, Karampitsakos T, et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019 Apr;55:17-24. doi: 10.1016/j.pupt.2019.01.003.
269. Shi Y, Liu T, Yao L, Xing Y, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017 Jun 12;7(1):3312. doi: 10.1038/s41598-017-03474-6.
270. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 28;15:487. doi: 10.1186/s12879-015-1196-1. PMID: 26521023; PMCID: PMC4628332.
271. Vitamin D Deficiency and Related Disorders. [Интернет]. Доступно: <https://emedicine.medscape.com/article/128762-overview?form=fpf>
272. Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e1229-43. doi: 10.1542/peds.2014-2173.
273. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):692-701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
274. Society for Adolescent Health and Medicine Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: A position statement

of the society for adolescent health and medicine. *J. Adolesc. Health.* 2013;52:801–803. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.03.022.

275. Arundel P., Ahmed S.F., Allgrove J. British Paediatric and Adolescent Bone Group's position statement on vitamin D deficiency. *BMJ.* 2012;345:e8182. doi: 10.1136/bmj.e8182.

276. Vidailhet M., Mallet E., Bocquet A. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch. Pediatr.* 2012;19:316–328. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015

277. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría [Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the Nutrition Committee of the AEP]. *An Pediatr (Barc).* 2012 Jul;77(1):57.e1-8. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.11.024.

278. Płudowski P., Karczmarewicz A., Bayer M. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe-recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013;64:319–327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.

279. Paxton G.A., Teale G.R., Nowson C.A., et al. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society; Osteoporosis Australia. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: A position statement. *Med. J. Aust.* 2013;198:142–143. doi: 10.5694/mja11.11592.

280. Крамарьов, С. О., Євтушенко, В. В. Досвід застосування назальних форм інтерферону в лікуванні й профілактиці гострих респіраторних інфекцій. *Актуал. інфектологія.* - 2019;7(4):217-223. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178883

281. Крамарьов, С. О., Євтушенко, В. В. Можливості використання назальних форм інтерферону в профілактиці та лікуванні гострих респіраторних

інфекцій. Актуал. інфектологія. - 2021;9(1):17-23. doi: 10.22141/2312-413X.9.1.2021.228822

282. Samuel CE. Interferon at the crossroads of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. *J Biol Chem*. 2023 Aug;299(8):104960. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104960.

283. Yang A, Yang C, Yang B. Use of hydroxychloroquine and interferon alpha-2b for the prophylaxis of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:109802. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109802..

284. Kamyshnyi A, Koval H, Kobevko O, Buchynskiy M, et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon- α 2b against COVID-19 with Community-Acquired Pneumonia: The Ukrainian Experience. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 7;24(8):6887. doi: 10.3390/ijms24086887.

285. Meng Z, Wang T, Chen L, Chen X, Li L, et al. The Effect of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent COVID-19 Pneumonia for Medical Staff in an Epidemic Area. *Curr Top Med Chem*. 2021;21(10):920-927. doi: 10.2174/1568026621666210429083050.

286. Mesic A, Jackson EK, Lalika M, et al. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies. *PLOS Glob Public Health*. 2022 Apr 6;2(4):e0000231. doi: 10.1371/journal.pgph.0000231.

287. Sauni R, Uitti J, Jauhiainen M, Kreiss K, et al. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD007897. doi: 10.1002/14651858.CD007897.pub2.

288. Norbäck D, Lu C, Zhang Y, Li B, et al. Common cold among pre-school children in China - associations with ambient PM10 and dampness, mould, cats, dogs, rats and cockroaches in the home environment. *Environ Int*. 2017 Jun;103:13-22. doi: 10.1016/j.envint.2017.03.015.

289. Calatayud FM, Calatayud B, Gallego JG, et al. Effects of Mediterranean diet in patients with recurring colds and frequent complications. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(5):417-24. doi:10.1016/j.aller.2016.08.006

290. Marseglia GL, Avanzini MA, Caimmi S, et al. Passive exposure to smoke results in defective interferon- γ production by adenoids in children with recurrent respiratory infections. *J Interf Cytokine Res.* 2009;29(8):427–32. doi:10.1089/jir.2008.0108
291. İnci G, Baysal SU, Şişman AR. Exposure to environmental tobacco smoke by healthy children aged below five (Preliminary study). *Turk Pediatri Ars.* 2018 Mar 1;53(1):37-44. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.5963.
292. Рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України. (2002). НАМН України. [Інтернет]. Доступно: https://www.ift.org.ua/sites/default/files/webfiles_document/Rekomindaciji_komiteta_m.pdf
293. Convention on Human Rights and Biomedicine. [Інтернет]. Доступно: <https://www.coe.int/en/web/conventions/fulllist/-/conventions/rms/090000168007d004>.
294. Ethical Principles for Medical Research Involving Human subjects: Declaration of Helsinki (2013). World Medical Association. *JAMA.* 310(20). 2191-2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
295. Науковий твір (2021). Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський ВлВ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Лівшиць ЛА, Камінська ТМ, Гаращенко ТА. Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну хворобу (SARS-CoV-2 у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6096 від 13.05.2021 р.
296. Науковий твір (2023). Антипкін Ю.Г., Лівшиць Л.А., Уманець Т.Р., Муквіч О.М., Камінська Т.М., Городна О.В., Гаращенко Т.А. Науковий твір “Модифікований спосіб отримання біологічного матеріалу для виділення та очищення лейкоцитарної ДНК у дітей з COVID-19”. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6921 від 13.12.2023 р.
297. Bychinin MV, Klypa TV, Mandel IA, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on cellular immunity and inflammatory markers in COVID-19

patients admitted to the ICU. *Sci Rep.* 2022 Nov 3;12(1):18604. doi: 10.1038/s41598-022-22045-y.

298. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020 Apr 28;12(5):1248. doi: 10.3390/nu12051248.

299. Антипкін ЮГ, Подольський ВВ, Подольський ВЛВ., та ін. Комплекс діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли COVID-2019. Методичні рекомендації. 2021. - 42 с.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

23. Livshits L.A., Harashchenko T.A., Umanets T.R., Krasnienkov D.S., Gorodna O.V., Podolskiy V.V., Kaminska T.M., Lapshyn V.F., Podolskiy V.V., Antypkin Y.G. (2021). Relationship between the Prevalence of ACE1 I/D Polymorphism Genotype II and Covid-19 Morbidity, Mortality in Ukraine and in Some Europe Countries. *Cytol Genet.* 55(5):427-432. DOI: 10.3103/S0095452721050054.

Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

24. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Марушко Ю.В., Городна О.В., Стрижак С.К., Гаращенко Т.А., Лівшиць Л.А. Взаємозв'язок вітамін D-статусу, генотипів за поліморфізмом rs2228570 вітамін D-рецептора та саплементації холекальциферолом у дітей шкільного віку, які хворіли на COVID-19. (2022). *Modern Pediatrics. Ukraine.* 5(125): 6-11. DOI 10.15574/SP.2022.125.6

Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.

25. Harashchenko T., Umanets T., Podolskiy V., Kaminska T., Marushko Y., Podolskiy V.I., Lapshyn V., Antypkin Y. (2023). Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children with SARS-CoV-2 in Ukraine. *J Mother Child.* Aug 7;27(1):33-41. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20232701.d-23-00012.

Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

26. Harashchenko T.A., Umanets T.R., Kaminska T.M., Gorodna O.V., Krasnienkov D.S., Antypkin Yu.G., Livshits L.A. (2023). Distribution of genotypes according to the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene among children with COVID-19 in Ukraine. *Cytol Genet.* 2023;57():579-586. DOI: 10.3103/S0095452723060038.

Дисертантом здійснено аналіз літературних

джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

27. Antipkin Yu., Podolskiy V., Podolskiy Vl., Lapshyn V., Umanets T., Kaminska T., Livshits L., Harashchenko T. (2021) COVID-19 in children: Clinical and epidemiological data. Paediatrics Eastern Europe. 2(2): 160-165. DOI 10.34883/PE.2021.9.2.001. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.*

28. Антипкін ЮГ, Подольський ВВ, Подольський ВлВ., Лапшин ВФ, Уманець ТР, Гаращенко ТА, Камінська ТМ, Лівшиць ЛА. Комплекс діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли COVID-2019. Методичні рекомендації. 2021. - 42 с. *Дисертантом проведено узагальнення даних, оформлення рекомендацій.*

29. Науковий твір (2021). Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський ВлВ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Лівшиць ЛА, Камінська ТМ, Гаращенко ТА. Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну хворобу (SARS-CoV-2 у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6096 від 13.05.2021 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук оформлено документацію, заявку.*

30. Науковий твір (2021). Лівшиць Л.А., Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський Вл.В., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Гаращенко Т.А.. Прогнозування тяжкості перебігу COVID-19 за поліморфізмом I/D гена ACE у жінок та ss469415590 гена IFNL4 у дітей”. Свідоцтво про

реєстрацію авторського права на твір №6294 від 18.08.2021 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук оформлено документацію, заявку.*

31. Антипкин, Ю. Г., Подольский, В. В., Подольский, В. В., Лапшин, В. Ф., Уманец, Т. Р., Каминская, Т. М., Лившиц Л.А., Гаращенко, Т. А. (2022). Пост-COVID-19-синдром: что известно у детей и взрослых?. *Pediatrics. Eastern Europe*, 1(10): 7-17. DOI 10.34883/PE.2022.10.1.008. *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

32. Antypkin, Y. G., Lapshyn, V. F., Umanets, T. R., Kaminska, T. M., Vanadyha, N. V., Koloskova O.K., Lychkovska O.L., Harashchenko T.A., Podolskiy Vl. V., Podolskiy V.V. (2023). Analysis of the COVID-19 prevalence among children in Ukraine during the first year of the pandemic. *CHILDS HEALTH*, 18(1), 1-5. DOI 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551 *Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено статистичну обробку результатів, підготовлено статтю.*

33. Науковий твір (2023). Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Гаращенко Т.А. Науковий твір “Клінічні особливості перебігу COVID-19 та пост-COVID-синдрому серед госпіталізованих дітей в різні пандемічні періоди”. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6920 від 13.12.2023 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук оформлено документацію, заявку.*

34. Науковий твір (2023). Антипкін Ю.Г., Лівшиць Л.А., Уманець Т.Р., Муквіч О.М., Камінська Т.М., Городна О.В., Гаращенко Т.А. Науковий твір “Модифікований спосіб отримання біологічного матеріалу для виділення та очищення лейкоцитарної ДНК у дітей з COVID-19”. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №6921 від 13.12.2023 р. *Дисертантом проведено інформаційний пошук оформлено документацію, заявку.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

35. Гаращенко Т.А. (2021). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу SARS-CoV-2 інфекції серед госпіталізованих дітей в Україні. *Збірник*

тез матеріалів науково-практичної конференції YOUNG SCIENCE 3.0, 2021 ; 1:16-17. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*

36. Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський Вл.В., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Лівшиць Л.А., Гаращенко Т.А.. (2021). Клінічні особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей з супутніми алергічними захворюваннями. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини з міжнародною участю «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м. Харків), 2(131), с.52. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

37. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Гаращенко Т.А., Пінчук Л.П. (2021). Клінічні особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей в Україні. XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 року). Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021; 14(1) – 10. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.*

38. Antipkin Yu., Podolskiy V, Podolskiy Vl, Lapshyn V, Umanets T, Kaminska T, Livshits L, Harashchenko T. Clinical and epidemiological features of SARS-CoV-2 infection among hospitalized children in Ukraine. European Respiratory Journal, 2021; 58(65). *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.*

39. Harashchenko T, Antipkin Yu, Lapshyn V, Umanets T. Clinical Features of Pediatric Patients with Post-Acute COVID-19 Syndrome in Ukraine. Pediatric pulmonology, 2022; 57(S2):100-101. *Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді та публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конгресі.*

40. Harashchenko T., Umanets T., Lapshyn V., Kaminska T., Marushko Yu., Khomenko V., Antipkin Yu. (2022). Clinical features of COVID-19 among children

with recurrent respiratory infections in Ukraine. *European Respiratory Journal*, 60(66).

Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.

41. Harashchenko T., Antypkin Yu., Umanets T., Lapshyn V., Kaminska T., Stryzhak S. (2022). The association between vitamin D levels and the clinical severity of COVID-19 among ukrainian children. The 9th Europe academy of paediatric societies (EAPS) 2022 Barcelona & online. <https://eaps2022.kenes.com/wp-content/uploads/sites/135/2023/03/9782889710249-1.pdf>. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.

42. Гаращенко Т.А., Камінська Т.М., Лапшин В.Ф., Толкач С.І., Степанова Л.С.. (2023). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу COVID-19 серед госпіталізованих дітей в різні хвилі пандемії. *Ukrainian scientific medical youth journal*, 2023; 1(137):43. Дисертантом здійснено узагальнено матеріал, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та тези для публікації.

43. Гаращенко Т.А. (2023). Клінічні особливості перебігу COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними інфекціями в Україні. Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції YOUNG SCIENCE 4.0, 2:82. DOI:10.5281/zenodo.6815293. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.

44. Harashchenko T., Umanets T., Lapshyn V., Kaminska T., Livshits L., Antipkin Yu. (2023). IFNL4 rs12979860 variant is associated with the course of COVID-19 among children. *European Respiratory Journal*, 2023; 62(67). Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези доповіді до публікації, виступ зі стендовою доповіддю на конференції.

ДОДАТОК Б

**АНКЕТА ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTІ ЗАХВОРЮВАННЯ НА КОРОНАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ У ДІТЕЙ З
УРАХУВАННЯМ СТАНУ ЗАГАЛЬНОГО, ПСИХОСОМАТИЧНОГО ЗДОРОВ'Я ТА МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ І
СОЦІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ**

АНКЕТА

**вивчення поширеності захворювання на
коронавірусну інфекцію у дітей з урахуванням стану
загального, психосоматичного здоров'я та медико-
біологічних і соціологічних факторів ризику**

2021 р.

Автори	
Заступник директора ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», керівник відділення "Проблем здоров'я жінки фертильного віку", доктор медичних наук, професор	В.В. Подольський
Директор ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», академік НАМН України, доктор медичних наук, професор	Ю.Г. Антипкін
Завідувач відділенням «Проблем здоров'я жінки фертильного віку» ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», д-р мед. наук, старший дослідник, головний науковий співробітник	Вл.В. Подольський
Головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, д-р мед. наук, професор	В.Ф. Лапшин
Головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», д-р мед. наук	Т.Р. Уманець
Завідувачка лабораторії Геніміки людини Інститут молекулярної біології і генетики НАМ України, д-р біол. наук, професор	Л.А. Лівшиць
Директор комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня», д-р мед. наук	Т.М. Камінська
Лікар-педіатр	Т.А. Гаращенко

Шановні батьки !

Ваша дитина запрошується взяти участь у виконанні науково-дослідної роботи "Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні", яка виконується в ДУ "Інституті педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України". Прочитайте уважно це звернення перед тим, як дати згоду на участь у дослідженні.

Основною метою роботи є: на підставі дослідження загального і психосоматичного здоров'я дітей, медико-біологічних і соціологічних факторів ризику, проведення генетичних, імунологічних та біохімічних досліджень будуть визначені нові діагностичні критерії для поширення і перебігу коронавірусної інфекції, розроблені методи профілактики і лікування за для покращення безпеки людей і суспільства.

Вам буде запропоновано заповнити анкету з метою визначення стану загального і психосоматичного здоров'я Вашої дитини. Обстеження буде безкоштовним та проводитиметься висококваліфікованими фахівцями. Запропоновані Вашій дитині обстеження є цілком безпечними для здоров'я. Звертаємо Вашу увагу на те, що участь у дослідженні не несе для Вашої дитини ніякого дискомфорту чи болю, а Ви не постраждаєте фізично чи психологічно. Дані, отримані в ході виконання роботи є конфіденційними, а доступ до медичної документації будуть мати лише науковці, які зайняті у виконанні цих досліджень. Дані, зібрані при виконанні науково-дослідної роботи, будуть зберігатись в ДУ "Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України". Узагальнені дані за результатами НДР не будуть містити ніякої конфіденційної інформації стосовно Вашої дитини. Участь Вашої дитини у програмі є проявом доброї Волі та Сумління.

З питаннями стосовно науково-дослідної роботи можете звертатись до наукового керівника: доктора медичних наук, професора Василя Васильовича Подольського за телефоном (044) 484-40-64.

Форма інформованої згоди на участь в клінічному дослідженні

Ім'я пацієнта: _____

Ім'я
батьків: _____

Заява про згоду батьків

Ми отримали вичерпну інформацію про суть дослідження, його важливість і пов'язані з дослідженням процедури. У нас була можливість задати питання про хід дослідження, можливі переваги і ризику. Ми повністю усвідомили надану нам інформацію. Ми можемо повідомити нашому сімейному лікарю про участь нашої дитини в даному клінічному дослідженні.

Ми знаємо, що інформація про участь в дослідженні залишається суворо конфіденційною.

Ми згодні з тим, що узагальнені результати дослідження можуть бути опубліковані, обговорюватись дослідниками, а також представниками уповноважених державних структур із збереженням конфіденційності щодо моїх особистих даних.

Підпис батьків (повинне заповнюватись особисто батьками) _____

Дата _____

Я підтверджую, що я проінформував/ла батьків пацієнта про суть, значення і процедури клінічного дослідження у відповідності з вимогами Українського законодавства, і їм було видано один екземпляр письмової інформації для батьків пацієнтів, які приймають участь у клінічному дослідженні і один екземпляр підписаної та датованої згоди на участь у дослідженні.

Ім'я лікаря, що здійснював процедуру отримання інформованої

згоди _____

Підпис лікаря що інформує _____

Дата _____

Інформаційний лист учасника дослідження Шановні батьки!

Ваша дитина запрошується взяти участь у дослідженнях за темою: «Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні». Наукове дослідження виконується під керівництвом д.мед.н., професора В.В. Подольського. Прочитайте уважно цей лист перед тим, як дати згоду на участь у дослідженні.

Тема ініційована та виконується в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» за методологією, затвердженою Вченою Радою інституту.

Ваша участь є добровільною. Ви можете будь-коли відмовитись від участі у дослідженні і це ніяк не відіб'ється на якості медичного обслуговування.

Метою дослідження є визначення показників стану здоров'я дитини, а також оцінка медико-біологічних, соціологічних, епігенетичних і генетичних факторів, як факторів ризику в поширенні коронавірусного інфікування та виділення дітей в групи ризику з урахуванням стану їх імунної системи, обміну вітаміну D в організмі та стану загортальної системи крові.

При виконанні дослідження буде проведено клінічне обстеження Вашої дитини з забором крові для проведення спеціальних досліджень.

Вам буде запропоновано пройти анкетування та додаткове комплексне обстеження, яке включатиме дослідження. Звертаємо Вашу

увагу на те, що ваша участь у дослідженні не несе дискомфорту. Із маніпуляцій передбачено тільки забор венозної крові в об'ємі 10 мл. При заборі крові дитина буде відчувати незначну болючість під час венопункції. Рідко, але може з'явитись синець на місці уколу.

Звертаємо Вашу увагу на те, що отримані дані є суворо конфіденційними, доступ до ідентифікованих даних медичної документації матимуть лише науковці, які безпосередньо зайняті у виконанні дослідження. Дані, отримані в результаті досліджень, будуть зберігатися в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Узагальнені дані за результатами дослідження не будуть містити ніякої ідентифікаційної інформації стосовно Вас та членів Вашої родини.

Ви отримаєте результати повного обстеження вашої дитини та їх інтерпретацію, наразі як тільки це буде можливим. Ваш лікар обов'язково дасть відповідь на всі Ваші запитання про клінічне дослідження. Ваша участь у темі є проявом Вашої Доброї Волі та Сумління.

ПРАВИЛА ЗАПОВНЮВАННЯ АНКЕТИ

Відповідаючи, просимо Вас, уважно читати кожне запитання та вказати Ваш варіант відповіді, ставлячи «галочку» на місці правильної відповіді.

Наприклад:

1. Якої статі Ваша дитина ?
 Чоловічої 1 Жіночої 2

Це означає, що Ваша дитина -хлопчик

2. Як часто хворіє на гострі респіраторні інфекції дитина протягом року ?

- | | |
|-------------------|---|
| а) до 4 разів | 1 |
| б) 4-6 разів | 2 |
| в) 7-8 разів | 3 |
| г) Більше 8 разів | 4 |

Це означає, що дитина більше ніж 8 разів за рік хворіла на гострі респіраторні інфекції

3. Вкажіть де постійно мешкає Ваша дитина:

- | | |
|-----------------------------------|---|
| а) власній окремій квартирі | 1 |
| б) найманій квартирі | 2 |
| в) власному будинку | 3 |
| г) гуртожитку | 4 |
| д) кімната в комунальній квартирі | 5 |
| е) інше | 6 |

Це означає, що дитина мешкає в окремій квартирі, яка належить батькам

Будь ласка, дайте відповідь на кожне запитання.

Деякі запитання потребують описання. Було б добре, якби Ви описали відповідь якомога чіткіше

ЧАСТИНА А: ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

1. Чи вважаєте Ви Вашу дитину здоровою:

так 1 ні 2 не знаю 3

2. Вкажіть дату заповнення анкети _____ / _____ / _____
 день місяць рік

3. Вкажіть прізвище, ім'я та по-батькові Вашої дитини _____

4. Якої статі Ваша дитина ?

Чоловічої 1 Жіночої 2

5. Вік Вашої дитини _____ (повних років)

6. Зріст Вашої дитини _____ (см) 6. Вага Вашої дитини _____ (кг)

7. Вкажіть Вашу повну домашню адресу _____
 _____ (необов'язково)

8. Ваш телефон: дом. _____ роб. _____

9. Повна назва дошкільного /шкільного закладу, який відвідує Ваша дитина (необов'язково)

11. Наявність страхового полісу

так 1 ні 2

12. Ваше відношення до страхової медицини:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| а) негативне | 1 |
| б) позитивне | 2 |
| в) не визначилась | 3 |
| г) не інформована по даному питанню | 4 |

13. До якого типу належить лікувальний заклад, в якому Ваша дитина спостерігається:

- | | |
|------------------------|---|
| а) районна поліклініка | 1 |
| б) приватна клініка | 2 |
| в) сімейна амбулаторія | 3 |
| г) інша | 4 |

Якщо інша (вказіть) _____

14. Ваша дитина звертається до лікаря з приводу:

- | | |
|--------------------------------|---|
| а) профогляду | 1 |
| б) захворювання | 2 |
| в) диспансерного спостереження | 3 |
| г) з медико-соціальних питань | 4 |
- інша причина (вказіть) _____

15. Чи здійснювався профогляд Вашій дитині протягом останніх двох років:

- а) так б) ні

16. Результати профогляду:

- | | |
|--------------------------------------|---|
| а) здорова | 1 |
| б) група диспансерного спостереження | 2 |
| в) виявлено захворювання | 3 |

17. Виявлене захворювання:

- | | | |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | так | ні |
| а) було вперше | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |
| б) підтвержене наявне | <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="2"/> |

18. Діагноз виявленого захворювання: _____

19. Чи задоволені Ви рівнем надання медичної допомоги Вашій дитині:

- а) так б) ні

20. Дата останнього відвідування лікувального закладу
 _____ / _____ / _____
 день місяць рік

ЧАСТИНА Б: МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ

1. Вказіть вік матері при народженні дитини

_____ (роки)

2. Яка по рахунку вагітність була при народженні Вашої дитини:

- | | |
|----------------|---|
| перша | 1 |
| друга | 2 |
| треті і більше | 3 |

3. Які за рахунком пологи:

- | | |
|----------------|---|
| перші | 1 |
| другі | 2 |
| треті і більше | 3 |

4. Чи були наявні хронічні захворювання у матері

до зачаття дитини:

- так ні

Якщо так, вказіть які ?

4. Чи страждає мати дитини на:

- | | |
|----------------------|---|
| гіпертонічна хвороба | 1 |
| цукровий діабет | 2 |

ішемічну хворобу серця	3
захворювання пов'язані із згортанням крові	4
остеопороз (крихкість кісток)	5

5. Чи були наявні хронічні захворювання у батька до зачаття дитини:

а) так б) ні

Якщо так, вкажіть які?

6. Чи страждає батько дитини на:

гіпертонічна хвороба	1
цукровий діабет	2
ішемічну хворобу серця	3
захворювання пов'язані із згортанням крові	4
остеопороз (крихкість кісток)	5

7. Який був перебіг вагітності у матері:

нормальний	1
токсикоз	2
загроза викидня	3
нефропатія	4
анемія	5
слабкість пологової діяльності	6
прийом медикаментів	7
наявність гострих респіраторних захворювань під час вагітності	8
багатоводдя	9

8. Який був перебіг пологів у матері:

фізіологічний	1
з накладанням щипців	2
кесарський розтин	3

зі стимуляцією пологової діяльності	4
-------------------------------------	---

9. Ваша дитина народилась:

доношена	1
недоношена	2

10. З якою масою тіла народилась Ваша дитина?

11. Чи реєструвалась у Вашої дитини асфіксія при народженні:

а) так б) ні

12. Яке вигодовування було у Вашої дитини до 1 року:

а) грудне	1
б) штучне	2
в) змішане	3

13. Якщо дитина вигодовувалась груддю, яка була тривалість _____ (місяці)

14. Чи була наявна будь яка патологія у Вашої дитини в період новонародженості (перші 28 днів)

а) так б) ні

Якщо так, вкажіть яка

? _____

15. Чи проводились Вашій дитині профілактичні щеплення згідно календаря вакцинації:

а) в повному обсязі	1
б) не в повному обсязі	2
в) не проводилася	3

16. Чи відвідувала Ваша дитина дитячий дошкільний заклад

а) так б) ні

Якщо так, скільки років відвідував

? _____

17. Як Ви оцінюєте апетит Вашої дитини:

- а) поганий
б) помірний
в) хороший

1
2
3

18. Як Ви оцінюєте режим харчування Вашої дитини:

- а) регулярний
б) нерегулярний
в) періодично нерегулярний

1
2
3

29. Як Ви оцінюєте якість харчування Вашої дитини:

- а) добра
б) задовільна
в) незадовільна

1
2
3

30. Яка тривалість нічного сну Вашої дитини:

- а) до 5 годин
б) 5-6 годин
в) 7-8 годин
г) більше 8 годин

1
2
3
4

31. Чи перебуває (прогулюється) Ваша дитина на свіжому повітрі:

- а) регулярний
б) нерегулярний

1
2

32. Чи оздоровлюється Ваша дитина щорічно ?

- а) так 1 б) ні 2

1

2

Якщо так, вкажіть яким чином

33. Чи займається спортом Ваша дитина

- а) так 1 б) ні 2

1

2

Якщо так, вкажіть

яким _____

34. Яка рука провідна у дитини:

- а) права
б) ліва

1
2

35. Яка група крові у Вашої дитини:

- а) перша
б) друга
в) третя
г) четверта
д) не знаю

1
2
3
4
5

36. Який резус -фактор у Вашої дитини:

- а) позитивний
б) негативний
в) не знаю

1
2
3

ЧАСТИНА В : СОЦІАЛЬНО-ПОБУТОВІ ФАКТОРИ РИЗИКУ

1. Де постійно мешкає Ваша дитина:

- | | |
|-------------------------|---|
| а) місто | 1 |
| б) селище міського типу | 2 |
| в) село | 3 |
| г) хутір | 4 |

2. Яка сім'я Вашої дитини:

- | | |
|--|---|
| а) повна (наявність матері і батька, які мешкають разом з дитиною) | 1 |
| б) неповна (наявність матері чи батька, які мешкають з дитиною) | 2 |

3. Кількість членів сім'ї, що проживають разом

4. Скільки всього дітей у сім'ї

5. Вкажіть де постійно мешкає Ваша дитина:

- | | |
|-----------------------------------|---|
| а) власній окремій квартирі | 1 |
| б) найманій квартирі | 2 |
| в) власному будинку | 3 |
| г) гуртожитку | 4 |
| д) кімната в комунальній квартирі | 5 |
| е) інше | 6 |

Якщо _____ інше, _____ опишіть _____

6. Як Ви оцінюєте санітарно-гігієнічні умови мешкання Вашої дитини:

- | | |
|-----------------|---|
| а) задовільні | 1 |
| б) незадовільні | 2 |

7. Кількість членів сім'ї на 1 кімнату:

- | | |
|--------------------|---|
| а) один | 1 |
| б) два | 2 |
| в) три | 3 |
| г) чотири і більше | 4 |

8. Чи знаходиться місце постійного мешкання Вашої дитини біля:

- | | |
|-------------------------|---|
| а) дорожньої магістралі | 1 |
| б) залізничної дороги | 2 |
| в) великих виробництв | 3 |

9. Який рівень освіти батьків дитини:

Мати Батько

- | | | |
|------------------------|---|---|
| а) незакінчена середня | 1 | 1 |
| б) середня | 2 | 2 |
| в) професійно-технічна | 3 | 3 |
| г) незакінчена вища | 4 | 4 |
| д) вища | 5 | 5 |
| е) інше | 6 | 6 |

Якщо інше, опишіть для матері

Якщо інше, опишіть для батька

10. Вкажіть соціальний статус родини з якої походить Ваша дитина:

Мати Батько

а) робітники	1	1
б) службовці	2	2
в) селяни	3	3
г) військові	4	4
д) інше (вказіть нижче)	5	5

Якщо інше, опишіть для матері

Якщо інше, опишіть для батька

11. Яка професійна діяльність батьків дитини:

	Мати	Батько
а) робітник	1	1
б) сільгоспробітник	2	2
в) лікар	3	3
г) вчитель	4	4
д) інженер	5	5
е) військовий	6	6
є) службовець	7	7
ж) інше (опишіть)	8	8

Графа інше для матері: _____

Графа інше для батька: _____

12. Опишіть теперішню або останню роботу батьків :

мати батько

а) студент(ка)	1	1
б) працюю оператором машинного доїння	2	2
в) працюю свинаркою	3	3
г) працюю ланковою	4	4
д) працюю агрономом	5	5
е) працюю зоотехніком	6	6
є) працюю птаховодом	7	7
ж) працюю робітником	8	8
з) працюю службовцем	9	9
і) працюю керівником	10	10
к) на пенсії	11	11
л) не можу працювати за станом здоров'я	12	12
м) безробітний(а)	13	13
н) домогосподиня	14	14
о) інше (опишіть)	15	15

Графа інше для матері: _____

Графа інше для батька: _____

13. Опишіть характер праці батьків дитини:

	Мати	Батько
а) переважно фізична	1	1
б) фізична і розумова	2	2
в) переважно розумова	3	3

14. Опишіть характер психо-емоційного напруження на роботі батьків:

	Мати	Батько
а) напружений	1	1
б) помірно напружений	2	2
в) мало напружений	3	3

15. Опишіть інтенсивність роботи батьків дитини:

мати батько

- а) працюю на двох і більше роботах
 б) працюю на повну ставку
 в) працюю на пів-ставки
 г) працюю на непостійній роботі

1	1
2	2
3	3
4	4

інше (опишіть) _____

16. Чи мали батьки дитини профшкідливості до народження дитини ?

так ні не знаю

Якщо так, вкажіть що саме (відмітьте все, що стосується):

- а) радіація
 б) вібрація
 в) запиленість
 г) хімічні речовини (опишіть)
 д) пестициди, гербіциди
 е) високі температури
 є) низькі температури
 ж) підвищена вологість
 з) шум
 і) задимленість або загазованість
 к) інші (опишіть)

Мати Батько

1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11

17. Як часто батьки мали контакт із профшкідливостями?

Мати Батько

- а) завжди
 б) часто
 в) деколи
 г) рідко
 д) ніколи

1	1
2	2
3	3
4	4
5	5

18. Як батьки добираються до роботи/ навчання?

Мати Батько

- а) пішки
 б) велосипедом, мотоциклом
 в) автомобілем
 г) працюю вдома

1	1
2	2
3	3
4	4

19. Скільки часу Ваша дитина добирається до навчального закладу?

20. Як Ваша дитина зазвичай добирається до навчального закладу?

- а) пішки
 б) велосипедом
 в) автомобілем
 г) знаходиться на домашньому навчанні за станом здоров'я

1
2
3
4

21. До якої групи населення відноситься сім'я дитини?

- а) дуже бідна
 б) бідна
 в) нижче середнього рівня
 г) середній рівень
 д) заможна
 е) дуже заможна

1
2
3
4
5
6

22. Оцініть співвідношення рівня життя сім'ї дитини з прожитковим мінімумом

- а) нижчий ніж більше в 2 рази
 б) нижчий в 1,5-2 рази
 в) рівні
 г) вищий в 1,5-2 рази

1
2
3
4

23. Чи достатньо батьки дитини заробляють, щоб мати можливість повноцінно харчуватись?

- а) достатньо
 б) недостатньо

24. Яка частина сімейного бюджету витрачається на продукти?

- | | |
|-----------------------------|---|
| а) 100% від заробітку | 1 |
| б) більше 50% від заробітку | 2 |
| в) 50% від заробітку | 3 |
| г) менше 50% від заробітку | 4 |
| д) інше (опишіть) | 5 |

25. Чи отримують батьки Ви будь-які дотації чи матеріальну допомогу?

- | | | | |
|--------|---|-------|---|
| а) так | 1 | б) ні | 2 |
|--------|---|-------|---|

Якщо Так, від кого саме

- | | |
|------------------------|---|
| а) держави | 1 |
| б) органів допомоги | 2 |
| в) родичів за кордоном | 3 |
| г) інших спонсорів | 4 |

опишіть _____

26. Чи отримуєте Ви дотації на оплату комунальних послуг

- | | | | |
|--------|---|-------|---|
| а) так | 1 | б) ні | 2 |
|--------|---|-------|---|

27. Чи палять батьки дитини:

Так Ні

- | | | |
|---------------|---|---|
| а) мати | 1 | 1 |
| б) батько | 2 | 2 |
| в) інші члени | 3 | 3 |

21. Чи зловживають батьки дитини алкоголем:

Так Ні

- | | | |
|-----------|---|---|
| а) мати | 1 | 1 |
| б) батько | 2 | 2 |

ЧАСТИНА Г. ШКІДЛИВІ ЗВИЧКИ

1. Чи має Ваша дитина шкідливі звички:

- | | |
|----------------------------------|---|
| а) не має | 1 |
| б) палить | 2 |
| в) вживає алкоголь | 3 |
| г) зловживає компютерними іграми | 4 |
| д) інше | 5 |

Якщо інші так, вкажіть які? _____

2. Скільки часу дитина приділяє грі на комп'ютері та/або

інших гаджетах на добу:

- | | |
|-------------------|---|
| а) до 1 години | 1 |
| б) до 2 годин | 2 |
| в) більше 2 годин | 3 |

ТЮТЮНОПАЛІННЯ

3. Чи палить Ваша дитина ?

- | | | | |
|--------|---|-------|---|
| а) так | 1 | б) ні | 2 |
|--------|---|-------|---|

Якщо ні перейдіть до питання 19.

4. В якому віці Ваша дитина почала курити? _____ років

5. Скільки часу всього загалом Ваша дитина палить? _____ років
_____ місяців

6. Чи постійно курить Ваша дитина на протязі минулого року:

- | | |
|------------------|---|
| а) ні | 1 |
| б) так, сигарети | 2 |
| в) так, сигари | 3 |

- г) так, люльку

4

 д) так, інші, опишіть

5

Якщо інше опишіть _____

7. З чим Ви пов'язуєте початок куріння Вашої дитини:

- а) сросова ситуація

1

 б) компанія знайомих, які курили

2

 в) престиж

3

 г) інше (вказіть) _____

8. Який спосіб паління використовує Ваша дитина?

- а) поління цигарки

1

 б) поління сигари

2

 в) поління люльки

3

 г) нюхання тютюну

4

 д) електронні

5

 цигарки

інше (вказіть) _____

9. Якого виробництва переважно використовує тютюн Ваша дитина?

- а) вітчизняного

1

 б) імпортного

2

 в) вирощуємо тютюн самі

3

інше (вказіть) _____

10. Назвіть марку цигарок, яка Ваша дитина, як правило, курить: назва (марка) _____

11. Назвіть тип цигарок, які Ваша дитина, як правило, курить

- а) з фільтром

1

 б) без фільтру

2

 в) без фільтру/ самокрутка

3

 г) електронні

4

12. Скільки цигарок щоденно курить дитина: _____

- а) 30 та більше

1

 б) 25-29

2

 в) 10-25

3

 г) менше 10

4

13. Як Ви вважаєте Ваша дитина психологічно залежна від тютюновживання?

- а) так

1

 б) ні

2

14. Чи погіршився стан здоров'я Вашої дитини в останній час в залежності від кількості викурених цигарок?

- а) так

1

 б) ні

2

Якщо так, то вкажіть як? _____

15. Чи стала Ваша дитина за час вживання тютюну більш подразливою, нервовою та вразливою?

- а) так

1

 б) ні

2

16. Чи кидала курити Ваша дитина ?

- а) так

1

 б) ні

2

17. Скільки часу Ваша дитина не курить:

- а) 6 місяців

1

 б) 1 рік

2

інше (вказіть) _____

18. Чи впливає реклама вживання тютюну на вибір цигарок дитиною ?

- а) так

1

 б) ні

2

Якщо так, то опишіть як? _____

19. Чи палить в родині члени сім'ї, які мешкають разом з Вашою дитиною

- | | |
|----------------|---|
| а) мати | 1 |
| б) батько | 2 |
| в) брат/сестра | 3 |
| г) дідусь | 4 |
| д) бабуся | 5 |

20. Відзначте, Ви рахуєте Ваша дитина знаходиться під впливом цигаркового диму (пасивним курцем)?

- а) так 1 б) ні 2

21. Якщо так, то вкажіть місця пасивного куріння:

- | | |
|---------------------|---|
| а) громадські місця | 1 |
| б) квартира | 2 |

інше (вкажіть) _____

22. Як часто Ваша дитина знаходиться під впливом тютюнового диму:

- | | |
|---------------------|---|
| а) 1 раз в день | 1 |
| б) 1 раз на тиждень | 2 |
| в) постійно | 3 |

інше (вкажіть) _____

23. Як Ви охарактеризуєте стан Вашої дитини під впливом тютюнового диму:

- | | |
|------------------|---|
| а) подобається | 1 |
| б) не переносить | 2 |
| в) звик | 3 |

інше (вкажіть) _____

24. Як Ви вважаєте чи погіршився стан Вашої дитини під впливом тютюнового диму

- а) так 1 б) ні 2

Якщо так, то опишіть як _____

ВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ

25. Чи пробувала вживати алкоголь Ваша дитина?

- а) так 1 б) ні 2

Якщо ні, перейдіть до запитання 37

26. В якому віці вперше спробувала алкоголь Ваша дитина _____ років.

27. Що на Вашу думку відчула Ваша дитина при першій спробі алкоголю _____

28. Чи вживала Ваша дитина алкогольні напої з метою:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| а) підтримати компанію | 1 |
| б) для поліпшення настрою | 2 |
| в) для зняття емоційного напруження | 3 |
| г) для психологічного заспокоєння | 4 |
| д) не знаю | 5 |

29. Який алкогольний напій вживала Ваша дитина? (виберіть одне)

- | | |
|---------------------------------|---|
| а) вино | 1 |
| б) пиво | 2 |
| в) шапманське | 3 |
| г) міцні напої (горілка та ін.) | 4 |
| д) інше | 5 |

інше (вкажіть) _____

30. Як часто після першої проби дитина вживає алкогольні напої?

- | | |
|------------------------------|---|
| а) ніколи | 1 |
| б) менше ніж раз на тиждень | 2 |
| в) більше ніж раз на тиждень | 3 |

31. Чи вживає Ваша дитина алкогольні напої:

- | | |
|---------------|---|
| а) на одинці | 1 |
| б) в компанії | 2 |

32. Чи визиває у дитини дратівливість неможливість прийняти

алкогольні напої ?

а) так 1 б) ні 2

33. Чи потрапляла дитина в неприємні ситуації в стані алкогольного сп'яніння?

а) так 1 б) ні 2

34. Якщо так вкажіть

а) в небезпечні ситуації	1
б) в міліцію	2
в) в лікарню загального профілю	3
г) в наркологічну лікарню	4

35. Чи виникали у дитини в зв'язку з вживанням алкоголю конфлікти або неприємності?

а) в сім'ї	1
б) навчальному закладі	2

36. Чи травмувалася дитина в стані алкогольного сп'яніння?

а) так 1 б) ні 2

Якщо _____ так, _____ то _____ які
травми _____

37. Чи зловживають члени Вашої родини алкогольними напоями?

а) так 1 б) ні 2

38. Якщо так вкажіть:

а) мати	1
б) батько	2
в) брат/сестра	3
г) дідусь	4
д) бабуся	5

39. Чи лікувалися члени Вашої родини від алкогольної залежності?

а) так 1 б) ні 2

40. Чи вживала мати алкогольні напої під час вагітності?

а) так 1 б) ні 2

41. Чи вживала мати алкогольні напої під час годування Вашої дитини груддю

а) так 1 б) ні 2

42. Чи зловживав батько алкогольними напоями до народження дитини?

а) так 1 б) ні 2

43. Чи вживала коли—небудь Ваша дитина наркотичні речовини ?

а) так 1 б) ні 2

ЛІКАРСЬКЕ ІНТЕРВ'Ю"

(заповнюється медичним персоналом у формі інтерв'ю)

ЧАСТИНА А: ЗАХВОРЮВАНІСТЬ (до захворювання на коронавірусну інфекцію)

1. Чи перенесла дитина інфекційні захворювання:

а) вітряна віспа	1
б) краснуха	2
в) епідпаротит	3
г) кір	4
д) краснуха	5
е) інфекційний мононуклеоз	6
є) інші	7

2. Чи хворіла дитина на пневмонію в перші три роки життя ?

а) так б) ні

3. Як часто дитина хворіє гострими респіраторними захворюваннями протягом року:

а) до 4 разів	1
б) 4-6 разів	2
в) 7-8 разів	3
г) більше 8 разів	4

4. Якими захворюваннями дихальної системи дитина переважно хворіє

- риніт	1
- тонзиліт	2
- ларингіт	3
- бронхіт	4
- пневмонія	5

5. Чи хворіє Ваша дитина останні 2 роки гострими бронхітами 2-3 рази на рік ?

а) так б) ні

7. Чи має дитина будь які хронічні захворювання:

а) не має	1
б) органів дихання	2
в) органів травлення	3
г) органів сечостатевої системи	4
д) ендокринні захворювання	5
е) серцево-судинні захворювання	6
є) органу зору	7
ж) нервової системи	8
з) захворювання шкіри	9
і) кісткової системи	10
к) стоматологічні проблеми	11

Якщо з будь якого питання так, вкажіть які конкретно захворювання має дитина ? _____

7. Чи має дитина алергію

так ні

Якщо так, то на що?

	так	ні	не знаю
домашні тварини	1	7	13
пиллок	2	8	14
хатній пил	3	9	15
укуси комах	4	10	16
медикаменти	5	11	17
пліччява	6	12	18
інше / опишіть /	_____		

8. Чи спостерігається дитина з приводу встановленого алергічного захворювання

а) так б) ні

Якщо так, вкажіть _____

9. Чи має дитина вроджену ваду розвитку ?

а) так 1 б) ні 2

Якщо так, вкажіть яку
? _____

10. Чи має дитина спадкові захворювання

а) так 1 б) ні 2

Якщо так, вкажіть
які _____

8. Якщо має спадковість, то з боку

- мати	1
- батька	2
- сестри/брати	3
- найближчі родичі	4

9. Чи страждає дитина на хронічні захворювання ЛОР-органів?

- хронічний тонзиліт	1
- риносинусит	2

10. Чи виявлено у дитини вроджені вади серця

	так	ні
відкритий аортальний проток	1	2
дефект міжшлункової перетинки	1	2
стеноз легеневої артерії	1	2
тріада Фало	1	2
коарктація аорти	1	2
інші	1	2
інші, опишіть _____		

14. Чи були у дитини, в зв'язку з виявленнями вадами операції

так 1 ні 2

Якщо так, вкажіть дату _____ / _____ / _____
число місяць рік

15. Чи були хірургічні втручання ?

так 1 ні 2

Якщо так, вкажіть з приводу чого _____

дату _____ / _____ / _____
число місяць рік

16. Чи з дитиною сталися наступні випадки?

(Дайте відповідь на кожен пункт, а якщо це трапилось, вкажіть в якому віці)

	Так, і мене госпіталізували	Так, і я була у лікаря, але не госпіталізували	Так, і лікувалася самостійно	Якщо так, вік в якому це сталося, (років)	Ніколи не трапилось
опіки	1	18	35	52	69
мала рвану рану	2	19	36	53	70
отруєння ліками	3	20	37	54	71
Переломи рук	4	21	38	55	72
Переломи ніг	5	22	39	56	73
утоплення	6	23	40	57	74
потрапила в автомобільну аварію	7	24	41	58	75
була згвалтовані	8	25	42	59	76
мала травму під час спортивної гри	9	26	43	60	77
була травмована, їдучи велосипедом	10	27	44	61	78
Була побита	11	28	45	62	79
батьки били дитину	12	29	46	63	80
били інші	13	30	47	64	81
голова була травмована	14	31	48	65	82
мала різані рани	15	32	49	66	83
Падала з висоти	16	33	50	67	84

Щось інше сталося, /відзначте і опишіть/	17	34	51	68	85
--	----	----	----	----	----

17. Чи дитина постійно приймає медикаменти в зв'язку з якоюсь хворобою?

так 1 ні 2

Якщо Ні переходьте до питання .

Якщо так, вкажіть яка хвороба і яке одержує лікування:

17.1 Хвороба _____

17.2. Лікування і ліки _____

18. Чи відчуває дитина підвищену втомлюваність ?

так 1 ні 2

Якщо ні, переходьте до питання 42

Якщо так:

В який час доби дитина починає відчувати втому?

важко прокидатись у ранці	1
у першій половині дня	2
після обіду	3
після 19 годин	4
перед нічним сном	5
важко засинати у вечері	6

19. Як давно дитина відчуває підвищену втому?

1 рік	1
2 роки	2
3 роки	3
Більше 3 років	4
інше	5

Якщо інше

опишіть _____

20. Як оцінює дитина слух на кожне вухо?

	так	ні
завжди добре	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5

рідко має проблеми /інфекції, сірчані пробки/
деякі звуки не може чути
не чує взагалі

2	6
3	7
4	8

21. Як дитина оцінює зір без окулярів

завжди добрий	1
добре не бачу далеко	2
добре не бачу близько	3
носить окуляри	4

22. Чи дитина розрізняє кольори?

так 1 ні 2

23. Чи страждає дитина енурезом?

так 1 ні 2

ЧАСТИНА Б. СИМПТОМИ, ОЗНАКИ ТА СТАНИ, ЩО ВІДБУВАЛИСЬ ПРИ КОРОНАВІРУСНОМУ ІНФІКУВАННІ

1. Чи мала Ваша дитина контакт з хворими коронавірусною хворобою:

в сім'ї	1
в навчальному закладі	2
інше	3
невідомо	4

Якщо інше, опишіть _____

2. Чи перебували члени сім'ї за кордоном останній місяць перед випадком коронавірусної хвороби будь якого члена родини:

так 1 ні 2

3. Чи перебувала Ваша дитина за кордоном останній місяць

перед випадком коронавірусної хвороби
так 1 ні 2

4. Чи хворів будь хто з членів родини, які мешкають разом, перед випадком коронавірусної хвороби у дитини:
так 1 ні 2

Якщо так, вкажіть хто _____

5. Чи захворів чи інфікувався будь хто з членів сім'ї від Вашої дитини?
так 1 ні 2

Якщо так, вкажіть хто _____

6. Чи були наявні члени сім'ї, які не захворіли чи не інфікувались коронавірусною інфекцією в родині, де мешкала інфікована чи хвора Ваша дитина:
так 1 ні 2

Якщо так, опишіть _____

7. Чи приймала Ваша дитина профілактичні лікарські засоби перед коронавірусним інфікуванням:

Вітамін Д	<input type="checkbox"/> 1
Препарат цинку	<input type="checkbox"/> 2
Вітамін С	<input type="checkbox"/> 3
Полівітаміни	<input type="checkbox"/> 4
інше	<input type="checkbox"/> 5

Якщо інше, опишіть _____

8. Чи використовувала Ваша дитина індивідуальні засоби захисту:

носіння маски	<input type="checkbox"/> 1
дезінфікуючі засоби	<input type="checkbox"/> 2
дотримання дистанції	<input type="checkbox"/> 4
інше	<input type="checkbox"/> 5

9. Часто Ваша дитина відвідувала масові заходи перед випадком Коронавірусного інфікування?

так 1 ні 2

10. Чи батьки працювали протягом останнього часу дистанційно чи на своєму звичайному робочому місці?

так 1 ні 2

11. Чи були у батьків або членів родини поїздки в середині країни протягом останнього часу?

так 1 ні 2

12. Через скільки днів від контакту з інфікованим коронавірусом спостерігався початок хвороби у Вашої дитини _____

15. Чи робили тести дитині на коронавірус ?

	так	ні
- ПЛР	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 3
- ІФА	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 4

16. Чи було захворювання на коронавірус діагностовано у дитини вперше?

так 1 ні 2

17. Чи діагноз інфікування був встановлений дитині на підставі тестів?

так 1 ні 2

18. Чи діагноз був встановлений дитині на підставі клінічних симптомів?

так 1 ні 2

19. Чи протікала коронавірусна інфекція у дитини безсимптомно?

так 1 ні 2

20. Чи була дитина на самоізоляції до захворювання з приводу контакту з коронавірусними хворими?

так 1 ні 2

21. Чи з'явилися симптоми захворювання у дитини під час самоізоляції?

так 1 ні 2

22. Чи пішли на самоізоляцію члени Вашої родини після встановлення захворювання у дитини ?

так 1 ні 2

23. Чи дотримувались члени родини та дитина вимог карантину?

так 1 ні 2

24. Чи потребувала дитина невідкладної допомоги з приводу коронавірусної інфекції ?

так 1 ні 2

25. Коли оглянута дитина лікарем при ознаках коронавірусної інфекції ?

- відразу, при перших ознаках захворювання 1
- на 1 добу 2
- на 2 добу 3
- на 3 добу 4
- на 4 добу 5
- на 5 добу 6
- через тиждень 7

26. Чи отримували дитина консультацію від лікаря щодо подальшого лікування по телефону?

так 1 ні 2

27. Чи лікувались члени родини в разі захворювання самостійно вдома?

так 1 ні 2

28. Чи лікувались члени родини вразі захворювання вдома за рекомендаціями лікаря?

так 1 ні 2

29. Як розпочалося захворювання на коронавірус?

- з підйому температури 1
- з кашлю 2
- з болу в горлі 3
- з головокружіння 4
- з нежиті 5
- втрати нюху 6
- втрати смаку 7

39. Які симптоми спостерігались у дитини під час коронавірусної хвороби

- тривала лихоманка 1
- кашель 2
- біль у горлі 3
- нежить 4
- біль в суглобах 5
- біль у м'язах 6
- пронос 7
- біль у животі 8
- висипка 9
- слабкість 10

31. Якій перебіг мала у дитини коронавірусне захворювання

- в легкій формі 1
- середньої тяжкості 2
- тяжка форма 3

32. На яку добу дитина відчула погіршення після появи перших ознак коронавірусної хвороби:

- на 1 добу 1
- на 2 добу 2
- на 3 добу 3
- на 4 добу 4
- на 5 добу 5
- через тиждень 6

33. Чи потребувала дитина стаціонарного лікування з приводу коронавірусної хвороби

так ні

Якщо ні, перейдіть до запитання 38

34. Ким скерована дитина на стаціонарне лікування з приводу коронавірусної хвороби

- сімейним лікарем
- терапевтом поліклініки
- акушером-гінекологом
- лікарем швидкої допомоги

35. Скільки днів знаходились дитина на стаціонарному лікуванні

- 1 добу
- 2 доби
- 3 доби
- 4 доби
- 5 днів
- 6 днів
- тиждень
- більше тижня

36. Чи знаходилась на лікуванні в реанімаційному відділенні

так ні

37. Скільки днів знаходилась в реанімаційному відділенні

- 1 добу
- 2 доби
- 3 доби
- 4 доби
- 5 днів

38. Чи використовували під час захворювання респіраторну підтримку (апарат ІВЛ)

так ні

38 А. Якщо так, скільки днів знаходилась на ІВЛ

- 1 добу
- 2 доби
- 3 доби
- 4 доби
- 5 днів

39. Тривалість кашлю:

- декілька днів
- тижні
- більше тижня

40. Мокротиння

є немає

- слизове
- рідке
- гнійне
- з прожилками крові
- іржаве
- кровохаркання

41. Кількість мокротиння:

- велика
- мала

42. Легенева кровотеча

є немає

43. Задишка

є немає

- інспіраторна
- після незначного навантаження
- при звичайному навантаженні
- у спокої
- експіраторна
- змішана

44. Приступи задухи

є немає

- вночі
- протягом дня
- різний час

1
2
3

45. Чи захворів на коронавірусну інфекцію повторно хтось з членів родини?

- дитина
- сестри/брати
- мати
- батько

так
1
2
3
4

ні
5
6
7
8

46. Через який проміжок часу після дитини захворіли інші члени родини?

- через добу
- протягом тижня
- через тиждень
- більше як через тиждень
- протягом місяця

1
2
3
4
5

47. Через який проміжок часу Ваша дитина захворіла після одного із членів родини?

- через добу
- протягом тижня
- через тиждень
- більше як через тиждень
- протягом місяця

1
2
3
4
5

48. Хто з Вашої родини хворів на коронавірус у важкій формі?

- мати
- батько
- дитина
- брат/сестра
- бабуся
- діддусь

1
2
3
4
6
7

49. Чи були випадки смертності від коронавірусу у родини дитини?

так ні

50. Чи були у Вашої дитини випадки втрати волосся підчас та після захворювання на коронавірус?

так ні

51. Чи були у членів родини випадки втрати волосся підчас та після захворювання на коронавірус?

так ні

52. Чи були у дитини випадки неврологічних порушень підчас та після захворювання на коронавірус?

так ні

53. Чи були у членів родини випадки неврологічних порушень підчас та після захворювання на коронавірус?

так ні

54. Чи були у дитини випадки порушень з боку серцево–судинної системи підчас та після захворювання на коронавірус?

так ні

55. Чи були у членів родини випадки порушень з боку серцево – судинної системи підчас та після захворювання на коронавірус?

так ні

56. Чи були у дитини випадки появи цукрового діабету чи загострення цього захворювання підчас та після захворювання на коронавірус?

так ні

57. Чи були у членів родини випадки появи цукрового діабету чи загострення цього захворювання підчас та після захворювання на коронавірус?

так 1 ні 2

58. Чи спостерігалась у дитини виражена слабкість після захворювання на коронавірус?

так 1 ні 2

59. Чи спостерігались у дитини зниження фізичної активності після захворювання на коронавірус?

так 1 ні 2

60. Як довго зберігалась втрата нюху після захворювання на коронавірус?

- | | |
|---------------------------|---|
| - не спостерігалось | 1 |
| - протягом декілька днів | 2 |
| - протягом тиждня | 3 |
| - більше як через тиждень | 4 |
| - протягом місяця | 5 |

61. Чи спостерігались у дитини зміни у смаку після захворювання на коронавірус?

так 1 ні 2

ЧАСТИНА В. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОСОМАТИЧНОГО ТА ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО КОРОНАВІРУСНОГО ІНФІКУВАННЯ

І. Інформація за анкетую HADS (госпітальна шкала тривоги і депресії) – для дітей та підлітків *Частина 1 (оцінка рівня тривоги)*

Оберіть ту відповідь, яка відповідає твоєму стану

1. Я відчуваю напруженість, мені не по собі:

- | | |
|----------------|---|
| - увесь час | 3 |
| - часто | 2 |
| - час від часу | 1 |

- зовсім не відчуваю 0

2. Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися:

- | | |
|--|---|
| - звичайно, це так, і страх дуже сильний | 3 |
| - це так, але страх не дуже сильний | 2 |
| - іноді, але це мене не турбує | 1 |
| - зовсім не відчуваю | 0 |

3. Неспокійні думки крутяться у мене в голові:

- | | |
|--------------------------------|---|
| - постійно | 3 |
| - більшу частину часу | 2 |
| - час від часу, і не так часто | 1 |
| - тільки іноді | 0 |

4. Я легко можу сісти і розслабитися:

- | | |
|----------------------|---|
| - звичайно, це так | 0 |
| - напевно, це так | 1 |
| - лише зрідка це так | 2 |
| - зовсім не можу | 3 |

5. Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння:

- | | |
|----------------------|---|
| - зовсім не відчуваю | 0 |
| - іноді | 1 |
| - часто | 2 |
| - дуже часто | 3 |

6. Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно потрібно рухатися:

- звичайно, це так	3
- напевно, це так	2
- лише іноді це так	1
- зовсім не відчуваю	0

7. У мене буває раптове відчуття паніки:

- дуже часто	3
- досить часто	2
- не дуже часто	1
- зовсім не буває	0

Кількість балів _____

Результат:

-0-9 балів для норального стану тривога	1
-8-10 балів -субклінічно виражена тривога	2
-11 балів та більше -клінічно виражена тривога	3

Частина 2 (оцінка рівня депресії)

1. Те, що приносило мені велике задоволення, і зараз викликає таке ж:

-звичайно ж, це так	0
- напевно, це так	1
- це так, але значно менше	2
-це зовсім не так	3

2. Я здатний розсміятися і побачити смішне в тій чи іншій події:

-звичайно, це так	0
- напевно, це так	1

- лише трохи це так	2
- зовсім не здатний	3

3. Я відчуваю бадьорість:

- зовсім не відчуваю	3
- дуже рідко	2
- іноді	1
- практично увесь час	0

4. Мені здається, що я почав усе робити дуже повільно:

- практично увесь час	3
- часто	2
- іноді	1
- зовсім ні	0

5. Я не стежу за своєю зовнішністю

-звичайно, це так:	3
-я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно	2
-можливо, я став менше приділяти цьому уваги	1
я стежу за собою так само, як і раніше	0

6. Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені відчуття задоволення:

- так само, як і зазвичай	0
- так, але не настільки, як раніше	1
- значно менше, ніж зазвичай	2

-зовсім так не вважаю

3

7. Я можу отримати задоволення від хорошої книги, радіо- або телепрограми:

- часто
- іноді
- рідко
- дуже рідко

0
1
2
3

Кількість

балів _____

Результат:

- 0-9 балів для норального стану
- 8-10 балів -субклінічно виражена депресія
- 11 балів та більше -клінічно виражена депресія

1
2
3

II Інформація за шкалою депресії Бека (для підлітків)

Оберіть одне ствердження, яке відповідає твоєму стану протягом останнього тижня, в т.ч. сьогодні

1.

- Мені не сумно
- Мені сумно
- Мені весь час сумно, і я нічого не можу з собою вдіяти

0
1
2

- Мені так погано і сумно, що я не в змозі більше терпіти

3

2.

- Майбутнє не лякає мене
- Я боюся майбутнього

0
1

-Нічого хорошого в майбутньому мене не чекає

2

Моє майбутнє безпросвітне

3

3.

- я не відчуваю себе невдахою
- у моєму житті невдач і провалів було більше, ніж у будь-кого іншого
- коли я оглядаюся на своє життя, я бачу в ньому багато невдач
- я відчуваю, що я – цілковитий невдаха

0
1
2
3

4.

- я цілком задоволений своїм життям
- я не так задоволений життям, як раніше
- я не можу отримувати задоволення від життя
- мене не задовольняє абсолютно все

0
1
2
3

5.

- я не відчуваю себе винуватим
- Може, я і образив когось, сам того не бажаючи, але мені про це нічого не відомо

0
1

-більшість часу я відчуваю себе
винуватим

2
3

-я постійно відчуваю провину

6.

-я задоволений собою
-іноді я відчуваю себе нестерпним
-я постійно відчуваю власну
неповноцінність

0
1
2
3

-я абсолютно нікчемна людина

7.

-я не відчуваю, що заслужив покарання
-я зробив щось варте осуду, і готовий до
покарання

0
1
2
3

-я знаю, що заслуговую на суворе
покарання

-я відчуваю себе вже покараним життям

8.

-я знаю, що я не гірший за інших
-іноді я роблю помилки, за які потім себе
критикую

0
1
2
3

-я увесь час звинувачую себе у своїх
прорахунках

-я відчуваю себе винуватим у всіх бідах

9.

-я ніколи не розчаровувався в собі
-я часто відчуваю розчарування в собі

0
1
2
3

-я не люблю себе

-я себе ненавиджу

10.

-я ніколи не думав про самогубство
-іноді мені спадає на думку самогубство,
але я не буду цього робити

0
1

-я хотів би накласти на себе руки
-я вб'ю себе, як тільки трапиться нагода

2
3

11.

-я ніколи не плачу
-іноді мені мені хочеться плакати
-я плачу майже постійно
- Раніше я плакав, а тепер не можу, навіть
якщо дуже хочеться

0
1
2
3

12 .

-я спокійний
- Мене легко роздратувати
-я постійно відчуваю роздратування
- Мені все байдуже, навіть те, що раніше
дратувало мене

0
1
2
3

13 .

-я легко приймаю рішення
-буває, що я відкладаю прийняття рішення
на потім

0
1

- мені важко приймати рішення

2
3

-я взагалі не можу нічого вирішувати

13.

-я маю вигляд, як зазвичай
-я маю вигляд гірший, ніж зазвичай
-я почав виглядати набагато гірше, ніж
зазвичай
-я огидний

0
1
2
3

14.	
-я можу працювати так само добре, як і раніше	0
-мені доводиться робити зусилля, щоб змусити себе працювати	1
-я насилу можу виконувати звичайну роботу	2
-я взагалі не можу виконувати ніякої роботи	3

15.	
-я сплю так само добре, як раніше	0
-я почав гірше спати і прокидаюся втомленим	1
-я рано прокидаюся і відчуваю, що не виспався	2
-я прокидаюся кілька разів за ніч і більше не можу заснути	3

16.	
-я втомлююся не більше, ніж зазвичай	0
-Тепер я втомлююся більше, ніж завжди	1
-Майже все викликає в мене втому	2
-я взагалі нічого не можу робити через втому	3

17.	
- У мене хороший апетит	0
- Мій апетит гірший, ніж раніше	1
-Мій апетит набагато гірший, ніж раніше	2
-У мене взагалі немає апетиту	3

18.	
- Мені легко спілкуватися з людьми	0
- Мені доводиться змушувати себе спілкуватися з людьми	1
- Мені дуже важко спілкуватися з людьми	2

- Я абсолютно не спілкуюся з людьми	3
19.	

- Я відчуваю себе цілком здоровим	0
- Мене турбують проблеми, пов'язані з моїм здоров'ям (запор, пронос, біль і т.п.)	1
-я постійно думаю про проблеми, пов'язані з моїм здоров'ям	2
-я вважаю, що моє здоров'я безнадійно підірване	3

20.	
-я не відчуваю, що заслужив покарання	0
-я зробив щось варте осуду, і готовий до покарання	1
-я знаю, що заслуговую на суворе покарання	2
-я відчуваю себе вже покараним життям	3

21.	
- Мій сексуальний потяг зберігся на колишньому рівні	0
- Мій сексуальний потяг знизився	1
- Зараз я міг би спокійно обходитися без сексу	2
- Сексуальний потяг мене абсолютно не цікавить	3

Кількість

Балів _____

Результат:

-0-9 балів для норального стану	1
---------------------------------	---

-10-18 балів -від легкої до помірної депресії	2
-19-29 балів -середньотяжка депресія	3
-30-63 бали-тяжка депресія	4

III Інформація за шкалою М. Ковач (для дітей та підлітків)

Прочитайте уважно кожну групу наведених нижче тверджень і виберіть ту, яка більше відповідає тобі, в залежності від того, як ти себе відчуваєш останнім часом. Над питаннями довго не замислюйтесь, оскільки правильних чи неправильних відповідей немає.

1.

- У мене рідко буває сумний настрій	0
- У мене часто буває сумний настрій	1
- У мене весь час сумний настрій	2

2.

- У мене ніколи нічого не вийде.	2
- Я не впевнений, що у мене все вийде.	1
- У мене все вийде.	0

3.

- В основному я все роблю правильно	0
- Я багато роблю не так	1
- Я все роблю неправильно	2

4.

- Багато для мене є забавним.	0
-------------------------------	---

- Деякі речі мене бавлять	1
- Ніщо мене не забавляє	2

5.

- Я весь час себе погано почуваю	2
- Я часто себе погано почуваю	1
- Я рідко себе погано почуваю	0

6.

Я думаю про неприємності, що відбуваються зі мною час від часу	0
Я турбуюся, що зі мною можуть відбутися неприємності	1
Я впевнений, що зі мною станеться щось жахливе	2

7.

- Я себе ненавиджу	2
- Я собі не подобаюся	1
- Я задоволений собою	0

8.

- Усе погане відбувається з моєї вини	2
- Багато поганих речей відбуваються через мене	1
- У всьому поганому, що відбувається зі мною, немає моєї провини	0

9.

- Я не думаю про самогубство	0
- Я думаю про самогубство, але ніколи його не зроблю	1
- Я хочу покінчити з собою	2

10.

- Бажання заплакати я відчуваю кожен день	2
---	---

- Бажання плакати з'являється у мене досить часто

1

- Бажання заплакати я відчуваю рідко

0

- 11.

- Мене весь час щось турбує

2

- Мене часто щось турбує

1

- Мене рідко щось турбує

0

- 12.

- Я люблю перебувати серед людей

0

- Я не люблю часто бувати з людьми

1

- Я взагалі не хочу бути з людьми

2

- 13.

- Я не можу змінити свою думку про що-небудь

2

- Мені складно змінити свою думку, про що небудь

1

- Я легко змінюю свою думку

0

- 14.

- Я виглядаю добре

0

- У моїй зовнішності є недоліки

1

- Я виглядаю потворно

2

- 15.

- Я повинен постійно змушувати себе робити домашнє завдання

2

- Я часто повинен змушувати себе робити домашнє завдання

1

- У мене немає проблем з підготовкою домашнього завдання

0

- 16.

- Я погано сплю щоночі.

2

- Я часто погано сплю

1

- У мене нормальний сон

0

- 17.

- Я рідко відчуваю себе втомленим

0

- Я часто відчуваю себе втомленим

1

- Я весь час відчуваю себе втомленим

2

- 18.

- У мене часто немає апетиту

2

- Іноді у мене немає апетиту

1

- Я завжди їм із задоволенням

0

- 19.

- Мене не турбують ні біль, ні нездужання

0

- Мене часто турбують біль або нездужання

1

- Я весь час відчуваю біль або нездужання

2

- 20.

- Я не відчуваю себе самотнім

0

- Я часто відчуваю себе самотнім

1

- Я весь час відчуваю себе самотнім

2

- 21.

- У школі ніщо не приносить мені радості

2

- В школі мені буває приємно тільки час від часу

1

- Мені часто радісно в школі

0

- 22.

- У мене багато друзів

0

- У мене є друзі, але я б хотів, щоб їх було більше

1

- У мене зовсім немає друзів

2

- 23.

- З навчанням у мене все добре

0

- Моя успішність погіршилася в порівнянні з минулим	1
-Я погано встигаю з предметів, які раніше мені давалися легко.	2

24.

- Я ніколи не стану такою ж благополучною людиною як інші	2
- Я можу стати такою ж благополучною людиною, як інші	1
- Я такий же благополучний, як і інші люди	0

25.

- Мене ніхто не любить	2
- Я не впевнений, що мене хоч хто-небудь любить	1
- Я впевнений, що мене хтось любить	0

26.

- Я часто роблю те, що мені говорять	0
- В більшості випадків я не роблю того, що мені говорять	1
- Я ніколи не роблю те, що мені говорять	2

27.

- Я добре лажу з людьми	0
- Я часто сварюся	1
- Я постійно вплутуються в сварки	2

Кількість балів _____

Результат:

- 0-10 балів -без депресії	1
----------------------------	---

- 11-16 балів-легке зниження настрою	2
- 17-19 балів – субдепресія (прихована)	3
- 20 – наявна депресія	4

IV. Шкала Спілбергера-Ханіна (для дітей та підлітків)

Судження		Ніколи	Майже ніколи	Часто	Майже завжди
1	Я спокійний	1	2	3	4
2	Мені ніщо не загрожує	1	2	3	4
3	Я перебуваю в напрузі	1	2	3	4
4	Я внутрішньо скований	1	2	3	4
5	Я відчуваю себе вільно	1	2	3	4
6	Я засмучений	1	2	3	4
7	Мене хвилюють можливі невдачі	1	2	3	4
8	Я відчуваю душевний спокій	1	2	3	4
9	Я стривожений	1	2	3	4
10	Я відчуваю почуття внутрішнього задоволення	1	2	3	4
11	Я впевнений в собі	1	2	3	4
12	Я нервуюсь	1	2	3	4
13	Я не знаходжу собі місця	1	2	3	4
14	Я напружений	1	2	3	4
15	Я не відчуваю скутості, напруги	1	2	3	4
16	Я задоволений	1	2	3	4
17	Я стурбований	1	2	3	4
18	Я дуже збуджений і мені не по собі	1	2	3	4
19	Мені радісно	1	2	3	4
20	Мені приємно	1	2	3	4
21	У мене буває піднесений настрій	1	2	3	4
22	Я буваю дратівливим	1	2	3	4
23	Я легко впадаю в розпач	1	2	3	4

24	Я хотів би бути таким же щасливим, як і інші	1	2	3	4
25	Я сильно переживаю неприємності і довго не можу про них забути	1	2	3	4
26	Я відчуваю прилив сил і бажання працювати	1	2	3	4
27	Я спокійний, холоднокровний і зібраний	1	2	3	4
28	Мене турбують можливі труднощі	1	2	3	4
29	Я дуже переживаю через дрібниці	1	2	3	4
30	Я буваю цілком щасливий	1	2	3	4
31	Я все приймаю близько до серця	1	2	3	4
32	Мені не вистачає впевненості в собі	1	2	3	4
33	Я відчуваю себе беззахисним	1	2	3	4
34	Я намагаюся уникати критичних ситуацій і труднощів	1	2	3	4
35	У мене буває хандра	1	2	3	4
36	Я буваю задоволений	1	2	3	4
37	Всякі дрібниці відволікають і хвилюють мене	1	2	3	4
38	Буває, що я відчуваю себе невдахою	1	2	3	4
39	Я врівноважена людина	1	2	3	4
40	Мене охоплює неспокій, коли я думаю про свої справи і турботи	1	2	3	4

Кількість балів _____

Результат:

- до 30 балів - нормальний стан

1

- 30-45 балів-помірна тривожність

2

- 46 балів і вище – висока тривожність

3

ЧАСТИНА Г: СКАРГИ ХВОРОГО (на час огляду)

1. Чи є у тебе скарги?

так 1 ні 2

Якщо так, які /опишіть/

2. Загальна слабкість є?

так 1 ні 2

3. Підвищення температури є?

так 1 ні 2

4. Озноб є?

так 1 ні 2

ЧАСТИНА Д: ДАНІ ОБ'ЄКТИВНОГО СТАТУСУ

1. Конституційний тип:

нормостенія 1

астенія 2

гіперстенія 3

2. Будова тіла (статура):

правильна 1

неправильна 2

3. Загальний стан:

задовільний 1

середньої тяжкості 2

тяжкий 3

4. Колір шкіри:

нормальний	1
блідий	2
субіктеричний	3
жовтяничний	4

5. Наявність акроціанозу:

є	1
немає	2

6. Висип:

є	1
немає	2

Якщо є, якій висип:

дрібнокрапчастий	1
великокрапчастий	2
геморагічний	3
папули	4
везикули	5
пустули	6
уртикарії	7
інше (опишіть)	8

7. Вузловата еритема:

є	1
немає	2

8. Вологість шкіри:

нормальна	1
суха	2
волога	3

9. Підшкірна клітковина:

нормальна	1
ожиріння	2
виснажена	3

10. Лімфовузли:

нормальні	1
збільшені	2

Якщо збільшені, то які лімфовузли (опишіть)

11. Суглоби:

не змінені	1
почервоніли	2
припухлі (підпухлі)	3
деформовані	4

Якщо змінені, то які суглоби (опишіть)

12. М'язи:

не змінені	1
болісні	2
осередки ущільнення	3
інше (опишіть)	4

13. Нігті:

нормальні	1
у вигляді годинникового скла	2

інше

3

(опишіть)
14. Пальці:

нормальні

1
2
3

у вигляді барабаних паличок
інше
(опишіть)

15. набряки:

є

1
2

немає

Якщо є, яка локалізація:

	є	ні		
нижніх кінцівок	<table border="1"><tr><td>1</td></tr></table>	1	<table border="1"><tr><td>5</td></tr></table>	5
1				
5				
передньої черевної стінки	<table border="1"><tr><td>2</td></tr></table>	2	<table border="1"><tr><td>6</td></tr></table>	6
2				
6				
верхніх кінцівок	<table border="1"><tr><td>3</td></tr></table>	3	<table border="1"><tr><td>7</td></tr></table>	7
3				
7				
універсальна	<table border="1"><tr><td>4</td></tr></table>	4	<table border="1"><tr><td>8</td></tr></table>	8
4				
8				

ЧАСТИНА Е: ОРГАНИ ДИХАННЯ

1. Форма грудної клітини:

нормостенічна

1
2
3
4
5

емфізематозна
серцевий горб
кіфо-сколістична
рахітична

2. Характер дихання:

нормальне

1

поверхнєве

2

3. Частота дихання в 1 хв. _____

4. Участь у диханні допоміжної мускулатури:

так

1
2

ні

5. Голосове дрижання:

нормальне

1
2

підсилєне (посилєне)

6. Перкуторний звук:

ясний

1
2
3

притуплений
коробковий
локалізація (опишіть)

7. Дихання при аускультції:

везикулярне

1
2
3
4
5

жорстке
бронхіальне
ослабленє
не прослуховується

8. наявність хрипів:

немає

1
2
3
4

сухі
сухі свистячі
дрібнопухирчасті

середньопухирчасті	5
великопухирчасті	6
крепітація	7

Якщо є, їх локалізація (опишіть)

9. Шум тертя плеври:

так	1
ні	2

Якщо є, його локалізація

10. Кашель є?

так	1
ні	2

Якщо так, то який кашель:

постійний	1
приступоподібний	2

11. Мокротиння є?

так	1
ні	2

Якщо Так, то яке мокротиння?

слизове	1
гнійне	2
с прожилками крові	3
кровохаркання	4

12. Кількість мокротиння:

велика	1
мала	2

13. Легенева кровотеча є?

так	1
ні	2

14. Задишка є?

так	1
ні	2

Якщо Ні, переходьте до питання 17

14А. Якщо так, то коли у Вас буває задишка:

у спокої	1
після незначного навантаження	2
при звичайному навантаженні	3
при значному фізичному навантаженні	4

14Б. Задишка, яка?

інспіраторна	1
експіраторна	2
змішана	3

15. Приступи задухи є?

так	1
ні	2

15А Якщо Так, то коли вони відбуваються?

вночі	1
протягом дня	2
різний час	3

ЧАСТИНА Є: ОРГАНИ КРОВООБІГУ

1. Чи спостерігаються перебої у діяльності серця є?

так	1
ні	2

1А. Якщо так, то як:

постійно	1
часто	2
рідко	3

2. Чи спостерігається відчуття серцебиття ?

так	1
ні	2

2А Якщо так, яке серцебиття

постійне	1
приступоподібне	2

3. Чи спостерігається біль у ділянці серця ?

так	1
ні	2

Якщо Ні, переходьте до питання 5

3А. Якщо так, які болі за тривалістю?

постійне	1
приступоподібне	2

3Б. Які болі за силою?

сильні	1
середньої інтенсивності	2
слабкі	3

3В. Які болі за характером?

пекучі	1
ріжучі	2
колючі	3
ниючі	4

4. Опишіть біль у ділянці серця:

з іррадіацією в ліву руку	1
з іррадіацією в лопатку	2
без іррадіації	3
інші міста	4

(опишіть)

5. Біль у ділянці грудної клітки є?

так	1
ні	2

Якщо Ні, переходьте до 6

5А. Якщо так. Де ця біль:

ліворуч	1
праворуч	2

5Б. Біль у грудній клітині, пов'язана з диханням?

так	1
ні	2

6. Пульс:

ритмічний	1
аритмічний	2

7. Частота пульсу: кількість ударів в 1 хв. _____

8. Наповнення пульсу:

добре	1
задовільне	2
слабке	3

9. Артеріальний тиск:

Відповідає віковим нормам	1
Підвищений	2
Знижений	3

10. Границі відносної серцевої тупості:

нормальні	1	
зсув ліворуч	2	(на _____ см.)
зсув праворуч	3	(на _____ см.)
зсув нагору	4	(на _____ ребра)

11. Тони серця:

звучні	1
приглушені	2
глухі	3

12. Наявність шуму в серці:

є	1
ні	2

Якщо є, опишіть локалізацію _____

5. Иррадіація шуму:

у судини шії	1
спину	2
підкрильцову ділянку	3
немає	4

ЧАСТИНА 3: ОРГАНИ ТРАВЛЕННЯ

1. Який апетит?

збережений	1
підвищений	2
надмірний	3
зменшений	4

2. Чи є спрага?

так	1
ні	2

3. Чи є сухість в роті?

так	1
ні	2

4. Чи є печія?

так	1
ні	2

5. Чи є відрижка?

так	1
ні	2

6. Чи є біль у животі?

так	1
ні	2

Якщо Ні, переходьте до питання 9

6А. *Якщо Так, яка біль за тривалістю?*

постійна	1
приступоподібна	2

6Б. Які болі за силою?

сильна	1
середньої інтенсивності	2
слабкі	3

6В. Де локалізується біль:

у епігастральній ділянці	1
у правому підребер'ї	2
у лівому підребер'ї	3
в правій клубовій ділянці	4
в лівій клубовій ділянці	5
поширена	6

7. Чи є біль після прийому їжі?

так	1
ні	2

7А. *Якщо так, то коли вона з'являється:*

через 5-25 хв.	1
30-60 хв.	2
1 -2 години	3

8. Чи є голодна біль?

так	1
ні	2

9. Чи є нудота?

так	1
ні	2

10. Чи є блювання?

так	1
ні	2

Якщо Ні, переходьте до питання 11

10А. *Якщо так, яке саме:*

однократне	1
багатократне	2

10 Б. Коли блювання виникає:

після прийому їжі	1
натщесерце	2

11. Чи є здуття живота?

так	1
ні	2

Якщо Ні, переходьте до питання 12

11А. Якщо так, то коли:

після прийому їжі	1
натщесерце	2

12. Чи є запори?

так	1
ні	2

13. Чи маєте пронос?

так	1
ні	2

5. Зміни у калі

Не має	1
Наявність крові	2
Наявність слизу	3
дегтеподібний	4
знебарвлений	5

15. Язик:

сухий	1
вологий	2

16. Характеристика змін язика:

географічний	1
--------------	---

сосочки згладжені	2
сосочки гіпертрофовані	3
малиновий	4
обкладений	5
нормальний	6

17. Обкладений нальотом:

білим	1
коричневим	2
чорним	3
Не має	4

18. Слизова зіва:

гіперемірована	1
покрита гнійним нальотом	2
бліда	3
наявність енантеми	4

19. Мигдалики:

гнійні пробки	1
гнійні нальоти	2
гіперемія	3
гіпертрофовані	4
нормальні	5

20. Живіт:

доступний пальпації	1
здутий	2
м'який	3

21. Болючість при пальпації:

немає	1
-------	---

у епігастральній ділянці	2
у правому підребер'ї	3
у лівому підребер'ї	4
у ділянці пупка	5
у правій латеральній ділянці	6
у лівій латеральній ділянці	7
у правій поло-клубовій ділянці	8
у лівій поло-клубовій ділянці	9

22. Печінка:

границі не визначаються	1
збільшена	2
зменшена	3
нормальна	4

23. Печінка при пальпації:

щільна	1
м'яка	2
не пальпується	3

24. Край печінки:

закруглений	1
загострений	2
фестончатий	3
не пальпується	4

25. Пузирні симптоми:

негативні	1
Симптом Кера	2
Симптом Ортнера	3
Симптом Мерфі	4
Симптом Георгієвського-Мюссі	5

26. Селезінка:

не пальпується	1
виступає на (см) нижче реберної дуги	2

41. Селезінка:

болісна	1
безболісна	2
не пальпується	3

ЧАСТИНА I: СЕЧОСТАТОВА СИСТЕМА

1. Чи є біль в ділянці попереку?

так	1
ні	2

*Якщо Ні, переходьте до питання 2*1А. *Якщо Так, яка біль за тривалістю?*

постійний	1
приступоподібний	2

1Б. Які болі за силою?

сильна	1
середньої інтенсивності	2
слабка	3

2. Характер сечовипускання:

вільне	1
--------	---

утруднене	2
болісне	3
безболісне	4

3. Чи є ?

Поліурія	1
олігурія	2
анурія	3
ніктурія	4
нічого з наведеного	5

4. Колір сечі:

м'ясних помиїв
пива
нормальний
інший
(опишіть)

1
2
3
4

5. Наявність набряків?

так	1
ні	2

5А. Якщо так, Де їх локалізація:

на обличчі	1
на нижніх кінцівках	2
на передній черевній стінці	3
на верхніх кінцівках	4

6. Симптом Пастернацького

позитивний	1
негативний	2
справа	3
зліва	4

1. Оцінка вторинних статевих ознак відповідно віку

затримка статевого розвитку	1
Передчасний статевий розвиток	2
	3

8. Наявність аномалій статевих органів

так	1
ні	2

Якщо так, опишіть _____

Якщо пацієнт хлопчик не відповідайте на запитання 9-16

9. Чи є у дівчинки менструація?

так	1
ні	2

Якщо ні, не відповідайте на наступні запитання

10. В якому віці почалась менструація _____ років

11. Коли встановився менструальний цикл:

на протязі року	1
відразу	2
інше	3

/опишіть/ _____

12. Скільки триває менструація (днів) _____

13. Скільки часу триває цикл:

- 21-25 днів	1
- 26-28 днів	2
- 29-35 днів	3

14. Менструальні крововтрати:

незначні	1
помірні	2
значні	3

15. Чи є болючість при менструації?

так	1
ні	2

16. Циклічність менструальної функції

- регулярні	1
- нерегулярні	2

ЧАСТИНА І: ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ

1. Чи є біль у суглобах?

так	1
ні	2

1А. Якщо так, яка біль:

постійна	1
летюча	2

2. Чи є почервоніння в зоні суглобів?

так	1
ні	2

3. Чи є припухлість суглобів?

так	1
ні	2

4. Чи є контрактури?

так	1
ні	2

5. Чи є біль у м'язах?

так	1
ні	2

6. Чи спострігаються судоми м'язів?

так	1
ні	2

ЧАСТИНА К: НЕРВОВА СИСТЕМА

1. Чи є головний біль?

так	1
ні	2

1А. Якщо Так. Як часто

часто	1
рідко	2

2. Чи буває запаморочення?

так	1
-----	---

ні

2

3. Чи буває шум в вухах?

так

1

ні

2

4. Чи буває мерехтіння мушок перед очима?

так

1

ні

2

ЧАСТИНА Л: ЕНДОКРИННА СИСТЕМА

1. Щитовидна залоза:

різко збільшена (зоб)

1

збільшена дифузно

2

збільшені вузли

3

не збільшена

4

2. Акромегалія:

є

1

ні

2

3. Гіперпігментація:

є

1

ні

2

Якщо є, локалізація (опишіть)

4. Гірсутизм:

є

1

ні

2

5. Стриї:

є

1

ні

2

ЧАСТИНА ПІ. АНАЛІЗ КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИХ ДАНИХ

а) Родичі дитини

	Мати	Батько
Рік народження/місце народження		
Профшкідливість	є/нема	є/нема
Ск.вагітностей/пологів/мед.абортів		-
Менопауза (вік), х-р менструації		-
Захворювання, у т.ч. онкологічні (вік діагностування)		
Жива(ий), причина смерті		
Дядьки (кількість)/хвороби, у т.ч. онкологічні		
Тітки (кількість)/хвороби, у т.ч. онкологічні		
Бабусі/ хвороби, у т.ч. онкологічні		

Дідусі/ хвороби, у т.ч. онкологічні		
-------------------------------------	--	--

б) рідні брати та сестри дитини

Сестра / брат	Рік народження	Захворювання, у т.ч. онкологічні (вік діагностування)

ЧАСТИНА Р: ДАНІ ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Аналіз крові загальний:

1.1. Дата обстеження до лікування _____
число місяць рік
 Дата обстеження після лікування _____
число місяць рік

1.2. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

1.3. Дата обстеження до лікування _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____
число місяць рік

1.4. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

1.5. Дата обстеження до лікування _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____
число місяць рік

1.6. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

2. Аналіз сечі загальний:

2.1. Дата обстеження до лікування _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____
число місяць рік

2.2. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

2.3. Дата обстеження до лікування _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____
число місяць рік

2.4. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

2.5. Дата обстеження до лікування _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____
число місяць рік

2.6. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

3. Аналіз сечі по Нечипоренко:

3.1. Дата обстеження до лікування _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

3.2. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

3.3. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

3.4. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

3.5. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

3.6. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

4. Аналіз сечі по Зимницькому:

4.1. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

4.2. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

4.3. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

4.4. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

4.5. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

4.6. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

ЧАСТИНА С: КЛІНІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ

1.1. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

1.2. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

1.3. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

1.4. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

1.5. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

1.6. Результати до лікування _____

Результати після лікування _____

ЧАСТИНА Т: КОАГУЛОГРАМА

1. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

2. Фібриноген
до лікування (г/л) _____

після лікування (г/л) _____

3. Фібриноген "В"

до лікування _____

після лікування _____

4. Протромбіновий індекс

до лікування _____

після лікування _____

5. Час рекальсіфікації плазми (с)

до лікування _____

після лікування _____

6. Інші показники _____

7. Тип гемоглобіну

до лікування _____

після лікування _____

ЧАСТИНА У : ІМУНОГРАМА

1. Дата обстеження до лікування _____

число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____

число місяць рік

2. Кількісні показники субпопуляції лімфоцитів

а) Т-лімфоцити (СД-3) до лікування _____ після лікування _____

б) Т-хелпери (СД-4) до лікування _____ після лікування _____

в) Т-супресори (СД-8) до лікування _____ після лікування _____

г) В-клітини до лікування _____ після лікування _____

д) НК-клітини до лікування _____ після лікування _____

3. Проліферативна активність лімфоцитів (В-митоген тканний антиген)

до лікування _____ після лікування _____

4. Гуморальний імунітет (циркулюючі імунні комплекси; показники неспецифічного імунітету; фагоцитарна активність; аутоімунні реакції; рівень аутоантитіл)

до лікування _____ після лікування _____

ЧАСТИНА Ф: ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМА

1. Дата обстеження до лікування _____

число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____

число місяць рік

2. Частота серцевих скорочень

до лікування _____ після лікування _____

3. Ритм:

синусовий

коронарного синуса

вузловий

мигательна аритмія

міграція водія ритму

1
2
3
4
5

4. Порушення провідності:

неповна антріовентрикулярна блокада I ст.

неповна антріовентрикулярна блокада II ст.

повна антріовентрикулярна блокада

блокада правої ніжки пучка Гіса

блокада лівої ніжки пучка Гіса

біфасцикулярна блокада

порушення внутрішньопередсердної провідності

порушення внутрішньошлункової провідності

немає

1
2
3
4
5
6
7
8
9

5. Порушення ритму:

синусова аритмія

екстрасистолічне шлункове

1
2

екстрасистолічне передсердне
пароксизмальна тахікардія
немає

3
4
5

6. ЕОС:

не відхилена
відхилена ліворуч
відхилена праворуч

1
2
3

7. Гіпертрофія лівого передсердя:

виражена
помірна
немає

1
2
3

8. Гіпертрофія лівого шлуночка:

перенавантажена
виражена
помірна
немає

1
2
3
4

9. Гіпертрофія правого шлуночка:

перенавантажена
виражена
помірна
немає

1
2
3
4

10. Чи є метаболічні порушення?

так
ні

1
2

11. Чи є коронарна недостатність?

так
ні

1
2

ЧАСТИНА X: ДАНІ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

1. Дата обстеження до лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

Дата обстеження після лікування _____ / _____ / _____
число місяць рік

2. Розміри правої долі, см до лікування _____ після лікування _____

3. Розміри лівої долі, см до лікування _____ після лікування _____

4. Вузли присутні?

так
ні

1
2

5. Наявність новоутворень

так
ні

1
2

6. Стан паренхіми залози

гіпоехогенна
гіперехогенна

1
2

7. Діагноз (описати)

ЧАСТИНА ІІ: КОНСУЛЬТАЦІЯ ОКУЛІСТА

1. Консультація:

показана, проведена
показана, не проведена
не показана

1
2
3

2. Результати консультації:

діагноз підтверджений
вперше встановлений
уточнений
призначено додаткове обстеження

1
2
3
4

3. Діагноз (описати)

ЧАСТИНА ІІІ: КОНСУЛЬТАЦІЯ НЕВРОПАТОЛОГА

1. Консультація:

показана, проведена
показана, не проведена
не показана

1
2
3

2. Результати консультації:

діагноз підтверджений
вперше встановлений
уточнений
призначено додаткове обстеження

1
2
3
4

3. Діагноз (описати)

ЧАСТИНА ІІІ: КОНСУЛЬТАЦІЯ ЕНДОКРИНОЛОГА

1. Консультація:

показана, проведена
показана, не проведена
не показана

1
2
3

2. Результати консультації:

діагноз підтверджений
вперше встановлений
уточнений
призначено додаткове обстеження

1
2
3
4

3. Діагноз (описати)

ЧАСТИНА ІV: КОНСУЛЬТАЦІЯ ІНШИХ СПЕЦІАЛІСТІВ:

1. Консультація:

показана, проведена
показана, не проведена
не показана

1
2
3

2. Результати консультації:

діагноз підтверджений
вперше встановлений
уточнений
призначено додаткове обстеження

1
2
3
4

3. Діагноз (описати)

ЗАКЛЮЧНИЙ ДІАГНОЗ

1. Діагноз основного захворювання

(шифр МКХ)

2. ускладнення основного захворювання:

_____ (шифр МКХ)

1. Діагноз супутнього захворювання:
до коронавірусної інфекції _____

_____ (шифр МКХ)

після коронавірусної інфекції _____

_____ (шифр МКХ)

ДОДАТОК В
КОПІ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. Гоговний
(керівник лікувально-профілактичного закладу)
В.О. Гоговний
" 18 " 10 2021 р. М.П. 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Впровадження комплексу діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SARS-Cov-2) інфікування
2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення пульмонології та респіраторних алергозів
Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Подольський В.В. д.мед.н., гол.н.с. Подольський Вл.В., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф. д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р. лікар Гаращенко Т.А., д.мед.н. Камінська Т.М., д.біол.н. професор Лівшиць Л.А.
3. **Джерело інформації:**
Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський Вл.В., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Гаращенко Т.А., Камінська Т.М., Лівшиць Л.А. Комплекс діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SARS-Cov-2) інфікування // Методичні рекомендації. – 2021. – 34 с.
4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):**
ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України, відділення пульмонології та респіраторних алергозів
5. **Термін впровадження:** з 10.06.2021 р. до 31.12.2021 р.
- Загальна кількість спостережень:** 50 дітей.
6. **Ефективність впровадження** відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.
7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** надання комплексу діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SARS-Cov-2) інфікування.
8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Ліс. Корольова
(відповідальний за впровадження)
Ліс. Корольова
" 18 " 10 2021 р. (підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Голова комісії / підпис
(керівник лікувально-профілактичного закладу)

Дир. В.О. Давидов
ДП «СМАП №8» ДП
Вейвильченко В.А.

(підпис) _____ м.п. _____
" _____ 20 _____ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** Впровадження комплексу діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SASR-Cov-2) інфікування

2. **Ким запропоновано (адреса виконавця):** 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення пульмонології та респіраторних алергозів

Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Подольський В.В. д.мед.н., гол.н.с. Подольський Вл.В., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф. д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р. лікар Гаращенко Т.А., д.мед.н. Камінська Т.М., д.біол.н., професор Лівшиць Л.А.

3. **Джерело інформації:**
Антипкін Ю.Г., Подольський В.В., Подольський Вл.В., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Гаращенко Т.А., Камінська Т.М., Лівшиць Л.А. Комплекс діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SASR-Cov-2) інфікування // Методичні рекомендації. – 2021. – 34 с.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** _____
ДП «СМАП №8» ДП

5. **Термін впровадження:** з 10.06.2021 р. до 31.12.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 16 дітей.

6. **Ефективність впровадження** відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

7. **Показники розробника організації, що впроваджується:** надання комплексу діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SASR-Cov-2) інфікування.

8. **Зауваження та пропозиції:** - зауважень і пропозицій немає.

Сергій Давидов
(відповідальний за впровадження)

Григоренко А.М.
(підпис)

« _____ » _____ 20 _____ р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
 (керівник лікувально-профілактичного закладу)

В.В. Подольський
 (лікарська дитяча клінічна лікарня №6 Дніпровської міської ради)

М.П. _____
 " ____ " _____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Впровадження комплексу діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SASR-Cov-2) інфікування

2. Ким запропоновано (адреса виконавця): 04050 м. Київ, вул. П. Майбороди, 8 ДУ «ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення пульмонології та респіраторних алергозів

Автори: д.мед.н., професор, академік НАМН України Антипкін Ю.Г., д.мед.н., професор Подольський В.В. д.мед.н., гол.н.с. Подольський Вл.В., д.мед.н., професор Лапшин В.Ф. д.мед.н., гол.н.с. Уманець Т.Р. лікар Гаращенко Т.А., д.мед.н. Камінська Т.М., д.біол.н., професор Лівшиць Л.А.

3. Джерело інформації:

Антипкін Ю.Г, Подольський В.В., Подольський Вл.В., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Гаращенко Т.А., Камінська Т.М., Лівшиць Л.А. Комплекс діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SASR-Cov-2) інфікування // Методичні рекомендації. – 2021. – 34 с.

4. Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):
Регіональний дитячий лікарняний центр «РАДІКА» №6 «РАД»

5. Термін впровадження: з 10.06.2021 р. до 31.12.2021 р.

Загальна кількість спостережень: 30 дітей.

6. Ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

7. Показники розробника організації, що впроваджується: надання комплексу діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для спостереження за дітьми шкільного віку, які перенесли коронавірусне (SASR-Cov-2) інфікування.

8. Зауваження та пропозиції: - зауважень і пропозицій немає.

Головний лікар дитячої лікарні
 (відповідальний за впровадження)
В.В. Подольський

В.В.
 (підпис)

«18» травня 2021 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Державної установи

“Національний інститут фізіатрії і
пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України”,
професор

Микола ОПАНАСЕНКО

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Модифікований спосіб виділення та очищення лейкоцитарної ДНК у дітей, які хворіли на COVID-19
2. **Установа-розробник:** ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей
3. **Укладачі:** Антипкін Ю.Г., Лівшиць Л.А., Городна О.В., Уманець Т.Р., Камінська Т. М., Муквіч О.М., Гаращенко Т.А., 04050 Україна, Київ, вул. П. Майбороди, 8
4. **Джерело інформації:** Антипкін Ю.Г., Лівшиць Л.А., Городна О.В., Уманець Т.Р., Камінська Т. М., Муквіч О.М., Гаращенко Т.А. Заявка на авторське право «Модифікований спосіб виділення та очищення лейкоцитарної ДНК у дітей з COVID-19», №2 Г202300338 від 22.09.2023
5. **Де і коли впроваджено:** НІФП НАМНУ, відділення дитячої пульмонології та алергології у дітей, інфікованих та хворих на туберкульоз
6. **Результати застосування методу** за період з 01.10. 2023 по 22.12 2023 рр.
7. **Загальна кількість спостережень** – 38
8. **Ефективність впровадження:** Залишки крові пацієнтів, які залишаються після забору матеріалу для планового визначення показників коагулограми у дітей дозволяють використовувати даний біологічний матеріал в молекулярно-генетичних дослідженнях.
9. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням дитячої пульмонології
та алергології у дітей, інфікованих та хворих
на туберкульоз
Дата 14.12 2023 р.

 Наталія ПРОМСЬКА

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Державної установи

“Національний інститут фтизіатрії і
пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України”,
Доктор мед. наук, професор

Микола ОПАНАСЕНКО

2023 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб визначення ризику розвитку COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями
2. **Установа-розробник:** ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, д.м.н., професор Уманець Т.Р., аспірант Гаращенко Т.А., 04050 Україна, Київ, вул. П. Майбороди, 8
3. **Джерело інформації:** Т.А. Гаращенко, Т.Р. Уманець, Т.М. Камінська, О.В. Городна, Д.С. Красенков, Ю.Г. Антипкін, Л.А. Лівшиць Розподіл генотипів за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL серед пацієнтів дитячого віку з COVID-19 в Україні. Цитологія і генетика (2023). 57(6):73-81
4. **Де і коли впроваджено:** НІФП НАМНУ, відділення дитячої пульмонології та алергології у дітей, інфікованих та хворих на туберкульоз
5. **Результати застосування методу** за період з 01.01. 2023 по 30.11. 2023 рр.
6. **Загальна кількість спостережень** – 38
7. **Ефективність впровадження:** Визначення генотипу СС поліморфізму ss469415590 гена *IFNL4* дозволяє прогнозувати розвиток COVID-19 у 79 % дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями.
8. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням дитячої пульмонології
та алергології у дітей, інфікованих та хворих
на туберкульоз

Дата 14. 12. 2023 р.

 Наталія ПРОМСЬКА

