

УДК 577.118:546.46:[616.98:578.834COVID-19]-053.2

**Ю.В. Марушко, О.А. Дмитришин**

## Оцінка ефективності магній-калієвого комплексу в корекції стану здоров'я дітей, які перенесли COVID-19

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7

**For citation:** Marushko YuV, Dmytryshyn OA. (2023). Evaluation of the effectiveness of the magnesium-potassium complex in correcting the health status of children who have suffered from COVID-19. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 7-15. doi 10.15574/SP.2023.132.7.

Стан здоров'я дітей та підлітків після гострого епізоду COVID-19, зокрема постковідні та віддалені наслідки SARS-CoV-2, є актуальною медичною проблемою. Патогенез розвитку постковідного стану ще не до кінця вивчений і включає різні ланки, у тому числі порушення сталості рівнів різних макроелементів у біологічних тканинах і крові. Оскільки провідна роль у забезпеченні належного функціонування енергетичних та синтетичних процесів в організмі належить саме магнію, припускається, що розвиток постковідного стану може асоціюватися з гіпомagneмією.

**Мета** — оцінити рівень магнію в сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19, проаналізувати їхній стан здоров'я, рівень толерантності до фізичного навантаження та якості життя; оптимізувати підходи до корекції виявлених порушень шляхом призначення магній-калієвого комплексу та оцінити його ефективність.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяло участь 75 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них 60 дітей з підтвердженим діагнозом COVID-19 в анамнезі та терміном після COVID-19 більше 12 тижнів та 15 соматично здорових дітей того ж віку, які на COVID-19 не хворіли (група контролю). Діти, які перенесли COVID-19, поділені на основну групу (35 дітей, які мали знижений рівень магнію в сироватці крові) та групу порівняння (25 дітей з нормальним рівнем магнію). Дослідження проведено у два етапи. На першому етапі проаналізовано стан здоров'я дітей, які перенесли COVID-19. На другому — дітям основної групи призначено магній-калієвий комплекс ПАНЦИКОР та оцінено ефективність його застосування на 60-ту добу лікування. Застосовано загальноклінічний (аналіз даних анамнезу, результатів проби Руф'є, анкетування), лабораторний (визначення рівня магнію в сироватці крові), інструментальний (велоергометрія) і статистичний методи дослідження.

**Результати.** Дефіцит магнію є поширеним розладом макроелементного гомеостазу в дітей, які перенесли COVID-19. Постковідний синдром виявлено у 28,3% дітей. При цьому частка виявлення постковідного синдрому була більшою в групі дітей, які мають дефіцит магнію, порівняно з групою дітей з нормальним рівнем магнію в сироватці крові. Рівень толерантності до фізичного навантаження та показники якості життя дітей, які перенесли COVID-19, були достовірно нижчими ( $p < 0,05$ ) порівняно з дітьми контрольної групи, які на COVID-19 не хворіли. Аналіз параметрів стану здоров'я дітей на 60-ту добу застосування магній-калієвого комплексу ПАНЦИКОР показав позитивний вплив препарату на характеристики стану здоров'я, що вивчалися. Зокрема, на 30-ту добу лікування жодна дитина не відмічала проявів постковідного стану. Показники рівня якості життя і толерантності до фізичного навантаження статистично достовірно зросли та поліпшилися ( $p = 0,002$  і  $p = 0,005$  відповідно) порівняно з результатами на момент первинного візиту.

**Висновки.** Застосування магній-калієвого комплексу дає змогу впливати на базові ланки патогенезу постковідного стану та наслідки перенесеного COVID-19, пов'язаних із дефіцитом магнію, а також сприяє відновленню адаптаційних резервів організму після гострого епізоду COVID-19.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** COVID-19, пост-COVID-19, SARS-CoV-2, толерантність до фізичного навантаження, якість життя, магній, лабораторно-інструментальна діагностика, діти.

### Evaluation of the effectiveness of the magnesium-potassium complex in correcting the health status of children who have suffered from COVID-19

**Yu.V. Marushko, O.A. Dmytryshyn**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The health status of children and adolescents after an acute episode of COVID-19, namely the post-acute and long-term consequences of SARS-CoV-2, is an urgent medical problem. The pathogenesis of the development of the post-covid state has not yet been fully studied and includes various links, including a violation of the constancy of the levels of various macroelements in biological tissues and blood. Since the leading role in ensuring the proper functioning of energy and synthetic processes in the body belongs to magnesium, it is assumed that the development of post-covid state may be associated with hypomagnesemia.

**Purpose** — to evaluate the level of magnesium in the blood serum of children who have suffered from COVID-19, to analyze their state of health, level of tolerance to physical exertion, and quality of life; to optimize approaches to the correction of detected violations, by prescribing a magnesium-potassium complex, and to evaluate its effectiveness.

**Materials and methods.** 75 children aged 6 to 18 took part in the study. Among them, 60 children with a confirmed diagnosis of COVID-19 in the anamnesis and a period after COVID-19 more than 12 weeks and 15 somatically healthy children of the same age did not suffer from COVID-19 (control group). Children with COVID-19 were divided into a main group (35 children who had reduced serum magnesium levels) and a control group (25 children with normal magnesium levels). The research was conducted in two stages. In the first stage, the health status of children who suffered from COVID-19 was analyzed. The second stage of the study involved the appointment of PANCICOR magnesium-potassium complex to children of the main group and the evaluation of the effectiveness of its use on the 60<sup>th</sup> day of treatment. General clinical (analysis of anamnesis data, Ruffier test results, questionnaire), laboratory (determination of magnesium level in blood serum), instrumental (cycle ergometry), and statistical research methods were used.

**Results.** Magnesium deficiency is a common disorder of macronutrient homeostasis in children who have experienced COVID-19. Post-covid syndrome was detected in 28.3% of children. At the same time, the proportion of post-covid state detection was higher in the group of children with magnesium deficiency compared to the group of children with normal serum magnesium levels. The level of tolerance to physical exertion and indicators of quality of life in children who suffered from COVID-19 are significantly lower ( $p < 0.05$ ) compared to children in the control group who did not suffer from COVID-19. The analysis of the parameters of the health status of children on the 60<sup>th</sup> day of taking the magnesium-potassium complex PANCICOR showed a positive effect of the drug on the characteristics of the state of health that were studied. In particular, on the 30<sup>th</sup> day of treatment, no child noted the manifestations of the post-covid condition. Indicators of the quality of life and tolerance to physical exertion statistically significantly increased and improved ( $p = 0.002$  and  $p = 0.005$ , respectively) compared with the results at the initial visit.

**Conclusions.** The use of the magnesium-potassium complex allows you to influence the basic links of the pathogenesis of the post-covid state and the consequences of the transferred COVID-19 associated with magnesium deficiency, as well as to promote the restoration of the adaptive reserves of the body after an acute episode of COVID-19.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent from the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** COVID-19, post-COVID-19, SARS-CoV-2, tolerance to physical activity, quality of life, magnesium, laboratory-instrumental diagnostics, children.

## Вступ

Відомо, що клінічна картина COVID-19 варіює від безсимптомних форм до тяжких клінічних станів, а у дитячій популяції характеризується менш вираженими симптомами та незначною кількістю ускладнень [12]. Незважаючи на це, довгострокові наслідки інфекції SARS-CoV-2 у дітей та підлітків є маловивченою проблемою та викликають багато занепокоєння [28].

Одним із таких станів є пост-COVID-19 синдром, коли скарги і симптоми, які розвиваються під час або після COVID-19, тривають довше 12 тижнів і не є результатом іншого діагнозу [10]. Існує понад 200 симптомів, пов'язаних із тривалим перебігом COVID-19, багато з них неспецифічні та поширені серед населення, наприклад, втома, порушення сну, проблеми з концентрацією уваги, втрата апетиту та біль у м'язах або суглобах. Більшість дітей можуть навіть не пов'язувати появу таких скарг із перенесеним COVID-19 або не помічати їх взагалі [28]. Саме тому актуальною діагностичною проблемою є визначення стану фізичного та психоемоційного здоров'я дітей і підлітків, які перенесли COVID-19, методом визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) та рівня якості життя (ЯЖ) навіть за відсутності скарг [10].

Оцінка ТФН дає змогу визначити та комплексно проаналізувати ступінь фізичної тренуваності пацієнта, його здатність переносити фізичне навантаження, функціональні та адаптаційні можливості дихальної та серцево-судинної системи [15,17]. Оцінка ЯЖ дає комплексну характеристику фізичного та ментального здоров'я, враховує особливості взаємодії дитини з соціумом, визначає рівень функціонування її емоційної сфери [26].

Патогенез розвитку постковідного стану ще не до кінця вивчений і включає різні ланки. Припускається, що значну роль відіграє фонове системне запалення як відлуння цитокінового шторму й оксидативного стресу, що спостерігалися під час спалаху хвороби [8]. Крім цього, відомо, що на ступінь вираженості запального процесу та регенерацію аденозинтрифосфат (АТФ) після цитокінового шторму впливає низка макроелементів, зокрема магній. Ряд авторів публікують дані, у яких вказують на зв'язок між гіпомagneмією та надмірною запальною відповіддю, характерною для хворих на COVID-19 [27]. Слід зазначити, що клінічні прояви гіпомagneмії є неспецифічними і дуже подібними до ознак пост-COVID-19 та астеничного синдрому інших етіологій. Це дає змогу припустити, що існує взаємозв'язок між розвитком пост-COVID-19 і дефіцитом магнію [6]. Отже, доцільно визначати рівень магнію в дітей, що мають ознаки постковіду та прояви астеничного синдрому, для пошуку можливих шляхів корекції виявлених порушень.

Проте існує певна проблема, що стосується питання визначення рівня магнію. Вона пов'язана з неоднорідністю розподілу магнію в організмі і його переважною внутрішньоклітинною локалізацією [16,19]. Саме тому референтні значення гіпомagneмії різняться за даними багатьох дослідників. Це може призводити до недооцінення проблеми гіпомagneмії в пацієнтів, коли низькі значення інтерпретуються як нормальний рівень магнію в організмі [24].

За даними літератури, референтний інтервал концентрацій магнію в сироватці крові коливається від 0,75 ммоль/л до 0,955 ммоль/л із середнім значенням 0,85 ммоль/л [1]. Саме рівень 0,85 ммоль/л визначено найнижчим пороговим значенням для визначення гіпомagneмії

відповідно до «Рекомендацій щодо оновленої стандартизації контрольних діапазонів магнію в сироватці крові» від 2022 року [24].

За даними огляду літератури, гіпомагніємія часто асоціюється з гіпокаліємією та може посилювати її. Це пояснюється особливостями обміну обох макроелементів. Зменшення вмісту внутрішньоклітинного магнію послаблює опосередковане магнієм інгібування АТФ-залежних калієвих каналів і збільшує дистальну секрецію калію в ниркових каналцях [9].

Описана сильно виражена взаємодія робить особливо ефективною комбінацію магнію і калію в терапевтичному значенні [18]. Застосування магній-калієвого комплексу сприяє нормалізації функціонального стану нервової та серцево-судинної систем при надмірних фізичних і психічних навантаженнях, при хронічній втомі, безсонні, дратівливості, станах постійної тривоги, м'язових спазмів, відчутті поколювання в тілі [13].

Отже, вплив перенесеного COVID-19 на стан здоров'я дітей та можлива роль дефіциту магнію і калію в цьому є актуальною проблемою на сучасному етапі, вирішення якої змогу розробити лікувально-реабілітаційні заходи для дітей, які перенесли COVID-19.

**Мета** дослідження — оцінити рівень магнію в сироватці крові у дітей, які перенесли COVID-19; проаналізувати їхній стан здоров'я, рівень ТФН і ЯЖ; оптимізувати підходи до корекції виявлених порушень шляхом призначення магній-калієвого комплексу та оцінити його ефективність.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 75 дітей віком від 6 до 18 років. Серед них — 60 дітей з підтвердженим діагнозом COVID-19 в анамнезі та терміном після COVID-19 понад 12 тижнів і 15 соматично здорових однолітків, які на COVID-19 не хворіли і сформували групу контролю. Діти, які перенесли COVID-19, були поділені на основну групу та групу порівняння. До основної групи увійшло 35 дітей, які мали знижений рівень магнію в сироватці крові. До групи порівняння увійшло 25 дітей з нормальним рівнем магнію в сироватці крові. Віковий та статевий розподіл груп був рівномірним.

**Критерії залучення до дослідження:** вік 6–18 років; підтверджений діагноз COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція зразка носоглотки або швидкий тест на анти-

ген SARS-CoV-2) в анамнезі та термін після COVID-19 понад 12 тижнів.

На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (дітей, батьків або їхніх опікунів).

**Критерії незалучення пацієнтів до дослідження:** дошкільний вік; гострі та хронічні захворювання в стадії загострення; наявні ознаки гіперкаліємії або гіпермагніємії (зниження сухожилкових рефлексів, парестезії обличчя, гіпотензія, аритмії, гіпотонія м'язів, наявність ознак гіперкаліємії або гіпермагніємії на електрокардіографії (ЕКГ)).

Дослідження проведено у два етапи. На першому етапі передбачено визначення рівня магнію в сироватці крові, оцінювання стану здоров'я дітей, виявлення симптомів постковіду, визначення рівня ТФН і ЯЖ у пацієнтів усіх обстежуваних груп.

Рівень магнію визначено лабораторно в зразку венозної крові.

Для оцінювання загального стану здоров'я дітей та виявлення симптомів пост-COVID-19 використано розроблену нами анкету, що визначала наявність або відсутність таких скарг: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, надмірна тривожність, дратівливість, розлади сну, втрата апетиту, нудота, м'язова слабкість, відчуття оніміння кінцівок, серцебиття, біль у ділянці серця.

Толерантність до фізичного навантаження визначено за допомогою проби Руф'є та велоергометрії (ВЕМ). Пробу Руф'є та інтерпретацію отриманих значень індексу Руф'є (ІР) проведено згідно з чинною «Інструкцією розподілу учнів на групи для занять на уроках фізичної культури», затвердженою Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Міністерства освіти і науки України № 518/674 від 20.07.2009 року [21]. ВЕМ виконано на велоергометричному комплексі «Кардіолаб Вело» із застосуванням велоергометра «Kettel». Напередодні здійснення проби діти перебували у звичному для них режимі фізичної активності та не отримували препаратів, що можуть впливати на ТФН. Під час ВЕМ використано протокол PWC170 [15]. Проведено запис ЕКГ у спокої та безперервно під час навантаження. Після досягнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) 170 ударів за хвилину, у разі появи будь-яких скарг із боку пацієнта виконання проби припиняли [4]. Аналіз запису ЕКГ проведено на предмет виявлення

ознак гіпокаліємії, гіпокалігестії. Під час ВЕМ виконано фіксування значення максимального споживання кисню ( $VO_2\max$ ) — «золотий стандарт» оцінки ТФН. Інтерпретацію проведено згідно з нормативними показниками [7].

Для визначення оцінки ЯЖ використано українську версію анкети «Pediatric Quality of Life Inventory 4.0» («PedsQL 4.0»), інтерпретацію результатів проведено за стандартною методикою [27].

На другому етапі дослідження проведено роботу з пацієнтами лише основної групи та передбачено призначення дітям основної групи магній-калієвого комплексу ПАНЦИКОР, що містить цитратну форму мікроелементів і відповідає 300 мг калію та 300 мг магнію в 1 саше. Критеріями ефективності застосування комплексу визначено динаміку скарг, результатів ІР, показників ЯЖ, оцінку яких проведено серед дітей основної групи на 7, 14, 30 і 60-ту добу терапії. Також на 60-ту добу терапії повторно визначено рівень магнію в сироватці крові та  $VO_2\max$ . Протягом усього періоду другого етапу дослідження забезпечено контроль побічних реакцій та оцінювання переносимості засобу.

Статистичну обробку результатів дослідження виконано за допомогою статистичних пакетів «MedStat v5.2» і EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [11]. Перевірку розподілу даних на нормальність проведено за допомогою критерію Шапіро–Уїлка, Д'Агостіно–Пірсона. Залежно від отриманих результатів для подання даних використано медіану (Me) і квартилі ( $Q_I$ – $Q_{III}$ ), а також середнє значення ( $\bar{X}$ ) і стандартне відхилення ( $\pm SD$ ). Для якісних ознак розраховано частоту виникнення (%), 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Попарні порівняння проведено за W-критерієм Вілкоксона та критерієм Стьюдента. Для порівняння середніх у трьох групах використано дисперсійний аналіз, ранговий однофакторний аналіз Крускала–Уолліса. Для множинних порівнянь — метод Шеффе, критерій Данна. Для встановлення кореляційного зв'язку — показник рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості (p) під час порівняння досліджуваних груп прийнято за  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації і Якісної клініч-

ної практики (GCP) стосовно медичного дослідження, що проводиться на людях. Протокол дослідження, а також текст інформованої згоди участі в дослідженні для батьків/опікунів і дітей затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

## Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до дизайну дослідження для розподілу дітей на обстежувані групи враховано показник рівня магнію в сироватці крові. Загалом, у 58,3% дітей ( $n=35$ ), які хворіли на COVID-19, виявлено дефіцит магнію. Під час перевірки на нормальність встановлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального на рівні значущості  $p < 0,001$ , тому для статистичного аналізу використано медіану (Me) і квартилі ( $Q_I$ – $Q_{III}$ ). Медіана рівня магнію в сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19, становить 0,8 ммоль/л (0,77–0,86), і є статистично вірогідно нижчою, ніж у групі контролю — 0,87 ммоль/л (0,86–0,94),  $p < 0,001$ , за W-критерієм Вілкоксона для двох незалежних вибірок.

Також проаналізовано рівень магнію в сироватці крові дітей основної групи та групи порівняння. Медіана рівня магнію в дітей основної групи становила 0,78 ммоль/л (0,74–0,79) і була нижчою, ніж у групі порівняння — 0,86 ммоль/л (0,86–0,92) ( $p < 0,001$  за W-критерієм Вілкоксона для двох незалежних вибірок). Отримані статистичні дані підтверджують правильність формування досліджуваних груп.

Виявлена гіпомагніємія в дітей, які перехворіли на COVID-19, може пояснюватися особливостями підвищеного метаболізму магнію під час гострої інфекції SARS-CoV-2, обумовленого його протизапальними властивостями [25]. Ряд авторів публікують дані, що дефіцит магнію може призводити до сильно вираженої запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції та коагулопатії під час гострої фази COVID-19 [23,25]. Це зумовлює надмірне застосування запасів магнію організмом і подальший розвиток гіпомагніємії під час видужання або розвитку постковідного стану [22].

На першому етапі дослідження проаналізовано параметри загального стану здоров'я (виявлення симптомів постковіду), ТФН та ЯЖ дітей, які перенесли COVID-19, порівняно з групою контролю.

Таблиця 1

Показники індексу Руф'є та  $VO_{2max}$  в обстежуваних дітей,  $\bar{X} \pm SD$

Обстежувана група	Кількість дітей	IP*, $\bar{X} \pm SD$	$VO_{2max}$ **, $\bar{X} \pm SD$
Основна	35	9,73±0,59	29,81±10,19
Порівняння	25	10,25±0,66	25,8±6,97
Контрольна	15	6,28±0,35	35,85±8,16

Примітки: для порівняння груп використано дисперсійний аналіз, метод множинних порівнянь Шеффе; \* — відмінність середніх основної групи та групи порівняння не є статистично значущою,  $p=0,82$ . Відмінність середніх основної групи і групи контролю; групи порівняння та контролю є статистично значущими на рівні  $p<0,01$ ; \*\* — відмінність середніх основної групи та групи порівняння не є статистично значущою,  $p=0,23$ . Відмінність середніх основної групи і групи контролю; групи порівняння та контролю є статистично значущою на рівні  $p<0,01$ .

Згідно з дизайном дослідження, на момент первинного візиту опитано дітей кожної групи щодо наявності таких скарг, як: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, надмірна тривожність, дратівливість, розлади сну, втрата апетиту, нудота, м'язова слабкість, відчуття оніміння кінцівок, серцебиття, біль у ділянці серця. Аналіз показав, що 34,3% ( $n=12$ ) дітей основної групи відмічали наявність хоча б одного з вищеписаних симптомів (95% ДІ: 19,2–51,2;  $p=0,05$ ). Серед них 1–2 симптоми мали 58,3% ( $n=7$ ) дітей, 3–4 симптоми — 16,7% ( $n=2$ ), 5 і більше симптомів — 25% ( $n=3$ ) дітей. У групі порівняння частка дітей із проявами постковідного стану становила 16% ( $n=5$ ) (95% ДІ: 4,1–33,6,  $p=0,05$ ). Загалом, виявлено пост-COVID-19 у 28,3% ( $n=17$ ) дітей в обох групах, що співпадає з результатами інших дослідників. Зокрема, у матеріалах метааналізу 2022 року, присвяченого проблемі long-COVID-19 у дітей та підлітків, опубліковано, що частота постковідного стану в дітей становить 25,24% [14].

За результатами нашого дослідження, частка виявлення пост-COVID-19 є більшою в групі дітей, які мають дефіцит магнію, порівняно з групою дітей з нормальним рівнем магнію в сироватці крові. Це може свідчити про ймовірний взаємозв'язок між розвитком клінічних проявів пост-COVID-19 і дефіцитом магнію. Патогенетичне обґрунтування подібної взаємодії включає значну роль магнію в енергетичному обміні організму, контролі трансмембранного потоку іонів та синтезі біологічного активних речовин. Розлади цих процесів на клітинному і тканинному рівні можуть призводити до порушення відновлення організму після гострого запального процесу, зумовленого COVID-19, і сприяти затяжному перебігу та персистенції постковідних симптомів [5].

З метою оцінки ТФН у дітей в обстежуваних групах використано результати

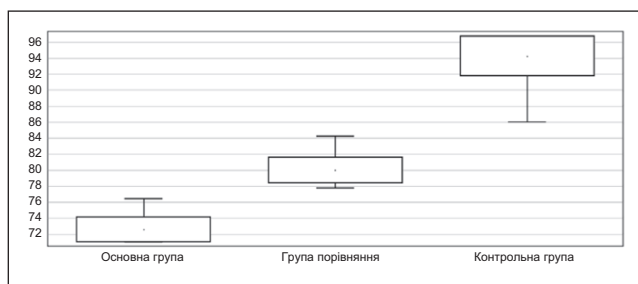
проби Руф'є, так званий IP, та ВЕМ, зокрема показник  $VO_{2max}$ .

Враховуючи, що під час перевірки отриманих даних на нормальність виявлено, що розподіл не відрізнявся від нормального у всіх групах на рівні значущості  $p \geq 0,1$ , для подання даних використано  $\bar{X}$  та  $\pm SD$ . Результати наведено в таблиці 1.

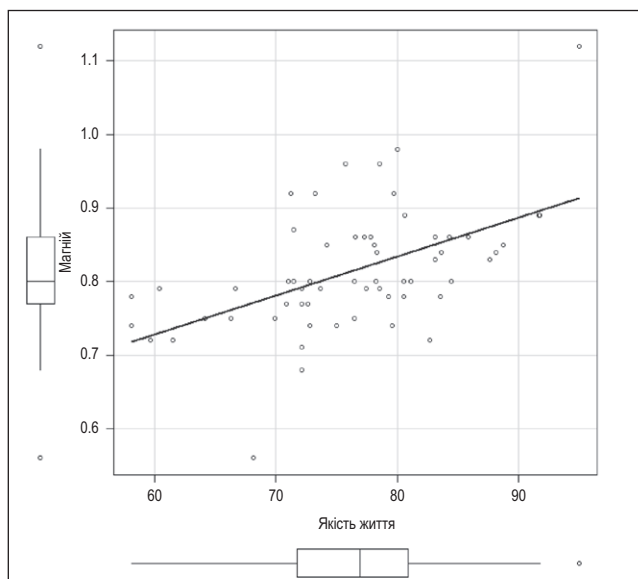
Крім цього, під час запису ВЕМ та ЕКГ у стані спокою у 54,3% ( $n=19$ ) дітей основної групи виявлено ЕКГ-ознаки метаболічних змін міокарда: подовження інтервалу QT, зниження амплітуди зубця T, що були розцінені, як ознаки гіпокаліємії [20]. У дітей групи порівняння подібні зміни не виявлено. Отримані дані підтверджують синергічну дію обох електролітів і тісний зв'язок їхніх метаболізмів, що описано в літературі [9].

За результатами дослідження, рівень ТФН у дітей, які перенесли COVID-19, був нижчий (відмінність статистично значуща,  $p<0,01$ ) і за IP, і за значенням  $VO_{2max}$  порівняно з дітьми контрольної групи, які на COVID-19 не хворіли. Такі результати співпадають із даними, отриманими нами в попередньому дослідженні [10]. Але слід зазначити, що не виявлено взаємозв'язку між рівнем ТФН і магнієм сироватки крові в дітей основної групи та групи порівняння. Це питання потребує подальшого вивчення.

Для оцінювання показників ЯЖ дітей різних груп проаналізовано його комплексну оцінку за анкетною PedsQL 4.0. Для перевірки закону розподілу отриманих даних використано критерій Шапіро–Уїлка. Встановлено, що закон розподілу для основної групи та групи порівняння не відрізнявся від нормального ( $p \geq 0,1$ ). Проте закон розподілу для комплексної оцінки ЯЖ в групі контролю відрізнявся від нормального на рівні значущості  $p=0,03$ . Тому для подання даних розраховано Ме та квартилі ( $Q_I$ – $Q_{III}$ ). Медіана комплексної оцінки ЯЖ в дітей основної групи становила



**Рис. 1.** Інтервальна оцінка показників якості життя в дітей обстежуваних груп, указані медіана, похибка медіани та 95% ДІ



**Рис. 2.** Поле кореляції показників кількості балів за шкалою PedsQL і рівня магнію сироватки крові дітей, які перенесли COVID-19

72,6 (68,13–78,54), а в групі порівняння — 80 (77,29–85,83). У контрольній групі цей показник становив 94,27 (86,04–96,04). Інтервальну оцінку показників ЯЖ в дітей обстежуваних групах наведено на рисунку 1.

Для проведення порівняння обстежуваних груп використано ранговий однофакторний аналіз Крускала–Уолліса, що виявив відмінність між обстежуваними групами на рівні значущості,  $p < 0,001$ . Для проведення множинних порівнянь використано критерій Данна. Отже, виявлено, що рівень ЯЖ був найгіршим в основній групі проти групи порівняння та контролю (відмінність статистично значуща,  $p < 0,01$ ). Також виявлено статистично значущу відмінність між групою порівняння та контролю,  $p < 0,05$ .

Припускаючи, що ймовірною причиною виявлених змін є рівень магнію в сироватці крові дітей, проведено аналіз кореляційного зв'язку між рівнем ЯЖ і рівнем магнію сироватки крові в дітей, які перенесли COVID-19 (основна група та група порівняння). Під час проведен-

ня перевірки розподілу значень кількості балів за шкалою PedsQL 4.0 та рівня магнію сироватки крові на нормальність використано критерій Д'Агостіно–Пірсона. Встановлено, що розподіли значень даних відрізняються від нормального. Тому для проведення аналізу використано непараметричний критерій — показник рангової кореляції Спірмена. Виявлено позитивний ранговий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем якості життя та магнієм у сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19 ( $r = 0,516$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Отже, отримані результати першого етапу дослідження дають змогу зробити висновки про вплив перенесеного гострого епізоду COVID-19 на стан здоров'я дітей і підлітків, що підтверджується наявністю постковідного синдрому, зниженими показниками ТФН, які характеризують функціональну здатність серцево-судинної та дихальної систем, і рівнем ЯЖ порівняно з групою контролю. Отримані дані співпадають із результатами інших авторів, які також показують гіршу переносимість фізичних навантажень і показники максимального споживання кисню в дітей після COVID-19 порівняно з показниками до COVID-19 [2,3].

Визначений нами дефіцит магнію в дітей основної групи є обтяжливим фактором щодо гіршої характеристики їхнього стану здоров'я порівняно з дітьми групи контролю, зокрема, за частотою пост-COVID-19 і рівнем ЯЖ, що підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між рівнем магнію сироватки крові та показниками ЯЖ.

Отримані результати першого етапу дослідження показують необхідність призначення лікувальних заходів для корекції виявлених порушень. Враховуючи, що у всіх дітей основної групи виявлено знижений рівень ТФН і магнію в сироватці крові, а також ЕКГ-ознаки метаболічних змін міокарда в 54,3% дітей, пацієнтам основної групи призначено магній-калієвий комплекс (ПАНЦИКОР).

За даними огляду літератури, на тлі дефіциту магнію корекція зниженої концентрації внутрішньоклітинного калію не можлива, так само як неможливе лікування дефіциту калію без усунення дефіциту магнію. Саме тому одночасна корекція рівнів цих електролітів має адитивний ефект, що є особливо ефективним і робить безпечним застосування магній-калієвого комплексу препарату

Таблиця 1

Показники індексу Руф'є та VO<sub>2</sub>max в обстежуваних дітей,  $\bar{X} \pm SD$

Обстежувана група	Кількість дітей	IP*, $\bar{X} \pm SD$	VO <sub>2</sub> max**, $\bar{X} \pm SD$
Основна	35	9,73±0,59	29,81±10,19
Порівняння	25	10,25±0,66	25,8±6,97
Контрольна	15	6,28±0,35	35,85±8,16

Примітки: для порівняння груп використано дисперсійний аналіз, метод множинних порівнянь Шеффе; \* — відмінність середніх основної групи та групи порівняння не є статистично значущою,  $p=0,82$ . Відмінність середніх основної групи і групи контролю; групи порівняння та контролю є статистично значущими на рівні  $p<0,01$ ; \*\* — відмінність середніх основної групи та групи порівняння не є статистично значущою,  $p=0,23$ . Відмінність середніх основної групи і групи контролю; групи порівняння та контролю є статистично значущою на рівні  $p<0,01$ .

Таблиця 2

Значення показників індексу Руф'є та VO<sub>2</sub>max у дітей основної групи на момент первинного візиту та на 60-ту добу лікування,  $\bar{X} \pm SD$

Показник	Доба 0	Доба 60	Рівень значущості відмінності, p
IP, бали	9,73±0,59	9,09±0,56	0,005
VO <sub>2</sub> max, мл/кг/хв	29,81±10,19	31,42±8,32	0,005

в дітей, які мають лабораторно підтверджений дефіцит магнію [9,20].

На другому етапі дослідження проаналізовано зміни загального стану здоров'я (динаміка постковідного стану), ТФН та ЯЖ дітей основної групи після застосування магній-калієвого комплексу.

Слід зазначити, що магній-калієвий комплекс ПАНЦИКОР має хорошу переносимість, побічних дій у жодної дитини не виявлено.

Проаналізовано визначений рівень магнію в сироватці крові дітей основної групи на 60-ту добу лікування. Перевірка розподілу даних на нормальність засвідчила, що їхній розподіл відрізнявся від нормального на рівні значущості  $p<0,001$ . Медіана рівня магнію в сироватці крові дітей основної групи становила 0,85 (0,84–0,9),  $p<0,05$ . Отже, виявлено збільшення рівня магнію в сироватці крові дітей основної групи, у яких на початку обстеження виявлено гіпомagneмію.

З аналізу динаміки скарг виявлено, що на 7-му добу застосування магній-калієвого комплексу симптоми постковіду залишалися у 8 (22,9%) дітей, на 14-ту добу — лише у 5 (14,3%) дітей, а на 30-ту добу лікування жодна дитина не мала симптомів постковіду. Доведено позитивну динаміку нормалізації самопочуття дітей на тлі застосування магній-калієвого комплексу.

Оцінку зміни рівня ЯЖ також проведено на 7, 14, 30 і 60-ту добу терапії. Розподіл даних комплексної оцінки якості життя за анкетною PedsQI 4.0 на 60-ту добу лікування відрізнявся від нормального, медіана становила 82,8 (73,8–92,4). Для порівняння отриманого ре-

зультату з медіаною рівня ЯЖ, визначеною під час первинного візиту пацієнтів, використано Т-критерій Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок і встановлено статистично значущу відмінність на рівні  $p=0,002$ . Отже, виявлено збільшення рівня ЯЖ у дітей основної групи на тлі застосування магній-калієвого комплексу ( $p=0,002$ ). Це пояснюється нормалізацією фізичного самопочуття дітей, поступовим зникненням симптомів пост-COVID-19, стабілізацією психоемоційного фону, що і відображено в результатах анкетування.

Динаміку зміни ТФН проаналізовано за IP на 7, 14, 30 і 60-ту добу терапії та за контрольними результатами ВЕМ на 60-ту добу застосування магній-калієвого комплексу. Враховуючи, що під час перевірки отриманих даних на нормальність виявлено, що розподіл не відрізнявся від нормального у всіх групах на рівні значущості  $p \geq 0,1$ , для подання даних використано  $\bar{X}$  та  $\pm SD$ . Отримані результати в динаміці наведено в таблиці 2.

Отже, значення середнього IP зменшилося, а середнє VO<sub>2</sub>max збільшилося на 60-ту добу лікування порівняно з попередніми результатами ( $p=0,05$  за критерієм Ст'юдента для двох пов'язаних вибірок), що свідчить про поліпшення стану ТФН у дітей основної групи на тлі застосування магній-калієвого комплексу.

Слід припустити, що отримані результати реалізувалися за рахунок прямого та опосередкованого впливу магній-калієвого комплексу на рівень ТФН. Безпосередній вплив полягає у кардіо-, міо- та нейротрофічній дії магнію та калію, що нормалізують м'язову активність,

серцевий ритм і, отже, фізичне функціонування та переносимість фізичного навантаження. Опосередкована дія мінерального комплексу ПАНЦИКОР полягає в ефективному впливі на ЯЖ і поліпшення емоційного, соціального, шкільного функціонування, яке, своєю чергою, призводить до більшої фізичної активності дітей у повсякденному житті і, власне, до покращення показників ТФН.

### Висновки

Дефіцит магнію є поширеним розладом макроелементного гомеостазу в дітей, які перенесли COVID-19, порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ).

Постковідний синдром виявлено у 28,3% дітей, що співпадає з даними огляду літератури. При цьому частка виявлення пост-COVID-19 є більшою (у 2 рази) у групі дітей, які мають дефіцит магнію, порівняно з групою дітей з нормальним рівнем магнію в сироватці крові ( $p < 0,05$ ). Це може свідчити про ймовірний взаємозв'язок між розвитком клінічних проявів постковідного синдрому та дефіцитом магнію.

Рівень ТФН у дітей, які перенесли COVID-19, відмічено нижчий (відмінність статистично значуща,  $p < 0,01$ ) і за IP, і за  $VO_2\max$  порівняно з дітьми контрольної групи, які на COVID-19 не хворіли.

Показники ЯЖ в дітей, які перенесли COVID-19, встановлено достовірно нижчі ( $p < 0,05$ ), ніж у групі здорових дітей. При цьому показники ЯЖ в дітей основної групи, які мали дефіцит магнію, відмічено статистично вірогід-

но нижчі ( $p < 0,01$ ), ніж у дітей групи порівняння, із нормальним рівнем магнію в сироватці крові. Також нами виявлено позитивний ранговий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем якості життя та магнієм у сироватці крові дітей, які перенесли COVID-19 ( $r = 0,516$ ,  $p < 0,001$ ).

Аналіз параметрів стану здоров'я дітей на 60-ту добу застосування магній-калієвого комплексу ПАНЦИКОР показав позитивний вплив препарату на відповідні характеристики. Зокрема, на 30-ту добу лікування жодна дитина не відмічала проявів постковідного стану. Показники рівня ЯЖ і ТФН статистично достовірно зросли та поліпшилися ( $p = 0,002$  і  $p = 0,005$ , відповідно) порівняно з результатами на момент первинного візиту. Застосування магній-калієвого комплексу дає змогу впливати на базові ланки патогенезу постковідного стану та наслідки перенесеного COVID-19, пов'язаних із дефіцитом магнію, а також сприяти відновленню адаптаційних резервів організму після гострого епізоду COVID-19.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні взаємозв'язку між дефіцитом магнію і ступенем тяжкості COVID-19, вираженістю і тривалістю постковідного стану, вивчення значення інших факторів, що впливають на рівень магнію в сироватці крові, а також в удосконаленні існуючих і розробленні нових методів поліпшення стану здоров'я дітей після перенесеного COVID-19.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ahmed F, Mohammed A. (2019). Magnesium: the forgotten electrolyte — a review on hypomagnesemia. *Medical Sciences*. 7 (4): 56.
- Ariestika E, Widiyanto W, Nanda FA. (2020). Physical activities and vo2 max: Indonesian national team, is there a difference before and after covid-19? *Jurnal SPORTIF: Jurnal Penelitian Pembelajaran*. 6 (3): 763–778.
- Burstein DS, Edelson J, O'Malley S, McBride MG, Stephens P, Paridon S, Brothers JA. (2022). Cardiopulmonary Exercise Performance in the Pediatric and Young Adult Population Before and During the COVID-19 Pandemic. *Pediatric Cardiology*. 43 (8): 1832–1837.
- Buttar KK, Saboo N, Kacker S. (2019). A review: Maximal oxygen uptake ( $VO_2\max$ ) and its estimation methods. *IJPESH*. 6: 24–32.
- Faa G, Saba L, Fanni D, Kalcev G, Carta M. (2021, Sep 17). Association between Hypomagnesemia, COVID-19, Respiratory Tract and Lung Disease. *Open Respir Med J*. 15: 43–45. doi: 10.2174/1874306402115010043. PMID: 34733373; PMCID: PMC8493831.
- Guerrero-Romero F, Micke O, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Vormann J, Iotti S et al. (2023). Importance of Magnesium Status in COVID-19. *Biology*. 12 (5): 735. <https://doi.org/10.3390/biology12050735>.
- Heyward VH. (1998). *The Physical Fitness Specialist Certification Manual*, The Cooper Institute for Aerobics Research, Dallas TX, revised 1997 printed in *Advance Fitness Assessment & Exercise Prescription*, 3<sup>rd</sup> Edition: 48.
- Holubovska OA. (2021). Postkovidnyi syndrom: patohenez ta osnovni napriamy rehabilitatsii. *Zdorovia Ukrainy*. 21 (2): 495. [Голубовська ОА. (2021). Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. *Здоров'я України*. 21 (2): 495].
- Huang CL, Kuo E. (2007). Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 18 (10): 2649–2652.
- Hyshchak TV, Marushko YuV, Dmytryshyn OA, Kostynska NG, Dmytryshyn BYa. (2022). Tolerance to physical activity and its changes in children after COVID-19 (literature review, own data). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 5 (125): 108–116. [Гишчак ТВ, Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Костинська НГ, Дмитришин БЯ. (2022). Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні



- дані). Сучасна педіатрія. Україна. 5 (125): 108–116]. doi: 10.15574/SP.2022.125.108.
11. Kanda Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 48: 452–458.
  12. Koloskova O, Kramarov S, Bilous T, Ivanova L, Kaminska T, Nezgoda I et al. (2021). Peculiarities of the course of coronavirus infection COVID-19 in children of Ukraine. *Actual infectology*. 9 (2): 10–18. [Колоскова ОК, Крамаров СО, Білуос ТМ, Іванова ЛА, Камінська ТМ, Незгода ІІ та інш. (2021). Особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей України. *Актуальна інфектологія*. 9 (2): 10–18]. <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219>.
  13. Kompendium. (2022). Pancicor: instruktsiia po zastosuvanniu, tsina v aptekakh Ukrainy, analohy, sklad, pokazannia. Pancicor poroshok kompanii «TOV «Universalne ahenstvo «Pro-farma»». Dovidnyk likarskykh preparativ Kompendium. (b. d.). [Компендіум. (2022). Панцикор: інструкція по застосуванню, ціна в аптеках України, аналоги, склад, показання. Панцикор порошок компанії «ТОВ «Універсальне агенство «Про-фарма»». Довідник лікарських препаратів Компендіум. (б. д.)]. URL: <https://compendium.com.ua/dec/332399/>.
  14. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, del Valle NCA, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA et al. (2022). Long COVID in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analyses. *Sci Rep*. 12 (1): 9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5. PMID: 35739136; PMCID: PMC9226045.
  15. Marushko Y, Dmytryshyn O, Hyshchak T, Iovitsa T, Bovkun O. (2023). Peculiarities of the methodology, diagnostic value, and global recommendations for assessing exercise tolerance in children (literature review, own research). *Child's health*. 17 (8): 401–410. [Марушко ЮВ, Дмитришин ОА, Гишчак ТВ, Іовіца ТБ, Бовкун ОА. (2022). Особливості методики проведення, діагностична цінність та світові рекомендації з оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей (огляд літератури, власні дослідження). *Здоров'я дитини*. 17 (8): 401–410]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>.
  16. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2016). Obgruntuvannia zastosuvannia preparativ mahniiu v pediatrichnii praktytsi (ohliad literatury). *Sovremennaya pedyatriya*. 6 (78): 27–32. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2016). Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури). *Современная педиатрия*. 6 (78): 27–32].
  17. Marushko YuV, Hyshchak TV, Kostynska NG, Dmytryshyn OA. (2023). Determination of tolerance to physical exertion body reserves in school-age children with obesity and arterial hypertension. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3 (131): 37–45. [Марушко ЮВ, Костинська НГ, Гишчак ТВ, Дмитришин ОА. (2023). Визначення толерантності до фізичного навантаження і резервів організму в дітей шкільного віку з ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Сучасна педіатрія. Україна*. 3 (131): 37–45] doi 10.15574/SP.2023.131.37.
  18. Marushko YuV, Hyshchak TV, Zlobynets AS. (2012). Zastosuvannia kombinovanoho preparatu mahniiu ta kaliuu u kompleksnii terapii ditei z dyskineziieiu zhovchovyvidnykh shliakhiv ta kardiometabolichnymu porushenniamu. *Sovremennaya pedyatriya*. 7 (47): 1–6. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ, Злобинець АС. (2012). Застосування комбінованого препарату магнію та калію у комплексній терапії дітей з дискінезією жовчовивідних шляхів та кардіометаболічними порушеннями. *Современная педиатрия*. 7 (47): 1–6].
  19. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2013). Mahnii ta yoho znachennia dlia dytiachoho orhanizmu. *Dytiachyi likar*. 1: 9–13. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2013). Магній та його значення для дитячого організму. *Дитячий лікар*. 1: 9–13].
  20. Motruk D. (2021). Zastosuvannia preparativ kaliuu ta mahniuu pry sertsevo-sudynnykh zahvoryuvanniakh. *Liky Ukrainy*. 8 (254): 27–33. [Мотрук Д. (2021). Застосування препаратів калію та магнію при серцево-судинних захворюваннях. *Ліки України*. 8 (254): 27–33].
  21. MOZ Ukrainy. (2009). Instruktsiia pro rozpodil uchniv na hrupy dlia zaniat na urokakh fizychnoi kultury. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy ta Ministerstva osvity i nauky Ukrainy No. 518/674. [МОЗ України. (2009). Інструкція про розподіл учнів на групи для занять на уроках фізичної культури. Наказ Міністерства охорони здоров'я України та Міністерства освіти і науки України №518/674 (2009)]. URL: [https://zakononline.com.ua/documents/show/296971\\_297036](https://zakononline.com.ua/documents/show/296971_297036).
  22. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS et al. (2021, Apr). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 27 (4): 601–615. Epub 2021 Mar 22. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. PMID: 33753937; PMCID: PMC8893149.
  23. Piazza M, Di Cicco M, Pecoraro L, Ghezzi M, Peroni D, Comberiat P. (2022, Apr 8). Long COVID-19 in Children: From the Pathogenesis to the Biologically Plausible Roots of the Syndrome. *Biomolecules*. 12 (4): 556. doi: 10.3390/biom12040556. PMID: 35454144; PMCID: PMC9024951.
  24. Rosanoff A, West C, Elin RJ, Micke O, Baniyadi S, Barbagallo M et al. (2022). Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *European Journal of Nutrition*. 61 (7): 3697–3706.
  25. Trapani V et al. (2022, Mar). The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur J Nutr*. 61 (2): 625–636. Epub 2021 Oct 23. doi: 10.1007/s00394-021-02704-y.
  26. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. (2001). PedsQL 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. *Medical Care*. 39 (8): 800–812.
  27. Wallace TC. (2020). Combating COVID-19 and building immune resilience: A potential role for magnesium nutrition? 2 st — Importance of the magnesium status in COVID. *J. Am. Coll. Nutr*. 39 (8): 685–693. doi: 10.1080/07315724.2020.1785971.
  28. Zimmermann P, Pittet LF, Curtiss N. (2021, Dec 1). How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 40 (12): e482–e487. doi: 10.1097/INF.0000000000003328. PMID: 34870392; PMCID: PMC8575095.

**Відомості про авторів:**

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

**Дмитришин Ольга Андріївна** — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.