

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)

Здоров'я[®] ДИТИНИ

ZASLAVSKY
Publishing house
mif-ua.com

Том 20, № 6, 2025

Том 20, № 6, 2025

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSIME D
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

Ліцензія МОЗ України: серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 20, № 6, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 6, 2025

ISSN 2224-0551 (print)
ISSN 2307-1168 (online)



Співзасновники:

*Дніпровський державний медичний університет,
Донецький національний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного медичного університету від 18.09.2025 р., протокол № 1

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04853. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 11,62
Зам. 2025-ch-148. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Больбот Ю.К. (Дніпро, Україна)
Волосовець О.П. — заступник головного редактора (Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (Львів, Україна)
Дегтяр В.А. (Дніпро, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Карімджанов І.А. (Узбекістан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Кривопустов С.П. (Київ, Україна)
Крючко Т.О. (Полтава, Україна)
Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Омельченко Л.І. (Київ, Україна)
Хайтович М.В. (Київ, Україна)
Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ, Україна)
Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)
Бережний В.В. (Київ, Україна)
Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна)

Відповідальний секретар
Нікуліна А.О. (Дніпро, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Дніпровський державний медичний університет, 2025

© Донецький національний медичний університет, 2025

© Заславський О.Ю., 2025



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 20, № 6, 2025

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)



Co-founder:

*Dnipro State Medical University,
Donetsk National Medical University,
Zaslavsky O.Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 18.09.2025, Protocol № 1

Registration: Media identifier R30-04853. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No 1718 dated 23.05.2024

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11.62.
Order 2025-ch-148. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

Tel.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov
(Dnipro, Ukraine)

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)

Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)

Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief
(Kyiv, Ukraine)

Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)

Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)

Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)

Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)

Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief
(Austria)

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief
(Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Nikulina A.O. (Dnipro, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Dnipro State Medical University, 2025
© Donetsk National Medical University, 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Оригінальні дослідження

Диннік В.О., Диннік О.О.,
Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О.
Характер зв'язків між наднирковими
і статевими гормонами при порушеннях
менструального циклу в дівчат
із прифронтового міста залежно
від психопатології 7

Даниленко Г.М., Страшок Л.А.,
Міхановська Н.Г., Сидоренко Т.П.,
Ісакова М.Ю., Завеля Е.М., Єщенко А.В.,
Водолажський М.Л., Кошман Т.В., Фоміна Є.В.
Профілактичні огляди школярів
як дієвий інструмент у збереженні
здоров'я підлітків — майбутніх
захисників України..... 15

Ніконова В.В., Ніконов В.В.
Оцінка діастолічної функції міокарда
у підлітків із первинною артеріальною
гіпертензією 21

Дитятковський В.О., Абатуров О.Є.
Прогнозування ризику розвитку
олігоорганного та поліорганних фенотипів
атопічного маршу в дітей..... 26

Марушко Ю.В., Галушко Б.Л.,
Московенко О.Д., Чміль А.І.
Частота визначення сенсibilізації та оцінка
специфічного імуноглобуліну Е
до алергенів риб, молюсків
і ракоподібних у дітей з огляду
на вік та клінічні прояви..... 35

Белова О.Б., Дмитрієва І.В., Мілевська О.П.,
Дмитрієва О.І., Чопік О.В., Опалюк О.М.
Порушення мовленнєвих механізмів
у дітей з аутизмом 43

Widyaningrum C.C., Utomo M.T., Utomo B.
Визначальні чинники
антибіотикорезистентності
при неонатальному сепсисі в лікарні
широкого профіля на сході Яви (Індонезія) ... 49

Contents

Original Researches

V.O. Dynnik, O.O. Dynnik,
O.G. Verhoshanova, H.O. Havenko
Nature of the relationship
between adrenal and sex hormones
in case of menstrual
disorders in girls from a frontline city
depending on psychopathology 7

H.M. Danylenko, L.A. Strashok,
N.G. Mikhaylovskaya, T.P. Sydorenko,
M.Yu. Isakova, E.M. Zavelya, A.V. Yeshchenko,
M.L. Vodolazhskiy, T.V. Koshman, Y.V. Fomina
Preventive examinations of schoolchildren
as an effective tool for preserving
the health of adolescents — future
defenders of Ukraine 15

V.V. Nikonova, V.V. Nikonov
Assessment of myocardial diastolic
function in adolescents with essential
hypertension 21

V.O. Dytiatkovskiy, A.E. Abaturov
Predicting the risk of developing
oligoorgan and multiorgan phenotypes
of atopic march in children 26

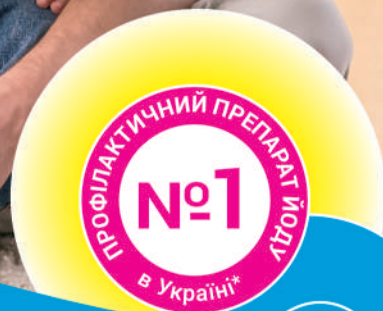
Y.V. Marushko, B.L. Halushko,
O.D. Moskoventko, A.I. Chmil
Frequency of sensitisation and assessment
of specific immunoglobulin E to fish,
shellfish and crustacean allergens
in children depending on age
and clinical manifestations 35

O.B. Bielova, I.V. Dmytriieva, O.P. Milevska,
O.I. Dmitriieva, O.V. Chopik, O.M. Opaliuk
Dysfunction of speech mechanisms
in children with autism 43

C.C. Widyaningrum, M.T. Utomo, B. Utomo
Determinants of antibiotic
resistance in neonatal sepsis
in a referral hospital in East Java,
Indonesia 49

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності та годування груддю^{1, 2}
- у дорослих та дітей^{1, 2}

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.
Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування та проконсультуйтеся з лікарем.

Скорочена інформація про лікарські засоби ЙОДОМАРИН® 100 та ЙОДОМАРИН® 200, РП UA/0156/01/01 та РП UA/0156/01/02

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 131 мг/262 мг, що еквівалентно йодиду 100 мг/200 мг (відповідно). **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга – Брока). **Спосіб застосування та дози.** Дозування та тривалість застосування лікарського засобу для профілактичних заходів або для лікування захворювань щитоподібної залози лікар визначає індивідуально. Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини;

немовлятам та дітям віком до 3 років можна давати у подрібненому вигляді. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у пацієнтів будь-якого віку, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду в дозових дозах, що перевищують 150 мг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. Дуже рідко: реакції гіперчутливості; гіпертиреоз, йодизм та інші; у поодиноких випадках – анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100, РП № UA/0156/01/01.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200, РП № UA/0156/01/02.

*За результатами роздрібного аудиту Sale Out системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplorer», продажі брендів з урахуванням маркетингової організації за період сумарно з березня 2024 року до лютого 2025 року включно серед препаратів, які відносяться до АТС-коду (3) Н03С, ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ в Україні, в натуральному вираженні (упаковки) та в грошовому вираженні (тис.грн). Згідно з «База даних «Pharmxplorer Plus Sale Out» © ТОВ «Проксіма Рісерч Інтерншенл», 2024-2025». Доступні за посиланням: <https://pharmxplorer.com.ua/>

UA-Jod-01-2025-V1-Press. Останній перегляд 04.04.2025.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Бобро В., Федоренко М., Белова О., Федоренко С., Руденко Л., Лісова Л. Психічне здоров'я дітей дошкільного віку з порушеннями мовлення 56	V. Bobro, M. Fedorenko, O. Bielova, S. Fedorenko, L. Rudenko, L. Lisova Mental health of preschool children with speech disorders 56
--	---

Огляд літератури

Задорожна В.І., Винник Н.П., Сергеева Т.А., Подаваленко А.П. Сучасні епідеміологічні особливості кашлюку та проблемні питання вакцинопрофілактики цієї інфекції 64	V.I. Zadorozhna, N.P. Vynnyk, T.A. Serheieva, A.P. Podavalenko Current epidemiology of pertussis and problem issues of vaccine prophylaxis of this infection 64
Бекетова Г.В., Горячева І.П., Солдатова О.В., Шарікадзе О.В. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей та підлітків: мультифакторна модель патогенезу, клінічні особливості, фактори ризиків та сучасні стратегії ведення 76	H.V. Beketova, I.P. Horiacheva, O.V. Soldatova, O.V. Sharikadze Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: multifactorial model of pathogenesis, clinical features, risk factors, and modern management strategies 76

Лікарю, що практикує

Кабанцева А.В., Панченко О.А., Цапро Н.П., Сердюк І.А. Комплексна травма війни в підлітка: діагностика та відновлення (клінічний випадок) 92	A.V. Kabantseva, O.A. Panchenko, N.P. Tsapro, I.A. Serdiuk Complex war trauma in an adolescent: diagnosis and rehabilitation (clinical case) 92
--	---

Review of Literature

V.I. Zadorozhna, N.P. Vynnyk, T.A. Serheieva, A.P. Podavalenko Current epidemiology of pertussis and problem issues of vaccine prophylaxis of this infection 64	H.V. Beketova, I.P. Horiacheva, O.V. Soldatova, O.V. Sharikadze Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: multifactorial model of pathogenesis, clinical features, risk factors, and modern management strategies 76
---	--

Practicing Physician

A.V. Kabantseva, O.A. Panchenko, N.P. Tsapro, I.A. Serdiuk Complex war trauma in an adolescent: diagnosis and rehabilitation (clinical case) 92	A.V. Kabantseva, O.A. Panchenko, N.P. Tsapro, I.A. Serdiuk Complex war trauma in an adolescent: diagnosis and rehabilitation (clinical case) 92
---	---

UDC 618.17-008.8-055.25-(1-07):577.175.6+616.89-008

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1899>V.O. Dynnik¹, O.O. Dynnik², O.G. Verhoshanova¹, H.O. Havenko¹¹State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine²National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

Nature of the relationship between adrenal and sex hormones in case of menstrual disorders in girls from a frontline city depending on psychopathology

Abstract. Background. Given the increasing prevalence of mental health problems in the Ukrainian population of girls affected by war, there is significant interest in understanding potential biological mechanisms, including the contribution of sex hormones. The purpose was to clarify the patterns of relationships of adrenal and sex hormones in adolescent girls with menstrual disorders in a front-line city, taking into account mental status. **Materials and methods.** In 2022–2024, 179 adolescent girls aged 11–17 years with menstrual disorders were examined: 85 with abnormal uterine bleeding (AUB) and 94 with oligomenorrhea (OM). The examination algorithm included determination of blood levels of testosterone (T), estradiol (E₂), cortisol (C), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). The coefficients T/E₂, T/C, C/DHEA-S were calculated using untransformed, raw values of basal hormone levels. The diagnosis of psychopathology was made based on the clinical picture at the time of examination meeting the ICD-10 criteria. **Results.** When comparing the average levels of steroid hormones between patients with AUB and OM, it was found that the content of sex hormones (testosterone, E₂, T/E₂) in girls with OM without manifestations of psychopathology was significantly higher than in AUB ($P < 0.04–0.002$). In the presence of psychopathology, the reliability was maintained only in relation to E₂ ($P < 0.04$). Adrenal hormones (cortisol, DHEA-S, C/DHEA-S) did not have a significant difference between patients with AUB and OM without manifestations of psychopathology. In mental disorders, the level of DHEA-S was significantly higher in adolescents with OM ($P < 0.02$), and the ratio of C/DHEA-S was lower ($P < 0.03$) than in girls with AUB. The formation of psychopathology against the background of war in adolescent girls with different types of menstrual disorders occurs under the influence of specific changes in steroid hormones. AUB is characterized by an increase in sex hormones (testosterone, E₂), a decrease in cortisol and an increase in the ratio of C/DHEA-S. Psychopathology in OM, on the contrary, is formed against the background of reduced levels of sex hormones, an increase in the protective adrenal hormone DHEA-S and a decrease in the ratio of C/DHEA-S. All this may indicate that in girls with OM and psychopathology, the adrenal system parameters demonstrate a more adequate response of the body to stress. Adolescents with AUB are more maladapted, which may contribute to the transition of AUB to a recurrent form. **Conclusions.** The implementation of the steroid hormone response to war stress in girls with opposite conditions (AUB and OM) occurs differently depending on the type of disorder. In AUB and OM, opposite changes in sex hormones are noted, especially against the background of psychopathological states. The concentration of adrenal hormones also differs significantly in adolescents with AUB and OM. The general pattern of steroid hormones indicates a more adequate response to stress in girls with OM.

Keywords: adolescent girls; menstrual disorders; abnormal uterine bleeding; oligomenorrhea; sex and adrenal hormones; stress; war

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Диннік Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, заступниця директора з наукової роботи, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», просп. Ювілейний, 52-А, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: viktoriadynnik@gmail.com

For correspondence: Viktoriya Dynnik, MD, DSc, PhD, Deputy Director for Research, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Yuvileiny ave., 52-A, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: viktoriadynnik@gmail.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

Introduction

Adolescence is a period of time between puberty and psychophysical maturity, when endocrinological, metabolic and somatic changes occur. It is a very vulnerable period, especially for girls, because both sexual development and the menstrual cycle disorders can occur at this period. The spectrum of menstrual and related reproductive problems varies from minor disorders to serious, life-threatening diseases [1, 2]. On February 24, 2022, the lives of Ukrainians changed dramatically. Russia began a full-scale war, which had a very negative impact on the physical, mental, and psychological health of children and adolescents. The stressors of wartime life particularly affected citizens of the left-bank part of the country. Armed conflicts affect more than 1 in 10 children worldwide. Despite the fact that there is a lot of literature on mental health, the consequences of armed conflict for the physical health and development of children have not been studied enough. The current literature supports the pervasive impact of war as a form of violence against children and a negative social determinant of child health [3–5]. Many researchers report that ongoing military aggression and political violence increase mental health problems in children [6].

The consequences are both direct and indirect, involving immediate and long-term harm. The direct consequences of conflict include death, physical and psychological trauma, and family displacement. Indirect effects are associated with a wide range of factors, such as inadequate and unsafe living conditions, environmental hazards, family separation, and health risks associated with displacement [7]. Emotional instability, stress responses, anxiety, and other psychological symptoms have a profound impact on health and lead to menstrual disorders. This, in turn, contributes to mental and reproductive health disorders, cardiovascular and bone diseases [8–10].

It is well known that stress plays an important etiological role in many somatic and mental diseases [11]. The implementation of stress loads occurs at the expense of the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-ovarian systems. A normal menstrual cycle requires the integrity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, normal ovarian function, adequate endometrial response to ovarian steroids, and appropriate adrenal and thyroid function. The menstrual cycle is a vital indicator, the normality of which predicts the general state of health [12]. Knowledge of the duration and variations of the menstrual cycle is necessary for a timely decision on the need for therapeutic intervention. The characteristics of the menstrual cycle are described in terms of frequency, regularity, duration, and amount of menstrual discharge. Results from multicenter studies indicate that menstrual cycles in adolescents, despite variability in the first gynecological year, usually range from 21 to 45 days, with the 5th percentile being 23 days and the 95th percentile being 90 days [13, 14]. The menstrual cycle involves a complex interplay of hormones and requires the harmony of both endogenous and environmental factors. However, in a country where war is ongoing, menstrual problems have become widespread in adolescent girls. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis is one of the major systems in-

involved in stress responses and this system interacts with ovarian hormones [15].

More studies are emerging on the interaction of adrenal and sex hormones in stressful situations. It is emphasized that the study of several hormones acting in concert may be more fruitful than the study of individual ones and a better indicator of the complex system represented by these hormones [16].

The purpose of our study was to clarify the patterns of relationships between adrenal and sex hormones in adolescent girls with menstrual disorders in a front-line city, taking into account mental status.

Materials and methods

179 adolescent girls aged 11–17 years with menstrual cycle disorders were under observation: 85 with abnormal uterine bleeding (AUB) and 94 with oligomenorrhea (OM). All of them underwent inpatient treatment at the Department of Pediatric Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of the SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine” in 2022–2024. The examination algorithm included determination of testosterone (T), estradiol (E_2), cortisol (C), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels. Hormonal studies were performed on an enzyme immunophotometer Rayto RT-2100C (Germany) using kits from the Best Diagnostic company (Kyiv, Ukraine) and Astra Biotech (Germany). The T/ E_2 , T/C, C/DHEA-S coefficients were calculated using untransformed, raw values.

All girls were examined by a psychiatrist, and the diagnosis of psychopathology was made on the basis of the clinical picture meeting the ICD-10 criteria for neurotic disorder (F48), anxiety disorder (F41.1), depressive disorder (F32), anxiety-depressive disorder (F41.2), and somatoform-vegetative dysfunction (F45). The exclusion criteria were manifest psychosis (organic/endogenous); severe somatic disease in the decompensation stage; the presence of a current organic disease of the central nervous system, hallucinatory-delusional register disorders at the time of examination; mental retardation (F70); oligophrenic defect within the framework of childhood-type schizophrenia (F20.5). The risk group is represented by non-pathological reactions to stress in conditions of war and combat.

Among girls with AUB against the background of the war in the frontline city of Kharkiv, psychopathology was detected in 53.4 %, in OM — in 47.5 %. Moreover, depressive and anxiety-depressive states in AUB amounted to 26.0 %, and in OM they were registered much more often — 43.8 % ($P < 0.01$). The number of girls from the risk group was 26.3 % among patients with OM and 11 % — with AUB ($P < 0.02$).

Statistical processing of the study results was carried out by classical mathematical methods of variational statistics using the statistical package Statgraphics Plus 5.0. Descriptive characteristics are presented as mean (M), standard deviation (SD), median (Me), or percentage (n (%)), with percentages rounded to first decimal place. The relationship between two signs was assessed using correlation analysis with calculation of the Pearson coefficient. P-values below

0.05 indicate statistically significant non-zero correlations at the 95% confidence level. Student’s t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney, χ^2 were used to compare the indicators.

The patients and their parents were informed about participation in the study, its methods and gave their written informed consent. This study was approved by the Bioethics and Deontology Committee of the SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine”.

Results

Comparative analysis of hormonal background in AUB (Table 1) depending on comorbid mental disorders revealed that majority of average hormone levels did not differ significantly, with the exception of E_2 . Its content significantly increases in the presence of pathology from the mental sphere.

In patients with OM (Table 2), no significant difference in the average blood levels of steroid hormones depending on psychopathology was also found, except for E_2 . If in girls with AUB and psychopathology the level of E_2 significantly increased, then in OM it significantly decreased.

Due to the lack of significant differences between the risk and other groups, we subsequently compared girls with and without psychopathology.

The average levels of steroid hormones were compared among patients AUB and OM, and it was found that the content of sex hormones (T , E_2 , T/E_2) in OM without manifestations of psychopathology was significantly higher than in AUB ($P < 0.04-0.002$). In the presence of psychopathology, the reliability was maintained only in relation to E_2 , its concentration was lower than in AUB ($P < 0.04$), the ratio of T/E_2 , on the contrary, significantly increased in patients with OM ($P < 0.04$). Adrenal hormones (C , $DHEA-S$, $C/DHEA-S$) did not have a significant difference in patients with AUB and OM without psychopathology. In mental disorders, the level of $DHEA-S$ was significantly higher

among adolescents with OM ($P < 0.02$), and the ratio of $C/DHEA-S$ was lower ($P < 0.03$) than in girls with AUB. Individual analysis revealed that in girls with AUB and comorbid psychopathology, in relation to patients without psychopathology, high values (above 75th percentile, Fig. 1)

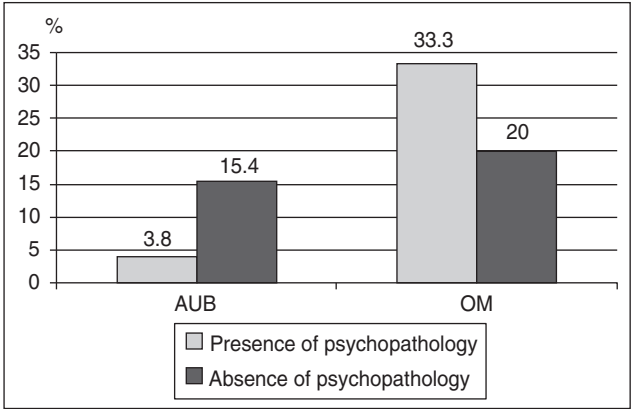


Figure 1. Percentage of girls with high testosterone values taking into account psychopathology

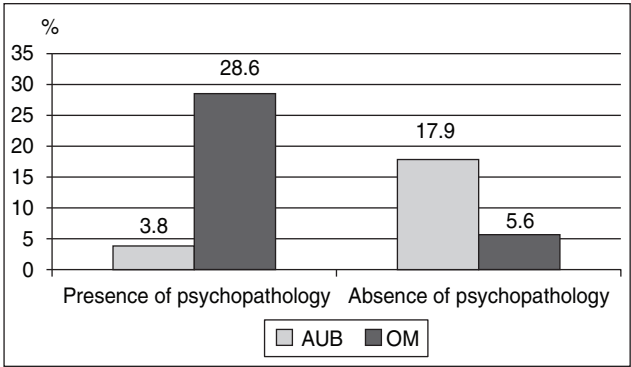


Figure 2. Percentage of girls with high E_2 values taking into account psychopathology

Table 1. Average values of adrenal and sex hormones in adolescent girls with AUB and with or without psychopathology, $M \pm SD$, Me

Hormones	Psychopathology		
	Absent	Risk group	Present
T, nmol/l	1.34 ± 0.82 1.33	1.33 ± 0.90 1.38	1.76 ± 1.48 1.27
E ₂ , nmol/l	0.31 ± 0.12 0.29	0.34 ± 0.21 0.26	0.45 ± 0.30* 0.34
T/E ₂ , units	4.53 ± 2.46 4.68	4.17 ± 2.91 3.81	6.39 ± 6.84 4.59
T/C, units	0.005 ± 0.002 0.005	0.004 ± 0.002 0.003	0.005 ± 0.003 0.004
C, nmol/l	331.70 ± 169.99 309.5	407.75 ± 188.24 369.85	360.80 ± 149.69 343.6
DHEA-S, mcmol/l	6.16 ± 4.12 5.62	4.81 ± 1.55 4.93	5.33 ± 3.15 4.73
C/DHEA-S, units	91.05 ± 80.15 61.18	97.91 ± 58.99 90.86	96.80 ± 70.76 60.15

Note: * – statistical significance level $P < 0.04$ compared to the group without psychopathology.

of testosterone significantly increased ($P < 0.05$), and those within physiological values decreased ($P < 0.008$).

The percentage of girls with high E₂ values, like testosterone, increased significantly in the presence of psychopathology ($P < 0.03$; Fig. 2).

The number of girls with low cortisol values in psychopathology significantly decreased ($P < 0.04$; Fig. 3). DHEA-S content (Fig. 4) did not significantly differ in girls without and with psychopathology, the same applies to the C/DHEA-S ratio (Fig. 5).

With OM and psychopathology, unlike AUB, the percentage of adolescents with high levels of E₂ significantly decreased ($P < 0.008$; Fig. 2). Concentrations of cortisol did not have significant differences depending on the presence of psychopathology (Fig. 3). The same situation was observed in relation to the C/DHEA-S ratio. The level of DHEA-S above 90th percentile in adolescents with OM significantly increased with psychopathology ($P < 0.05$; Fig. 4).

Comparison of steroid hormones between patients with AUB and OM made it possible to find that high testosterone, E_2 values were significantly more often recorded in OM patients without psychopathology ($P < 0.002-0.04$); in OM with concomitant psychopathology, the number of girls with high E_2 values significantly decreased ($P < 0.006$) in relation to adolescents with AUB (Fig. 1, 2). Low DHEA-S levels were more common in patients with AUB than OM, and this was significant in girls without psychopathology ($P < 0.045$). Increased DHEA-S values, on the contrary, were more common in patients with OM and this was significant in adolescents with psychopathology ($P < 0.0001$; Fig. 4). The C/DHEA-S ratio in OM was more often reduced and significantly reduced in psychopathology compared to patients with AUB ($P < 0.0001$). High C/DHEA-S values are more common in patients with AUB (Fig. 5).

Given the close relationship between adrenal and sex hormones, the correlations of these hormones in adoles-

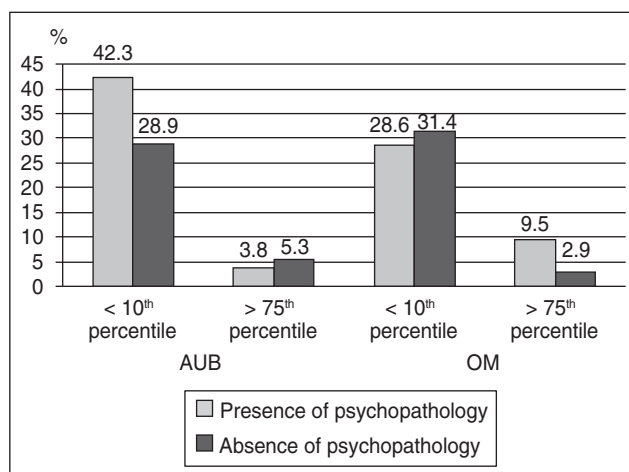


Figure 3. Percentage of girls with different levels of cortisol depending on psychopathology

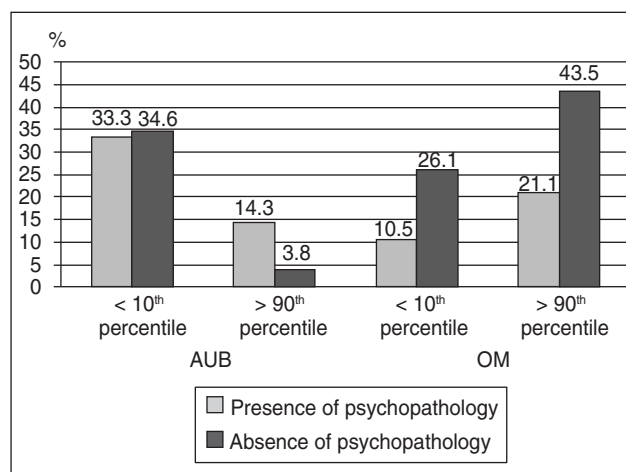


Figure 4. Percentage of girls with different levels of DHEA-S taking into account psychopathology

Table 2. Average values of adrenal and sex hormones in adolescent girls with OM and with or without psychopathology, $M \pm SD$, Me

Hormones	Psychopathology		
	Absent	Risk group	Present
T, nmol/l	2.43 ± 1.21 2.7	2.24 ± 1.44 2.35	1.92 ± 1.01 1.63
E ₂ , nmol/l	0.54 ± 0.50 0.27	0.50 ± 0.45 0.28	0.33 ± 0.17* 0.29
T/E ₂ , units	7.32 ± 4.83 7.1	8.37 ± 6.52 6.77	7.11 ± 4.69 6.15
T/C, units	0.008 ± 0.005 0.005	0.006 ± 0.005 0.006	0.006 ± 0.004 0.005
C, nmol/l	400.19 ± 188.52 436.5	448.67 ± 259.86 409.9	351.40 ± 126.25 341.5
DHEA-S, mcmol/l	8.89 ± 6.26 6.45	8.70 ± 5.18 6.35	8.95 ± 6.43 6.28
C/DHEA-S, units	66.69 ± 61.11 48.93	61.19 ± 34.84 55.10	62.91 ± 53.64 40.28

Note: * — statistical significance level $P < 0.02$ compared to the group without psychopathology.

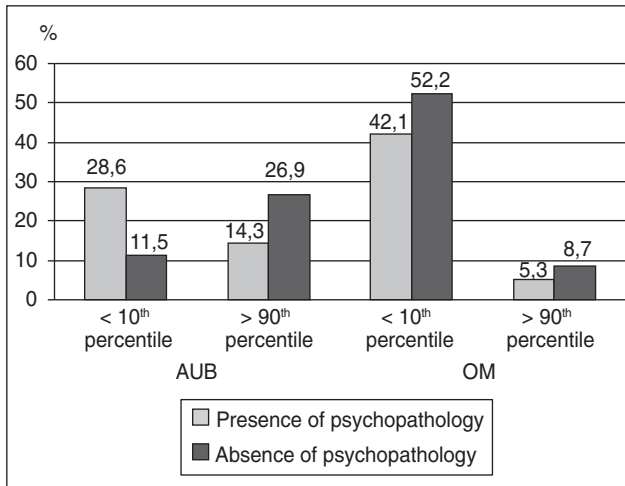


Figure 5. Percentage of patients with different values of the C/DHEA-S ratio taking into account psychopathology

cents with menstrual disorders were analyzed taking into account psychopathology.

Regardless of the type of menstrual disorders in the absence of manifestations of mental sphere pathology, a negative high correlation was observed between DHEA-S and C/DHEA-S (for AUB: $r = -0.70$; $P < 0.003$ and for OM: $r = -0.53$; $P < 0.019$). An even tighter relationship was found in mental health disorders (for AUB: $r = -0.71$; $P < 0.0002$ and for OM: $r = -0.70$; $P < 0.0002$). In AUB, regardless of the presence of psychopathology, there was a direct close relationship between DHEA-S and testosterone (without psychopathology: $r = 0.617$; $P < 0.006$ and with psychopathology: $r = 0.813$; $P < 0.0000$). In OM, such a relationship was found only in the presence of psychopathological changes ($r = 0.48$; $P < 0.019$). That is, these two hormones respond to stress together (associated reaction), although in adulthood, the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes have a feedback relationship [17]. In patients with OM without manifestations of mental pathology, a negative relationship was observed between DHEA-S and E_2 ($r = -0.61$; $P < 0.005$), and in AUB, a direct relationship between testosterone and E_2 ($r = 0.63$; $P < 0.005$). All this indicates that adrenal and sex hormones participate in the realization of stress in girls with menstrual disorders, both with and without manifestations of psychopathology.

Discussion

The menstrual cycle is an indicator of health and a vital sign from menarche to menopause [18]. In a cohort study involving more than 80 thousand women, it was proven that irregular menstruation is associated not only with an increased risk of reproductive loss, but also with cardiovascular pathology [19].

Ovarian function is inextricably linked to almost all aspects of women's health, including immune function, sleep quality, mental health, bone health, cardiovascular system and much more. Changes in biomarkers of ovarian function affect the regularity of the menstrual cycle and the formation of psychopathological states [20]. When analyzing the

percentage of girls with different levels of steroid hormones, it was found that in the presence of psychopathological manifestations in patients with AUB compared to those who did not have changes in mental status, the number of girls with high testosterone ($P < 0.05$), E_2 ($P < 0.03$) values significantly increases. According to some authors, high levels of testosterone, cortisol, E_2 contribute to the formation of depression [21]. However, low E_2 is also noted, which was not recorded in patients without psychopathology. There are reports that adolescents who had both increased and decreased levels of sex hormones were more prone to the appearance of depressive and anxiety symptoms. However, these issues continue to be discussed [22, 23]. Cortisol, on the contrary, significantly decreased ($P < 0.04$) and its low values were found in almost a third of patients. High concentrations of DHEA-S, a protective hormone, in girls with psychopathology compared to adolescents without manifestations of psychopathological deviations are reduced by 2 times. The ratio of C/DHEA-S, which best reflects the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, tends to increase (by 2 times) and this can serve as a marker of mental distress [24]. The formation of psychopathological changes in girls with AUB against the background of military stress occurs due to an increase in sex and a decrease in adrenal hormones. Literature sources indicate that a violation of the delicate balance that regulates the synthesis of DHEA-S can lead to changes in the production of steroid hormones and alterations in mental status [25].

In OM, as well as in AUB with disorders of the mental sphere compared to girls without mental health problems, there is a 1.2–1.3-fold increase in high concentrations of testosterone and E_2 ($P < 0.04$). At the same time, a decrease in low levels of E_2 is also noted ($P < 0.008$). Elevated cortisol values in girls with psychopathology decreased by more than 3 times, and 31.4 % of adolescents had low levels. The number of girls with low DHEA-S increased by 2.5 times, but their proportion compared to patients with AUB was significantly higher ($P < 0.04$) and was slightly less than a third (26.1 %). If the level of DHEA-S above 75th percentile had no significant differences between adolescents with and without manifestations of mental pathology and was recorded in almost half of the patients, then the proportion of patients with psychopathology and DHEA-S content above 90th percentile significantly decreased ($P < 0.05$). Unlike girls with AUB, the C/DHEA-S ratio in most adolescents with OM and psychopathology is significantly reduced (< 10th percentile — 52.2 %). High figures for the C/DHEA-S ratio were recorded in isolated cases.

Thus, it can be concluded that adrenal and sex hormones participate in the implementation of stress in menstrual cycle disorders and comorbid psychopathology, and in girls with AUB and OM this happens differently. The biological mechanisms by which the effect of stress interacts with the reproductive endocrine environment, contributing to the risk of depression, have not been studied sufficiently. On the one hand, there is evidence that the level of E_2 in depressive states is increased [21], on the other hand, data are provided on the negative relationship between 17- β estradiol in blood serum and the severity of depressive syndromes [26, 27]. It is believed that DHEA-S is a protective hormone —

it provides neuroprotection and counteracts the harmful long-term neurotoxic effects of cortisol [28]. However, there are publications that high levels of DHEA-S and low C/DHEA-S ratio contribute to the development of symptoms of post-traumatic stress disorder [29]. The increased C/DHEA ratio observed under stress conditions suggests a possible dissociation of the secretion of these hormones and may be a marker of the formation of depression [25].

There are works suggesting that the appearance of depressive and anxiety symptoms in girls of pubertal age is mainly influenced by a change in sensitivity to hormone fluctuations and there is individual variability in hormonal reactions [29, 30].

Summing up the results of the study, it can be stated that against the background of the war in Ukraine, the formation of psychopathology in adolescents with AUB occurs more often with high values of testosterone, E_2 and low cortisol. DHEA-S tends to decrease, and the C/DHEA-S ratio to increase, which may contribute to the formation of such psychopathological conditions as depression. With OM, on the contrary, high numbers of testosterone, E_2 are more characteristic of girls without psychopathology. Low values of cortisol, as well as with AUB, increase. The level of DHEA-S, unlike in girls with AUB, also increases with the appearance of psychopathology, and the C/DHEA-S ratio almost does not change in adolescents with and without psychopathology, and in most of them its values are reduced (42.1 % with psychopathology and 52.2 % without psychopathology). On the one hand, this may indicate a more adaptive response to stress, on the other hand, such a dissociation of hormones may contribute to the formation of post-traumatic stress disorder.

Accumulation of data on the complex relationships between stress and the endocrine system in adolescence will contribute to the development of strategies to improve the lives of girls, overcoming the difficulties of chronic stress, hormonal imbalance as a result of the war, which has been going on for fourth year.

Conclusions

1. Girls with menstrual disorders undergo significant changes in the production of steroid hormones under the influence of war. The release of adrenal and gonadal hormones in response to the stress of living in a front-line city, their relationship has a direct impact on the implementation of a stressful situation and varies depending on the type of disorder and the presence of comorbid psychopathology.

2. Comparison of the hormonal status of patients with AUB and OM without psychopathology revealed that in patients with OM, sex hormones (testosterone, E_2) responsible for the implementation of stress loads were significantly higher than in patients with AUB. In the presence of psychopathological changes, cortisol, the ratio of T/E_2 and T/C were higher in OM, and E_2 and the C/DHEA-S were significantly lower than in OM. It can be assumed that girls with OM were more adapted to stressful loads.

3. Relationship of hormones is of decisive importance for the balance of the stress system. Regardless of the type of menstrual disorders (AUB or OM) and the presence of comorbid psychopathology, a negative high correlation is found between DHEA-S and C/DHEA-S (for AUB: $r = -0.70...$

-0.74 ; $P < 0.0013-0.0002$; for OM: $r = -0.53... -0.70$; $P < 0.019-0.0002$), a direct relationship between DHEA-S and testosterone (for AUB: $r = 0.62-0.81$; $P < 0.006-0.0000$; for OM: $r = 0.48$; $P < 0.019$), which confirms the close link between adrenal and sex hormones involved in the implementation of stressful loads.

References

1. Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/>.
2. Smith CE, Biro FM. Pubertal Development: What's Normal/What's Not. Clin Obstet Gynecol. 2020 Sep;63(3):491-503. doi: 10.1097/GRF.0000000000000537.
3. Jayuphan J, Sangthong R, Hayeevani N, Assanangkornchai S, McNeil E. Mental health problems from direct vs indirect exposure to violent events among children born and growing up in a conflict zone of southern Thailand. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2020 Jan;55(1):57-62. doi: 10.1007/s00127-019-01732-8.
4. Avendaño-Vázquez CJ, Reina-Gamba NC, Daza-Castillo LA, Quarantini L. Nursing Interventions in Children Living Under Armed Conflict Situations and Quality of Life: A Scoping Review. J Pediatr Nurs. 2021 May-Jun;58:44-52. doi: 10.1016/j.pedn.2020.11.012.
5. Bendavid E, Boerma T, Akseer N, Langer A, Malembaka EB, Okiro EA, et al. The effects of armed conflict on the health of women and children. Lancet. 2021 Feb 6;397(10273):522-532. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00131-8.
6. Slone M, Peer A. Children's Reactions to War, Armed Conflict and Displacement: Resilience in a Social Climate of Support. Curr Psychiatry Rep. 2021 Oct 6;23(11):76. doi: 10.1007/s11920-021-01283-3.
7. Kadir A, Shenoda S, Goldhagen J. Effects of armed conflict on child health and development: A systematic review. PLoS One. 2019 Jan 16;14(1):e0210071. doi: 10.1371/journal.pone.0210071.
8. Sundari T, George AJ, Sinu E. Psychosocial Problems of Adolescent Girls during Menstruation. J Mental Health Educ. 2022 Apr;3(2):47-63.
9. Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. Saudi Med J. 2018 Jan;39(1):67-73. doi: 10.15537/smj.2018.1.21438.
10. Keenan K, Hipwell AE, Polonsky TS. Menstrual Cycle Irregularity in Adolescence Is Associated With Cardiometabolic Health in Early Adulthood. J Am Heart Assoc. 2023 Sep 19;12(18):e029372. doi: 10.1161/JAHA.123.029372.
11. Vurgun E, Memet B, Kocaturk E, Guntas G. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in chronic spontaneous urticaria. Turkish Journal of Biochemistry. 2021;46(2):191-196. doi: 10.1515/tjb-2020-0304.
12. De Sanctis V, Soliman AT, Tzoulis P, et al. Hypomenorrhea in Adolescents and Youths: Normal Variant or Menstrual Disorder? Revision of Literature and Personal Experience. Acta Biomed. 2022 Mar 14;93(1):e2022157. doi: 10.23750/abm.v93i1.12804.
13. Iriyeva K. The normal menstrual cycle. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2022 May;52(5):101183. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101183.
14. Abbasi S, Naz S, Khalid S, Bukhari A. Menstrual Pattern and Common Menstrual Disorders among Adolescent Girls. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 2022;16(6):1031-1033. doi: 10.53350/pjmhs221661031.
15. Koysombat K, Dhillon WS, Abbara A. Assessing hypothalamic pituitary gonadal function in reproductive disorders. Clin Sci (Lond). 2023 Jun 14;137(11):863-879. doi: 10.1042/CS20220146.

16. Krinke E, Held U, Steigmiller K, Felmingham K, Kleim B. Sex hormones and cortisol during experimental trauma memory consolidation: Prospective association with intrusive memories. *Eur J Psychotraumatol*. 2022 Mar 31;13(1):2040818. doi: 10.1080/20008198.2022.2040818.
17. Chafkin JE, O'Brien JM, Medrano FN, et al. A dual-system, machine-learning approach reveals how daily pubertal hormones relate to psychological well-being in everyday life. *Dev Cogn Neurosci*. 2022 Dec;58:101158. doi: 10.1016/j.dcn.2022.101158.
18. Rosen Vollmar AK, Mahalingaiah S, Jukic AM. The Menstrual Cycle as a Vital Sign: A Comprehensive Review. *F&S Reviews*. 2024;100081. doi: 10.1016/j.xfnr.2024.100081.
19. Wang YX, Stuart JJ, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual Cycle Regularity and Length Across the Reproductive Lifespan and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2238513. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38513.
20. Shea AA, Vitzthum VJ. The extent and causes of natural variation in menstrual cycles: Integrating empirically-based models of ovarian cycling into research on women's health. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2020;32:41-49. doi: 10.1016/j.ddmod.2020.11.002.
21. Chronister BN, Gonzalez E, Lopez-Paredes D, et al. Testosterone, estradiol, DHEA and cortisol in relation to anxiety and depression scores in adolescents. *J Affect Disord*. 2021 Nov 1;294:838-846. doi: 10.1016/j.jad.2021.07.026.
22. Luo D, Dashti SG, Sawyer SM, Vijayakumar N. Pubertal hormones and mental health problems in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2024 Oct 1;76:102828. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102828.
23. Bashkatov SA, Garipova MI. On the age-specific neurochemical and endocrine biomarkers of temperament traits in adolescents. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2022;43:118-124. doi: 10.1016/j.cobeha.2021.09.002.
24. Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1237-1239. doi: 10.1176/appi.ajp.159.7.1237.
25. Hamidovic A, Soumare F, Naveed A, et al. Reduced Dehydroepiandrosterone-Sulfate Levels in the Mid-Luteal Subphase of the Menstrual Cycle: Implications to Women's Health Research. *Metabolites*. 2022 Oct 4;12(10):941. doi: 10.3390/metabo12100941.
26. Pletzer B, Poppelaars ES, Klackl J, Jonas E. The gonadal response to social stress and its relationship to cortisol. *Stress*. 2021;24(6):866-875. doi: 10.1080/10253890.2021.1891220.
27. Koskinen MK, Aatsinki A, Kortessluoma S, et al. Hair cortisol, cortisone and DHEA concentrations and the composition of microbiota in toddlers. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Aug;154:106309. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106309.
28. Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD, et al. Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Mar;41:33-45. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.002.
29. Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JS, et al. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jul;45:179-186. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.001.
30. Wiecek K, Targonskaya A, Maslowski K. Reproductive hormones and female mental wellbeing. *Women*. 2023; 3(3):432-444. doi: 10.3390/women3030033.
31. Andersen E, Klusmann H, Eisenlohr-Moul T, Baresich K, Girdler S. Life stress influences the relationship between sex hormone fluctuation and affective symptoms in peripubertal female adolescents. *Dev Psychopathol*. 2024 May;36(2):821-833. doi: 10.1017/S095457942300010X.

Received 10.07.2025

Revised 13.08.2025

Accepted 29.08.2025

Information about authors

Viktoria Dynnik, MD, DSc, PhD, Deputy Director for Research, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriadynnik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>

Oleksandra Dynnik, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: dynunja15@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>

Oksana Verhoshanova, PhD, Head of the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: oksanaverhoshanova69@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2793-4060>

Hanna Havenko, PhD, Junior Research Fellow at the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: annetka550@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1344-0051>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out as part of the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine under the research plan "To investigate the peculiarities of the course of the chronic non-infectious diseases that adolescents have in war and post-war conditions and to improve their medical-psychological rehabilitation system" of the Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (state registration number: 0123U103127).

Authors' contribution. V.O. Dynnik — concept and design of study, text writing, editing; O.O. Dynnik — text writing; O.G. Verhoshanova — collection and processing of the material, text writing; H.O. Havenko — collection and processing of the material.

Диннік В.О.¹, Диннік О.О.², Верхошанова О.Г.¹, Гавенко Г.О.¹

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» м. Харків, Україна

²Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

Характер зв'язків між наднирковими і статевими гормонами при порушеннях менструального циклу в дівчат із прифронтового міста залежно від психопатології

Резюме. Актуальність. З огляду на зростання поширеності психічних проблем в українських дівчат під впливом війни існує значний інтерес до розуміння потенційних біологічних механізмів, зокрема ролі статевих гормонів. **Мета дослідження:** вивчити патерни зв'язків між наднирковими

й статевими гормонами в дівчат-підлітків із розладами менструального циклу у прифронтовому місті з урахуванням психічного статусу. **Матеріали та методи.** У період 2022–2024 років обстежено 179 дівчат-підлітків віком 11–17 років із порушеннями менструального циклу: 85 — з аномальними мат-

ковими кровотечами (АМК) та 94 — з олігоменореєю (ОМ). До алгоритму обстеження входило визначення рівнів в крові тестостерону (Т), естрадіолу (E_2), кортизолу (К), дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С). Обчислювали коефіцієнти T/E_2 , T/K , $K/ДГЕА-С$, використовуючи неперетворені, необроблені значення базального рівня гормонів. Психопатологію діагностували на основі відповідності клінічної картини на момент обстеження критеріям МКХ-10. **Результати.** При порівнянні середніх рівнів стероїдних гормонів у хворих з АМК і ОМ з'ясувалося, що вміст статевих гормонів (тестостерон, E_2 , T/E_2) у дівчат з ОМ без проявів психопатології був значно вищим, ніж при АМК ($P < 0,04-0,002$). За наявності психічних проблем вірогідність зберігалася тільки щодо E_2 ($P < 0,04$). Уміст надниркових гормонів (кортизол, ДГЕА-С, $K/ДГЕА-С$) не мав суттєвої різниці в пацієнток з АМК і ОМ без проявів психопатології. При розладах психічної сфери рівень ДГЕА-С був значно вищим у підлітків з ОМ ($P < 0,02$), а співвідношення $K/ДГЕА-С$ — нижчим ($P < 0,03$), ніж у дівчат з АМК. Формування психопатології на тлі війни в дівчат-підлітків із різними за типом порушеннями менструальної функції відбувається під впливом специфічних змін стеро-

їдних гормонів. Для АМК характерно підвищення статевих гормонів (тестостерон, E_2), зниження кортизолу і збільшення співвідношення $K/ДГЕА-С$. Психопатологія при ОМ, навпаки, формується на тлі зниження рівнів статевих гормонів, збільшення захисного надниркового гормону ДГЕА-С і зменшення коефіцієнта $K/ДГЕА-С$. Усе це може свідчити, що в дівчат з ОМ і психопатологією показники надниркової системи демонструють більш адекватну реакцію організму на стрес. Підлітки з АМК більш дезадаптовані, що може призводити до переходу АМК в рецидивуючу форму. **Висновки.** Реалізація відповіді стероїдних гормонів на стрес війни в дівчат із протилежними розладами менструальної функції (АМК і ОМ) відбувається по-різному залежно від типу порушення. При АМК і ОМ відмічаються протилежні зміни статевих гормонів, особливо на тлі психопатологічних станів. Концентрації надниркових гормонів також суттєво відрізняються в підлітків з АМК і ОМ. Загальний патерн стероїдних гормонів свідчить про більш адекватну реакцію на стрес у дівчат з ОМ.

Ключові слова: дівчата-підлітки; порушення менструальної функції; аномальні маткові кровотечі; олігоменорея; статеві й надниркові гормони; стрес; війна

УДК 371.711-053.6:616-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1900>

Даниленко Г.М.¹, Страшок Л.А.^{1,2}, Міхановська Н.Г.^{1,3}, Сидоренко Т.П.¹, Ісакова М.Ю.¹, Завеля Е.М.^{1,2}, Єщенко А.В.^{1,2}, Водолажський М.Л.¹, Кошман Т.В.¹, Фоміна Є.В.³

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Профілактичні огляди школярів як дієвий інструмент у збереженні здоров'я підлітків — майбутніх захисників України

Резюме. Актуальність. Питання організації та надання медичної допомоги дітям та підліткам під час війни набуває особливої ваги для майбутнього України і є гострою проблемою для фахівців первинної ланки охорони здоров'я. **Мета** дослідження: узагальнення даних світового, вітчизняного та власного досвіду з організації профілактичної допомоги дітям шкільного віку та підліткам для підвищення компетентності фахівців первинної ланки охорони здоров'я щодо профілактичної складової частини медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків — майбутніх захисників України. **Матеріали та методи.** Проаналізовано досвід впровадження європейських моделей первинної допомоги школярам, нормативні документи щодо організації та проведення профілактичних медичних оглядів дітей шкільного віку у період військової агресії, проанкетовано 145 лікарів, які надають медичну допомогу дітям і підліткам. **Результати.** Профілактичні медичні огляди дітей шкільного віку та підлітків проводяться майже у всіх країнах Європи, але команди фахівців, строки та обсяги проведення обстежень варіюють. За вітчизняними даними, проведення щорічних медичних оглядів школярів є ефективним як частина системи охорони здоров'я учнівської молоді. За результатами власних досліджень щодо організації медичної допомоги підліткам та учнівській молоді в Україні під час військової агресії встановлено недостатню маршрутизацію медичних оглядів із залученням профільних спеціалістів, дефіцит дитячих фахівців з різних спеціальностей, недостатню взаємодію між батьками, педагогами та медичними працівниками. Реалізація чинного наказу МОЗ № 2003 від 03.12.2024 р., згідно з яким всю відповідальність щодо організації, проведення та висновків профілактичного медичного огляду покладено на лікаря первинної ланки без забезпечення взаємодії із закладами освіти, не вирішить питання збереження здоров'я підлітків — майбутніх захисників України. **Висновки.** Організація та проведення профілактичних медичних оглядів дітей шкільного віку та підлітків потребує удосконалення щодо забезпечення доступності до профільних спеціалістів, лабораторно-інструментального обстеження, підвищення компетентності лікарів з питань фізіології та патології дітей різного віку, подолання неузгодженості відповідного наказу про профілактичні огляди з обсягом роботи лікаря первинної медико-санітарної допомоги.

Ключові слова: діти шкільного віку; підлітки; профілактичні медичні огляди; первинна медико-санітарна допомога; інтегративна медицина

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Страшок Лариса Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», просп. Ювілейний, 52-А, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; тел.: +380 (50) 218-99-91; професор, кафедра педіатрії № 3 та неонатології, ННІ післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна

For correspondence: Larysa Strashok, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Scientific Organization of Medical Care for Schoolchildren and Adolescents, Institute of Children and Adolescent Health Care of NAMSU, Yuvileyny ave., 52-A, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (50) 218-99-91; Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Збереження здоров'я дітей та підлітків України у воєнний час та у повоєнний період є справою першочергової важливості для вітчизняної медичної спільноти та набуває особливої ваги для майбутнього України. Результати численних досліджень щодо проблем охорони здоров'я цієї верстви населення свідчать про те, що внаслідок гуманітарної кризи загальна кількість дітей зменшилася, багато школярів та підлітків набуло статусу переміщених осіб, погіршилися умови навчання [1–3]. Питання організації та надання медичної допомоги дітям та підліткам під час війни є особливо актуальними для фахівців первинної ланки охорони здоров'я.

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІОЗДП НАМН України»), м. Харків, протягом тривалого часу займається проблемами організації та надання медичної допомоги дітям шкільного віку та учнівської молоді. За результатами власних досліджень показано, що на третьому році війни в Україні зберігається етапність надання медичної допомоги дітям і підліткам: на первинному рівні медична допомога надається педіатрами, лікарями загальної практики — сімейної медицини, на вторинній ланці лікарями — профільними спеціалістами, лікарями та фахівцями клінік, дружніх до молоді, з використанням різних форматів (online/offline); відповідна спеціалізована медична допомога надається у закладах III рівня та клінічних підрозділах наукових установ, зокрема ДУ «ІОЗДП НАМН України» [4–8]. Надзвичайно важлива роль у збереженні здоров'я школярів та учнівської молоді належить профілактичному напрямку, а саме проведенню профілактичних медичних оглядів дітей та підлітків.

Важливо наголосити, що труднощі надання медичної допомоги школярам зумовлені тим, що батьки часто недооцінюють стан здоров'я своєї дитини, а підлітки не можуть надати об'єктивну оцінку стану свого здоров'я в силу вікових особливостей. Це призводить до відмови від своєчасних обстежень і лікування, або вони взагалі не звертаються до лікарів.

Разом з тим і недостатня обізнаність лікарів щодо морфофункціональних особливостей дітей та підлітків може призвести до неправильного трактування стану здоров'я, призначення неадекватного лікування, а це може сприяти хронізації захворювань, невротизації, формуванню коморбідної патології.

Мета дослідження: узагальнення даних світового, вітчизняного та власного досвіду з організації профілактичної допомоги дітям шкільного віку та підліткам, підвищення компетентності фахівців щодо профілактичного складника медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків — майбутніх захисників України.

Матеріали та методи

Проаналізовано:

— нормативно-правові документи щодо організації та проведення профілактичних медичних оглядів дітей шкільного віку і підлітків у період військової агресії [8–12];

— світовий і вітчизняний досвід реалізації моделей медичного обслуговування за профілактичним напрямком на рівні первинної медичної допомоги дітям, підліткам і молоді, а саме: європейські моделі первинної допомоги школярам (SHS — school health services) і підліткам (AHS/AFHS — adolescent health services/adolescent friendly health services) з різним рівнем державного і місцевого підпорядкування та фінансування, проєкт «Клініки, дружні до молоді» (Youth-friendly clinics) [13];

— результати власних досліджень у 2024 році щодо анкетування 145 респондентів-лікарів з різних регіонів України, які надають первинну медичну допомогу дітям і підліткам, у тому числі беруть участь у проведенні профілактичних оглядів. Анкети розроблено науковцями ДУ «ІОЗДП НАМН України» з урахуванням основних положень і відповідно до етичних та морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину; ухвалено Комітетом з медичної етики при Державній установі «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» та затверджено вченою радою ДУ «ІОЗДП НАМН України». Заповнення анкети відбувалося в електронному форматі Google-форми. Для аналізу матеріалів дослідження використовувались методи інформаційної аналітики, статистична обробка.

Результати та обговорення

Основний висновок інформаційно-аналітичної оцінки міжнародних проєктів щодо охорони здоров'я учнівської молоді полягає саме у значущості використання здоров'язбережувальних технологій на етапі первинної медико-санітарної допомоги. З цих позицій вважаємо за доцільне звернути увагу на результати проведення МОСНА-проєкту (Оцінка моделей здоров'я дітей 2018–2020 рр.), який спрямований на визначення оптимальних моделей первинної медичної допомоги дітям (SHS) та підліткам (AHS). На думку авторів дослідження, саме профілактичні медичні огляди цієї верстви населення є головним і дієвим інструментом щодо своєчасного виявлення патологічних станів [13].

Профілактичні медичні огляди дітей шкільного віку та підлітків проводяться майже у всіх країнах Європи, але команди фахівців, строки проведення, цілі та програми використання скринінгових обстежень варіюються (табл. 1).

У більшості країн-учасниць SHS надається командою медичних працівників, яка найчастіше складається зі шкільної медсестри та шкільного лікаря. Майже у половині країн цю команду доповнюють інші медичні фахівці. Скринінг на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, біохімічних показників (глюкоза та холестерин в крові), психологічне анкетування підлітків рекомендується в багатьох розвинених країнах, але конкретні підходи (універсальний чи цільовий скринінг, вікові рамки) можуть дещо відрізнятися. Основні рекомендації базуються на доказовій медицині та керівництвах провідних професійних асоціацій.

У більш ніж половині країн ці провайдери SHS мають чітко визначені письмові посадові інструкції (табл. 2).

Рекомендації щодо AHS/AFHS (табл. 2) доступні майже в половині країн. Більшість країн має спеціалізовані центри, як правило, у містах. Деякі з них орієнтовані на вирішення конкретних проблем (сексуальне та репродуктивне здоров'я, психічне здоров'я), тоді як інші більш широко орієнтовані. У багатьох країнах ефективність AHS забезпечується роботою мультидисциплінарної команди.

Медичні сервіси щодо шкільної та підліткової медицини доповнюють одне одного, використовують здоров'язберігаючі технології, мають основну спрямованість на виховання здорового способу життя протягом цього періоду розвитку та становлення людини, що суттєво впливає як на збереження здоров'я дітей та підлітків, так і на все подальше життя. На жаль, питання міжпрофесійної взаємодії при наданні допомоги підліткам у більшості країн вирішуються недостатньо вдало, хоча саме у цьому віці проблеми зі здоров'ям набувають особливого психосоціального контексту, що потребує інтегративного підходу.

Одним з висновків дослідження МОСНА-проєкту 2018–2020 рр. була рекомендація європейським країнам щодо необхідності інвестицій у співпрацю між SHS/AHS та іншими фахівцями закладів первинної медичної допо-

моги. У випадку спостереження за дітьми з хронічними розладами, особливо з мультиморбідністю, ефективною є співпраця між SHS/AHS, закладами первинного та вторинного рівня медичної допомоги та освітянами. Їхній фаховий досвід сприятиме соціальній оптимізації лікування, поєднанню поліпшення оздоровчих результатів та навчальних досягнень як додаткового особистісно значущого стимулу для збереження здоров'я підлітками. Особливою проблемою в наданні профілактичної медичної допомоги школярам та підліткам визнано відсутність дієвої співпраці між професіоналами SHS, вчителями, адміністрацією школи, батьками та дітьми, представниками громади (включаючи інших постачальників медичних послуг, в тому числі і приватних).

На думку вітчизняних фахівців, підґрунтям ефективних профілактичних заходів у закладах освіти є проведення щорічних медичних оглядів школярів. Медичні профілактичні огляди є принциповою складовою частиною актуальної інформації про стан їхнього здоров'я, динаміку як фізичного, так і статевого розвитку, становлення особистості, організованого колективу і популяції в цілому. Дані, отримані на підставі аналізу результатів профоглядів, дозволяють оцінити поширеність і структуру захворювань, прогнозувати розвиток хронічних неінфекційних захворювань і на підставі цих даних створювати програми профілактичних заходів.

Таблиця 1. Медичні профілактичні огляди учнів у деяких країнах

Країна	Вік (або клас навчання)	Відповідальний за огляд
Австрія	Щорічно від початку навчання	Лікар. Лікування та надання рецептів захищено
Велика Британія	Іноді	
Італія	Відповідно до вимог національної служби охорони здоров'я	Огляди проводяться педіатрами первинної ланки на базі клінік
Польща	До навчання; 3-й клас початкової школи (9 років); 1-й клас неповної середньої школи (13 років); 1-й клас (16 років) і останній клас (18–19 років) повної середньої освіти	Лікарі, медичні сестри проводять скринінг
Фінляндія	Комплексний медичний огляд (окремо огляд стоматолога) у 1-му (7 років), 5-му (11 років) та 8-му (14 років) класах. А також загальний медичний огляд раз на рік у 2–9-му класах і у 1-й (16–17 років) та 2-й рік старшої школи	Комплексне медичне обстеження проводить медична сестра та лікар; загальне медичне обстеження — медична сестра та стоматолог; у 16–17 років — медична сестра, наприкінці навчання — лікар

Таблиця 2. Наявність шкільного та підліткового медичних сервісів у країнах Європи

Шкільна медицина SHS	Підліткова медицина AHS/AFHS
— з широкою національною політикою щодо SHS (Болгарія, Хорватія, Фінляндія, Нідерланди, Норвегія, Польща, Португалія, Швеція, Великобританія (Англія і Північна Ірландія)); — з помірною національною політикою щодо SHS (Кіпр, Естонія, Франція, Ісландія, Ірландія, Італія, Латвія, Литва, Люксембург та Румунія); — з обмеженою національною політикою щодо SHS (Австрія, Данія, Німеччина, Греція, Угорщина, Мальта і Словаччина); — без SHS взагалі (Чехія та Іспанія)	— з широкою політикою щодо AHS (Данія, Фінляндія, Франція, Нідерланди, Норвегія, Іспанія, Великобританія (Англія), меншою мірою Хорватія, Чехія, Естонія, Італія, Португалія та Словенія); — з помірною політикою щодо AHS (Австрія, Бельгія, Болгарія, Німеччина, Греція, Ірландія, Люксембург і Швеція); — з обмеженою політикою щодо AHS (Кіпр, Угорщина, Ісландія, Латвія, Литва, Мальта, Польща, Румунія, Словаччина)

Сьогодні медичні профілактичні огляди проводяться 1 раз на рік серед школярів та підлітків. Актуальність інформації залежить від якості організації та змісту оглядів. Водночас вітчизняні автори вказують на те, що недостатня профілактична спрямованість у роботі лікарів первинної ланки зумовлена надзвичайно великим обсягом їхньої роботи [14].

Результати досліджень про отримання медичної допомоги населенням, у тому числі дітьми та підлітками, у період воєнного стану свідчать про стрімке зростання сервісів в онлайн-режимі, зокрема ідеться про послуги телемедицини — консультації з лікарем у чаті, телефоні або за допомогою відеозв'язку. Кількість користувачів такими послугами збільшується, у тому числі внутрішньо переміщених осіб і закордонних пацієнтів. Це, з одного боку, ускладнює профілактичну роботу тому, що найчастіше пацієнти звертаються з приводу захворювання. З іншого боку, інформаційні технології, відеозв'язок дозволяють в онлайн-режимі вчасно проводити скринінгові анкетування з подальшим індивідуальним консультуванням [6, 7].

Під час повномасштабної війни державні гарантії охорони здоров'я дітей і підлітків є особливо актуальними. Воєнний стан суттєво не вплинув на порядок проходження обов'язкових медичних оглядів різних категорій населення, у тому числі дітей та підлітків. Вони, як і в мирний час, проводяться відповідно до законів та підзаконних актів України, зокрема законів України «Про охорону дитинства», «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «Про систему громадського здоров'я».

Водночас у період війни організацію та проведення профілактичних медичних оглядів дітей і підлітків регламентовано низкою державних документів, а саме: Наказом МОЗ України № 1351 від 25 липня 2023 р. «Про організацію медичних оглядів дітей та інших осіб для зарахування їх до закладів освіти, дитячих закладів оздоровлення та відпочинку» (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1682-23#Text>), Постановою Кабінету Міністрів України № 31 від 20 січня 2021 р. «Про затвердження Порядку здійснення медичного обслуговування учнів закладів загальної середньої освіти». Чинним наказом МОЗ щодо проведення профілактичних оглядів дітей та підлітків № 2003 від 3 грудня 2024 р. всю відповідальність щодо організації, проведення та висновків профілактичного медичного огляду покладено на лікаря первинної ланки — сімейного лікаря або педіатра, який робить висновки щодо спрямування дитини до профільних спеціалістів, визначає обсяг додаткових лабораторно-інструментальних обстежень.

У цих документах ретельно описано алгоритм дій медичних працівників (педіатрів/сімейних лікарів), що беруть участь у проведенні профілактичних медичних оглядів дітей і підлітків за їхнім віком, термін проведення командою фахівців, обсяг лабораторних досліджень, які є обов'язковими для зарахування дитини до закладів дошкільної освіти, загальної середньої освіти, закладів професійної (професійно-технічної), фахової передвищої, вищої освіти.

На підставі проведених обстежень і досліджень сімейний лікар формує узагальнений висновок про стан здоров'я, надає рекомендації щодо фізичної активності та рівня фізичного навантаження, рекомендації щодо додаткових обстежень та консультацій, лікування (за наявності показань), профілактичних щеплень, режиму харчування тощо.

За результатами власних досліджень, які стосуються проблем організації медичної допомоги підліткам та учнівській молоді в Україні під час військової агресії, та за опитуванням фахівців, які беруть участь у проведенні профілактичних медичних оглядів дітей і підлітків, встановлено, що залученість спеціалістів до профілактичних оглядів мала місце у 57 % випадків. 27 % респондентів вказали на недостатню кількість лікарів — вузьких спеціалістів для проведення профілактичних медичних оглядів відповідно до Наказу МОЗ України № 682 від 16 серпня 2010 р. Також при анкетуванні відзначено потребу в лікарях майже всіх спеціальностей та відсутність дитячих фахівців: офтальмологів (46 %), неврологів і невропатологів (31 %), кардіологів, ревматологів, кардіоревматологів (26 %), психіатрів і психологів, ортопедів-травматологів (23 %), ендокринологів (20 %), хірургів, фтизіатрів, отоларингологів, стоматологів (11 %), гінекологів, дерматологів (9 %), наркологів (3 %). Респонденти вказують, що за відсутності дитячих профільних спеціалістів у районних лікарнях батьки вимушені отримувати відповідні консультації в обласних закладах охорони здоров'я. При профілактичному огляді підлітків та школярів 58 % опитаних лікарів визначають і вказують фізкультурну групу, 44 % — групу здоров'я; 17 % — статевий розвиток.

За даними анкетування, проведеного у 2022–2024 рр., майже всі підлітки, як ВПО, так і місцеві мешканці, відмітили, що їх фізичний стан (тобто здоров'я) протягом останніх двох місяців залишився незмінним, а згідно з відповідями батьків стан здоров'я їхніх дітей погіршився майже в кожному третьому випадку [7]. Це вкотре визначає важливість активного виявлення порушень у стані здоров'я цього контингенту населення, дієвим інструментом якого є саме профілактичні медичні огляди. За даними проведення мультидисциплінарною командою фахівців (педіатр, ортопед, офтальмолог, отоларинголог, хірург, ендокринолог, кардіоревматолог, гастроентеролог) профілактичних медичних оглядів школярів, які навчаються в підземній школі м. Харкова, у квітні — травні 2025 року відхилення в стані здоров'я та наявність функціональних розладів виявлено майже у 85 % школярів, при цьому у 70 % дітей та підлітків було визначено декілька порушень стану здоров'я. Такі результати є підтвердженням ефективності роботи саме мультидисциплінарної команди фахівців, залучених до проведення профілактичного медичного огляду.

Висновки

Світовою і вітчизняною медичною спільнотою вважається, що найбільш оптимальним профілактичним напрямком медичного забезпечення дітей шкільного віку і підлітків є мультидисциплінарний підхід у прове-

денні профілактичних медичних оглядів. Організація та проведення профілактичних медичних оглядів дітей шкільного віку та підлітків потребують удосконалення щодо маршрутизації медичних оглядів із залученням профільних спеціалістів, лабораторно-інструментального обстеження. В умовах війни особливо необхідним є підвищення компетентності сімейних лікарів і фахівців вузького профілю з питань фізіології та патології дітей шкільного віку і підлітків, їхнього ментального здоров'я та обізнаності щодо критеріїв оцінки стану здоров'я особистості, колективу, населення в цілому.

Для розбудови профілактичної складової медичної допомоги дітям шкільного віку та учнівській молоді на засадах інтегративної медицини має бути встановлено чітку етапність: залучення скринінгових програм та лабораторних досліджень; алгоритмізація дій фахівців первинної ланки медичної допомоги з подальшою маршрутизацією, орієнтованою на уточнення діагнозу для визначення персоніфікованих лікувальних, профілактичних та реабілітаційних заходів. Вирішення проблем збереження ментального здоров'я учнів потребує регламентованої за часом взаємодії між медичними працівниками закладів освіти, батьками учнів та вчителями для підвищення ефективності здоров'язберігаючих технологій, які використовуються цілісно для надання медичної допомоги цьому контингенту населення.

Перспективи подальших досліджень. Війна в Україні суттєво погіршила ситуацію щодо медичного забезпечення дітей та їхніх родин, негативно вплинула на організацію охорони здоров'я дітей шкільного віку саме за профілактичним напрямком. Тому зараз вкрай важливо, спираючись на передовий досвід інших держав та враховуючи сучасні реалії медичної допомоги дітям та підліткам в Україні, визначити напрямки вдосконалення профілактичної роботи із підлітками як майбутніми захисниками Батьківщини. Ефективна реалізація Наказу МОЗ України від 3 грудня 2024 р. № 2003 має сприяти підвищенню обізнаності сімейних лікарів і педіатрів щодо особливостей профілактичних медичних оглядів у підлітковому віці. Результати проведеного дослідження є підґрунтям для подальшого відпрацювання алгоритмів своєчасного комплексного регулярного обстеження, визначення шляхів оздоровлення української молоді та розвитку шкільної медицини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження було профінансовано з державного бюджету і є частиною запланованої наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» на тему: «Обґрунтувати функціонально-організаційну модель надання медичної допомоги підліткам в умовах воєнного і повоєнного часу» (номер державної реєстрації 0123U103128).

Внесок авторів. Даниленко Г.М. — концепція; Страшок Л.А., Міхановська Н.Г. — аналіз матеріалу, написання тексту; Сидоренко Т.П. — збір, обробка

матеріалу; Ісакова М.Ю., Завеля Е.М., Єщенко А.В. — обробка отриманих даних, написання тексту; Водолажський М.Л., Кошман Т.В. — обробка матеріалу, дизайн; Фоміна Є.В. — обробка матеріалу.

Список літератури

1. UNICEF. Ukraine Country Office. *Situation Analysis of Children in Ukraine 2024*. Available from: https://www.unicef.org/ukraine/media/49206/file/UNICEF_SitAn_2024_ENG.pdf.pdf.
2. UNICEF. Ukraine Country Office. *Humanitarian Situation Report № 24*. Reporting period: 24 February — 31 December 2022. Available from: <https://www.unicef.org/ukraine/media/30046/file/UNICEF%20Ukraine%20Humanitarian%20Situation%20Report%20No.%202024.pdf>.
3. Наказ МОЗ України № 496 від 17.03.2022 р. Деякі питання надання первинної медичної допомоги в умовах воєнного стану. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0496282-22#Text>. (Українською мовою)
4. Водолажський М.Л., Сидоренко Т.П., Фоміна Т.В., Кошман Т.В. Досвід роботи ДУ «ІОЗДП НАМН» щодо створення позитивного іміджу в медичному суспільстві. Охорона здоров'я дітей та підлітків. 2023;1-2:12. (Українською мовою)
5. Страшок Л.А., Даниленко Г.М., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю., Єщенко А.В. Про перспективи розвитку шкільної медицини в Україні. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2022;2:11-16. doi: 10.15407/internalmed2022.02.011. (Українською мовою)
6. Страшок Л.А., Романенко Л.В., Сидоренко Т.П., Водолажський М.Л. «Клініка, дружба до молоді» — дієва модель надання медико-соціальної допомоги підліткам та молоді. Охорона здоров'я дітей та підлітків. 2023;1-2:101-105. doi: 10.53457/2023.2.10. (Українською мовою)
7. Даниленко Г.М., Страшок Л.А., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю., Беляєва О.Е. Медико-соціальні аспекти стану здоров'я підлітків — внутрішньо переміщених осіб. Охорона здоров'я дітей та підлітків. 2022;2:8-12. (Українською мовою)
8. Наказ МОЗ України № 1351 від 25.07.2023 р. Про організацію медичних оглядів дітей та інших осіб для зарахування їх до закладів освіти, дитячих закладів оздоровлення та відпочинку. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1682-23#Text>. (Українською мовою)
9. Постанова КМ України № 31 від 20.01.2021 р. Про затвердження Порядку здійснення медичного обслуговування учнів закладів загальної середньої освіти. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/31-2021-%D0%BF#Text>. (Українською мовою)
10. Наказ МОЗ України № 682 від 16.08.2010 р. Про удосконалення медичного обслуговування учнів загальноосвітніх навчальних закладів. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0794-10#Text>. (Українською мовою)
11. Наказ МОЗ України № 2003 від 03.12.2024 р. Про затвердження Порядків та періодичності проведення профілактичних медичних оглядів певних категорій дітей. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1936-24#Text>. (Українською мовою)
12. Жилка Н.Я., Щербінська О.С., Жданова О.В. Міжнародні стратегії щодо здорового способу життя та профілактики захворювань у молоді. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024;3:12-19. doi: 10.30841/2786-720X.3.2024.313966. (Українською мовою)
13. Danielle EMC Jansen, Annemieke Visser, Johanna PM Vervoort, et al. *School and Adolescent Health Services in 30 European countries: a description of structure and functioning, and of health outcomes*

and costs. Final report on the description of the various models of school health services and adolescent health services, including quality assessments and costs. UMCG; 2018. 136 p. Available from: <https://ec.europa.eu/research/participants/documents/downloadPublic?documentIds=080166e5bc4ace99&appId=PPGMS>.

14. Пересипкіна Т.В., Сидоренко Т.П., Голубнича Г.І., Зинчук А.М., Пересипкіна А.М. Концептуальні засади організації ме-

диної допомоги учням закладів загальної середньої освіти у період реформування медичної та освітньої галузей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;7:64-72. doi: 10.26565/2617-409x-2021-7-07. (Українською мовою).

Отримано/Received 30.06.2025

Рецензовано/Revised 05.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2025

Information about authors

Heorhii Danylenko, MD, PhD, Professor, Director of the SI „Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine; e-mail: danylenko@iozdp.org.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9414-1346>

Larysa Strashok, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Scientific Organization of Medical Care for Schoolchildren and Adolescents, Institute of Children and Adolescent Health Care of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (50) 218-99-91; Professor at the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9683-4776>

Natalia Mihanovska, MD, DSc, PhD, Head of the Department of hygiene and social medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Leading Researcher of Department of Psychiatry State Institution “Institute for Children’s and Adolescents’ Health of the NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine; e-mail: n.mikhanovska@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>

Tetyana Sydorenko, PhD, Associate Professor; Senior Researcher of the Department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI “Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine; e-mail: 18tanysha54@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2189-7158>

Maryna Isakova, PhD, Associate Professor, Senior Researcher of the Department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI “Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine”; e-mail: isakova.marina444@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7014-7417>

Elina Zavelya, PhD, Associate Professor, Senior Researcher of the Department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI “Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMSU”; associate professor of the department of pediatrics 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: emzav@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9887-0159>

Alla Yeshchenko, PhD, Associate Professor, Senior Researcher of the Department of pediatrics and rehabilitation, SI “Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine”; associate professor of the department of pediatrics 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Allaleschenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8536-1643>

Maksym Vodolazhsky, PhD, Deputy Director for scientific and organizational work, head of the department of scientific and medical information and patent and licensing work, SI “Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine; e-mail: maxim@iozdp.org.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3806-6024>

Tetiana Koshman, Research Associate, Department of scientific and medical information and patent and licensing, of the SI “Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vizaviya1@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-8285-6266>

Yelizaveta Fomina, PhD in Economics, Associate Professor of Department of hygiene and social medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: e.v.fomina@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1460>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Funding information. This research was funded from the state budget and is a fragment of the planned scientific research work of the SI „Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine” on the topics “Justifying a functional and organizational model for providing medical care to adolescents in wartime and post-war conditions” (state registration No 0123U10312).

Authors’ contributions. G.M. Danilenko — research concept; L.A. Strashok, N.G. Mikhanovska — data processing, text writing; T.P. Sydorenko — data collection and processing; M.Yu. Isakova, E.M. Zavelya, A.V. Yeshchenko — analysis of the obtained data, text writing; M.L. Vodolazhsky, T.V. Koshman — data processing, illustration design; Y.V. Fomina — data collection and processing.

H.M. Danylenko¹, L.A. Strashok^{1,2}, N.G. Mikhanovska^{1,3}, T.P. Sydorenko¹, M.Yu. Isakova¹,

E.M. Zavelya^{1,2}, A.V. Yeshchenko^{1,2}, M.L. Vodolazhskyi¹, T.V. Koshman¹, Y.V. Fomina³

¹Institute of Children and Adolescent Health Care of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Preventive examinations of schoolchildren as an effective tool for preserving the health of adolescents — future defenders of Ukraine

Abstract. Background. The issue of organizing and providing medical care to children and adolescents during wartime is of particular importance for Ukraine’s future and is an acute problem for primary healthcare professionals. The purpose of the study is to summarize data from global, national, and personal experience in organizing preventive care for school-age children and adolescents in order to improve the competence of primary healthcare professionals in the preventive component of medical care for school-age children and adolescents — future defenders of Ukraine. **Materials and methods.** The experience of implementing European models of primary care for schoolchildren was analyzed, as were regulatory documents on the organization and implementation of preventive medical examinations of school-age children during military aggression. A survey was conducted among 145 doctors who provide medical care to children and adolescents. **Results.** Preventive medical examinations of school-age children and adolescents are conducted in almost all European countries, but the teams of specialists, the timing, and the scope of the examinations vary. According to domestic data, annual medical examinations of schoolchildren are effective as part of the health care system. Based on the results of our own research on the organization of medical care for

adolescents and schoolchildren in Ukraine during military aggression, we have identified insufficient routing of medical examinations involving specialist physicians, a shortage of pediatric specialists in various fields, and insufficient interaction between parents, teachers, and medical professionals. The implementation of the current order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2003 dated December 3, 2024, which places all responsibility for organization, conduction, and conclusions of preventive medical examinations on primary care physicians, without ensuring cooperation with educational institutions, will not solve the issue of preserving the health of adolescents — future defenders of Ukraine. **Conclusions.** The organization and conduction of preventive medical examinations of school-age children and adolescents need to be improved in terms of ensuring access to specialist physicians, laboratory and instrumental examinations, improving the competence of doctors in the physiology and pathology of children of different ages, and overcoming the inconsistency between the relevant order on preventive examinations and the scope of work of primary health care doctors.

Keywords: school-age children; adolescents; preventive medical examinations; primary health care; integrative medicine

УДК 616.12-008.331.1-053.6-073.432

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1901>Ніконова В.В.¹, Ніконов В.В.²¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Оцінка діастолічної функції міокарда у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) є клінічно значущим порушенням, яке полягає у зниженні здатності міокарда до адекватного наповнення у фазу діастолі. Одним з провідних етіологічних чинників розвитку цього стану є артеріальна гіпертензія (АГ), що через тривале підвищення артеріального тиску індукує структурні та функціональні зміни міокарда. **Мета дослідження:** визначити особливості діастолічної функції міокарда лівого шлуночка залежно від типів його ремоделювання у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 20 підлітків віком 14–18 років з діагнозом АГ та 20 осіб контрольної групи. Морфофункціональні характеристики серця оцінювалися методом ультразвукової ехокардіографії. Діастолічну функцію ЛШ аналізували в імпульсному доплерівському режимі з використанням трансмітрального потоку у чотирикамерній проекції з верхівкового доступу. **Результати.** Отримані дані свідчать про значну роль типу ремоделювання міокарда у формуванні діастолічної дисфункції у підлітків з артеріальною гіпертензією. Водночас у межах одного типу ремоделювання виявляється варіабельність проявів діастолічної дисфункції, що супроводжується специфічними змінами у показниках, характерних для відповідних типів порушень. Зафіксовано стійку тенденцію до зсуву співвідношення показників раннього діастолічного наповнення до патологічних значень у всіх підлітків із АГ незалежно від типу геометричного ремоделювання ЛШ. **Висновки.** Розвиток діастолічної дисфункції у підлітків з артеріальною гіпертензією є наслідком комплексної дії багатьох патогенетичних чинників, які по-різному впливають у межах різних підгруп. Для більш детального розуміння механізмів цього процесу необхідне проведення масштабніших і глибших досліджень у даному напрямку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; діастолічна функція; підлітки

Вступ

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) є одним із ранніх і клінічно значущих проявів ремоделювання серця при артеріальній гіпертензії (АГ). Вона характеризується порушенням здатності міокарда до адекватного розслаблення та наповнення під час діастолі, що призводить до підвищення тиску наповнення лівого шлуночка навіть за збереженої фракції викиду. Цей стан розглядається як ключовий предиктор розвитку серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, що підкреслює його важливість у пато-

генезі гіпертензивної хвороби серця. Раннє виявлення ДДЛШ має вирішальне значення для своєчасного втручання та запобігання прогресуванню кардіальної патології, особливо у молодих вікових групах, де потенціал для модифікації прогресування захворювання є найбільшим. Зазначено, що показники діастолічного наповнення зазнають значних вікових змін навіть у здорових осіб, що потребує врахування вікових нормативів при інтерпретації результатів клінічних досліджень [1]. Сучасні дослідження підтверджують значну поширеність ДДЛШ серед пацієнтів з есенціальною

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Ніконова Вікторія Вадимівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів, Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», проспект Ювілейний, 52А, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: viktoriavvn@gmail.com; тел.: +380 (50) 982-64-96

For correspondence: Nikonova Viktoriia, PhD in Medical Sciences, Senior Research Fellow at the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, State Institution "Institute for Child and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Yubileiny Avenue, 52A, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: viktoriavvn@gmail.com; phone: +380 (50) 982-64-96

Full list of authors information is available at the end of the article.

гіпертензією навіть за відсутності виражених клінічних симптомів серцевої недостатності. Це свідчить про субклінічний перебіг даного стану, необхідність рутинного ехокардіографічного моніторингу функції лівого шлуночка у цієї категорії хворих [2]. Особливе значення надається впливу коморбідних станів на розвиток і прогресування ДДЛШ. Зокрема, ожиріння, що часто супроводжує АГ, істотно погіршує параметри діастолічної функції. У пацієнтів з уперше діагностованою АГ та надмірною масою тіла спостерігається значне зниження показників раннього діастолічного наповнення (Е/А), що є раннім маркером ригідності міокарда [3]. Крім того, наголошується на критичній важливості виявлення доклінічної ДДЛШ, яка передую маніфестації симптомів серцевої недостатності та може розвиватися навіть у разі збереженої систолічної функції [4]. Проблема ДДЛШ набуває особливої актуальності у педіатричній та підлітковій практиці. Дослідження показали наявність ранніх діастолічних змін у підлітків з ожирінням та підвищеним артеріальним тиском, що може свідчити про початкові етапи гіпертензивного ремоделювання серця [5]. Вітчизняні наукові праці також демонструють тісний зв'язок між структурною перебудовою лівого шлуночка та порушенням його діастолічної функції у підлітків з первинною АГ [6]. Комплексна оцінка діастолічної функції включає аналіз ключових ехокардіографічних індикаторів, таких як індекс Е/А, співвідношення Е/е' та об'єм лівого передсердя, які є важливими маркерами підвищеного діастолічного тиску [7]. Таким чином, своєчасна діагностика ДДЛШ та оцінка типу ремоделювання міокарда є фундаментальними для розробки ефективних стратегій раннього втручання та запобігання прогресуванню серцево-судинної патології у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Мета: оцінити стан діастолічної функції міокарда лівого шлуночка залежно від типів ремоделювання міокарда у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

Обстежено 20 підлітків 14–18 років з артеріальною гіпертензією та 20 підлітків групи контролю. Морфофункціональні параметри серця вивчалися за допомогою ультразвукового дослідження в М- і В-режимі з використанням датчика 3,5 МГц на апараті Vivid S5 GE за стандартною методикою, рекомендованою Асоціацією спеціалістів з ехокардіографії. Визначали діаметр аорти (ДА), діаметр лівого передсердя (ДЛП), кінцево-діастолічний діаметр лівого шлуночка (КДД ЛШ), кінцево-систолічний розмір ЛШ, кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, товщину міокарда задньої стінки (ТМЗс) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), діаметр правого шлуночка серця. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) обчислювали за формулою B.L. Troy (Troy B.L. et al., 1972). Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) визначали розрахунковим методом як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ПТ): $ІММЛШ = ММЛШ / ПТ$. Функцію діастолічної

го шлуночка вивчали в імпульсному доплерівському режимі з картуванням трансмітрального потоку з верхівкового доступу чотирикамерного серця. За кривою трансмітрального потоку діастолічної крові вимірювалися такі параметри діастолічної функції лівого шлуночка: 1) максимальна швидкість потоку у фазі раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с); 2) максимальна швидкість потоку у фазі пізнього діастолічного наповнення ЛШ у систолу передсердя (А, м/с); 3) час уповільнення швидкості потоку у фазі раннього діастолічного наповнення (DT, с); 4) час ізовольметричного розслаблення ЛШ (IVRT, с); а також співвідношення швидкостей у фазах раннього та пізнього наповнення діастолічного лівого шлуночка (Е/А).

Для аналізу даних використовувалася низка статистичних методів дослідження за допомогою пакетів програм Statistica v.6.1: для контролю вірогідності розходження середніх (через малу кількість спостережень), використаний непараметричний метод парних порівнянь Колмогорова — Смірнова (критерій згоди Колмогорова — Смірнова). Також використаний однофакторний дисперсійний аналіз (для порівняння декількох середніх) та кореляційний аналіз. Зв'язки між змінними встановлювали методами множинної регресії. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати та обговорення

Відомо, що первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) починає формуватися в дітей у період активації нейрогуморальних систем у зв'язку з початком статевого дозрівання. У цей період відбуваються значні зміни ростових показників, які певним чином визначають і стан функціонування серцево-судинної системи. Наведені раніше результати [6] свідчать про те, що в підлітків з артеріальною гіпертензією ремоделювання серця супроводжується зміною показників, які характеризують діастолічну функцію міокарда.

У зв'язку з цим у досліджуваних підлітків було проаналізоване співвідношення показників ЕхоКГ і параметрів ДФ: Е, А, DT, IVRT. Середні значення показників ДФ наведені в табл. 1.

Видно, що більшість показників залишається в межах норми. Проведений кореляційний аналіз показав, що основні показники ДФ — Е та А — змінюються у цілому узгоджено ($r = +0,51$; $p < 0,05$), що зменшує ймовірність значних відхилень відношення Е/А від норми. Зміни DT і IVRT також пов'язані між собою ($r = +0,68$; $p < 0,05$), при цьому зміни обох показників не пов'язані зі змінами Е, А та їхнім відношенням (Е/А).

Кількість вірогідних зв'язків між параметрами ДФ і показниками ЕхоКГ невелика. Відношення Е/А збільшується пропорційно до значень ДА ($r = +0,63$; $p < 0,05$) за рахунок зміни швидкості пізнього наповнення А та за відсутності зв'язку між Е та ДА. Зв'язку Е/А з іншими показниками ЕхоКГ не встановлено.

У групі з 20 досліджених підлітків 7 (32 %) мали нормальну геометрію міокарда, 11 (58 %) — дилатацію, 2 (11 %) — поєднання гіпертрофії та дилатації, при цьому в обох підлітків товщина міокарда (0,9 см) лише трохи перевищувала норму, що дозволило об'єднати їх

в одну групу. Таким чином, була можливість розглянути підлітків двох груп — з нормальною геометрією та з дилатацією, до якої віднесені і двоє підлітків зі слабко вираженою гіпертрофією. Середні значення показників ДФ для розглянутих типів ремоделювання наведені в табл. 2.

З наведених даних видно, що середні значення більшості показників ДФ при різних типах ремоделювання подібні між собою, хоча відмічена суттєва тенденція до зсуву співвідношення Е/А до патологічних значень в обох групах підлітків з артеріальною гіпертензією.

У підлітків групи з нормальною геометрією через малу кількість спостережень кореляційний аналіз не проводився. Розрахунки в підлітків із групи з дилатацією показали, що кількість вірогідних зв'язків між показниками ДФ та ЕхоКГ помітно зросла порівняно з розрахунками без поділу на типи ремоделювання, що може вказувати на помітну роль типу ремоделювання у формуванні ДФ. На додачу до відзначених вище зв'язків отримано вірогідні обернені зв'язки змін показників DT із ВТПШ ($r = -0,68$; $p < 0,05$) і IVRT із ДЛП ($r = -0,59$; $p < 0,05$). Крім цього, зміна обох показників пов'язана (обернена залежність) зі змінами ДПШ ($r = -0,61$ і $r = -0,63$; $p < 0,05$). Оскільки в обстежених підлітків зафіксовані відхилення значень DT і IVRT тільки в бік низьких значень, встановлений зв'язок вказує на збільшення в них ВТПШ, ДЛП і ДПШ.

Крім показників ЕхоКГ, встановлені деякі зв'язки з показниками АТ. Так, зміни Е та А пов'язані з показниками випадкового максимального АТ (зокрема, ДАТ). Зв'язок значень А та Е з рівнем ДАТ характеризується коефіцієнтами кореляції ($r = +0,65$ і $r = +0,75$ відповідно; $p < 0,05$). Наявність вираженого зв'язку між значеннями А, Е та показниками максимального АТ може вказувати на те, що істотна зміна швидкості кровотоку через мітральний клапан у підлітків відбувається тіль-

ки при значному навантаженні, тоді як відхилення від норми часових інтервалів, що характеризують процес наповнення, може бути тривалим і супроводжуватися змінами структурних показників міокарда.

Більш детальний аналіз показав, що зв'язок показників ВТПШ і ДЛП зі значеннями DT і IVRT не має функціонального характеру, тобто не відбувається поступової зміни одного з показників у міру зміни іншого. Наприклад, зі зменшенням IVRT від максимальних значень до значень близько 0,13 с ДЛП може бути будь-яким в інтервалі від 2,5 до 3,0 см, тоді як при IVRT $< 0,13$ с ДЛП стрибком збільшується до 3,1–3,5 см. Це стосується і розмірів ВТПШ, але тут межею різкої зміни ВТПШ є верхня межа норми цього показника. Можливо, більш високий рівень різкого збільшення ДЛП пов'язаний з деяким збільшенням ДЛП пропорційно збільшенню розмірів ЛШ. Стрибокподібна зміна показників ЕхоКГ вказує на те, що до деякого рівня система кровообігу може функціонувати без включення процесів, що становлять суть діастолічної дисфункції, тоді як їхнє включення свідчить про комплексну перебудову серцево-судинної системи.

Для оцінки ролі окремих показників у формуванні діастолічної дисфункції проведено розрахунок для підлітків з дилатацією з високими і низькими значеннями ВТПШ і ДЛП (табл. 3).

Насамперед привертає увагу те, що в обох варіантах розрахунків значно змінюються показники системи низького тиску, включаючи ДПШ, тоді як розміри ЛШ і основні показники гемодинаміки (наприклад, у таблиці наведено тільки значення КДР) залишаються практично без зміни. Серед інших показників можна виділити дві групи. ТМ і пов'язані з нею показники істотно відрізняються у підлітків у групах з різними значеннями ВТПШ, тоді як показники, що відображають функціональні можливості міокарда, наведені у паці-

Таблиця 1. Показники діастолічної функції міокарда у підлітків з ПАГ ($M \pm m$)

Показник	Інтервал нормативних значень [1]	Підлітки з ПАГ, n = 20
Е, м/с	0,7–1,3	$1,17 \pm 0,05$ (1,12–1,22)
А, м/с	0,4–0,7	$0,53 \pm 0,03$ (0,50–0,56)
Е/А	1,4–2,6	$2,29 \pm 0,11$ (2,18–2,40)
DT, с	0,13–0,22	$0,12 \pm 0,01$ (0,11–0,13)
IVRT, с	0,15–0,26	$0,15 \pm 0,01$ (0,14–0,16)

Таблиця 2. Показники діастолічної функції залежно від типів ремоделювання у підлітків з ПАГ ($M \pm m$)

Показник	Контроль, n = 20	Нормальна геометрія ЛШ, n = 7	Дилатація ЛШ, n = 13
Е, м/с	$1,10 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,08$	$1,17 \pm 0,06$
А, м/с	$0,55 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,03$
Е/А, у.о.	$1,84 \pm 0,09$	$2,29 \pm 0,25$	$2,28 \pm 0,11$
DT, с	$0,12 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,01$
IVRT, с	$0,06 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,15 \pm 0,02^*$

Примітка: * — $p < 0,05$ з групою контролю.

Таблиця 3. Показники ДФ і ЕхоКГ при різних рівнях ВТПШ і ДЛП у підлітків з дилатацією ЛШ ($M \pm m$)

Показник	ВТПШ		ДЛП	
	≤ 2,6 см n = 4	> 2,6 см n = 9	≤ 3,0 см n = 8	> 3,0 см n = 5
Показники ЕхоКГ				
ВТПШ, см	2,35 ± 0,03**	3,22 ± 0,11**	2,78 ± 0,13*	3,24 ± 0,26*
ДА, см	2,60 ± 0,15*	2,98 ± 0,08*	2,84 ± 0,08	2,90 ± 0,20
ДЛП, см	2,83 ± 0,19	3,01 ± 0,09	2,75 ± 0,05**	3,28 ± 0,06**
ДПШ, см	2,15 ± 0,05**	2,66 ± 0,14**	2,29 ± 0,07**	2,84 ± 0,22**
КДР, см	5,13 ± 0,09	5,29 ± 0,05	5,21 ± 0,07	5,28 ± 0,22
ТМ _{зслш (д)} , см	0,58 ± 0,05**	0,78 ± 0,02**	0,73 ± 0,05	0,70 ± 0,06
ТМ _{мшп (д)} , см	0,75 ± 0,07	0,72 ± 0,04	0,74 ± 0,04	0,72 ± 0,06
ТМ _{зслш} /ТМ _{мшп}	1,32 ± 0,12**	0,93 ± 0,04**	1,04 ± 0,07	1,07 ± 0,15
ФВ, %	68,3 ± 3,2	70,4 ± 1,7	68,4 ± 1,7	71,8 ± 2,6
Показники ДФ				
Е, м/с	1,18 ± 0,09	1,17 ± 0,08	1,19 ± 0,07	1,14 ± 0,11
А, м/с	0,58 ± 0,03	0,50 ± 0,04	0,55 ± 0,02	0,48 ± 0,07
Е/А	2,05 ± 0,15	2,39 ± 0,14	2,15 ± 0,09	2,49 ± 0,23
ДТ, с	0,15 ± 0,018**	0,11 ± 0,008**	0,13 ± 0,011*	0,10 ± 0,009*
IVRT, с	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,18 ± 0,01**	0,10 ± 0,02**

Примітки: * — $p < 0,05$, між групами з високими і низькими значеннями ВТПШ і ДЛП; ** — $p < 0,001$ між групами з високими і низькими значеннями ВТПШ і ДЛП.

ентів у групах з різними значеннями ДЛП. Слід зазначити суттєву зміну у співвідношенні товщини задньої стінки ЛШ і перегородки в групі, у якій зміни ВТПШ супроводжуються змінами ТМ: збільшення ВТПШ і зменшення IVRT відбувається переважно чи навіть винятково за рахунок збільшення товщини задньої стінки ЛШ (табл. 3).

Висновки

Таким чином, помітну роль у формуванні діастолічної дисфункції у підлітків з АГ відіграє тип ремоделювання. Але навіть у межах одного типу ремоделювання можливе поєднання діастолічної дисфункції з різними типами порушення міокарда, яким відповідають зміни різних груп показників.

Відмічена суттєва тенденція до зсуву співвідношення Е/А до патологічних значень в обох групах підлітків з артеріальною гіпертензією та різними типами геометрії міокарда лівого шлуночка.

Формування діастолічної дисфункції відбувається при взаємодії різних факторів у підлітків кожної групи по-різному. Для їх встановлення потрібні додаткові, більш глибокі і масові дослідження в даному напрямку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, et al. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin. Proc.* 1994;69:212-24.
2. Paudel S, Gautam MP, Baral YN, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nepal Health Res Counc.* 2023;20(3):659-663. doi: 10.33314/jnhrc.v20i3.4283.
3. Persic V, Ruzic A, Miletic B, et al. Left ventricle diastolic dysfunction in obese patients with newly diagnosed arterial hypertension. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(13-14):423-427. doi: 10.1007/s00508-007-0818-z.
4. Wan S-H, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):407-16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.063.
5. Abdul-Raheem JN, Binka E, Roem J, et al. Left ventricular diastolic dysfunction among youth with obesity and history of elevated blood pressure. *J Pediatr.* 2021;235:130-137. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.066.
6. Богмат Л.Ф., Ніконова В.В., Захаров І.Г. Зміна геометрії лівого шлуночка серця у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією. *Укр. кардіол. журн.* 2003;5:65-69.
7. Торбас О.О. Діастолічна функція лівого шлуночка в клінічній практиці кардіолога. *Артеріальна гіпертензія та серцево-судинні захворювання.* 2019;5-6(66-67):5-18. doi: 10.22141/2224-1485.5-6.66-67.2019.186043.

Отримано/Received 02.07.2025

Рецензовано/Revised 25.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 08.08.2025

Information about authors

Vadim Nikonov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine and Medicine of Disasters, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0078-9991>

Viktoriia Nikonova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow at the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, State Institution "Institute for Child and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriavnn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.V. Nikonova¹, V.V. Nikonov²

¹State Institution "Institute for Child and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Assessment of myocardial diastolic function in adolescents with essential hypertension

Abstract. Background. Left ventricular diastolic dysfunction is a clinically significant impairment characterized by a reduced ability of the myocardium to fill adequately during the diastolic phase. One of the primary etiological factors contributing to this condition is hypertension, which, through chronic elevation of blood pressure, induces structural and functional myocardial changes. The purpose was to assess left ventricular diastolic function in adolescents with essential hypertension depending on the patterns of myocardial remodeling. **Materials and methods.** The study included 20 adolescents aged 14–18 years diagnosed with hypertension and 20 healthy individuals in the control group. Morphological and functional cardiac parameters were evaluated via echocardiography. Left ventricular diastolic function was assessed using pulsed Doppler imaging of transmitral flow from the apical

four-chamber view. **Results.** The findings indicate that the type of myocardial remodeling significantly influences the development of diastolic dysfunction in adolescents with hypertension. However, even within a single remodeling type, variability in the manifestations of diastolic dysfunction was observed, accompanied by specific changes in relevant parameters. A marked trend toward pathological values of the E/A ratio was noted in all adolescents with hypertension, regardless of pattern of the left ventricular geometry remodeling. **Conclusions.** The development of diastolic dysfunction in hypertensive adolescents results from the complex interplay of various pathophysiological factors, which differ across patient subgroups. Comprehensive and large-scale studies are required to further elucidate these mechanisms.

Keywords: hypertension; diastolic function; adolescents

Прогнозування ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів атопічного маршу в дітей

Резюме. Актуальність. На сьогодні існує невирішене питання персоналізованої діагностики та предикції ризиків розвитку фенотипів атопічних хвороб (АХ) та атопічного маршу (АМ) у дітей. **Метою** поданого дослідження була розробка інтегральної моделі персоналізовано-прецизійної предикативної генотип-асоційованої діагностики щодо ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів (ООФ, ПОФ) АМ у дітей. **Матеріали та методи.** У дослідження були залучені 68 дітей віком від 3 до 18 років: 21 — до основної групи; 47 — до контрольної групи. Критеріями включення до основної групи були АХ у комбінаціях атопічного дерматиту (АД), алергічного риніту або ринокон'юнктивіту (АР/АРК) і/або бронхіальної астми (БА): АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА. Критерії включення до контрольної групи: функціональна і/або органічна патологія травної системи, відсутність АХ. Усім дітям було зроблено генотипування на варіанти однонуклеотидних варіацій (SNV) rs7927894 гена філаггріну (filaggrin — FLG) і rs7216389 гена оросомукоїд-1-подібного білка 3 (orosomucoid-like 3 — ORMDL3) і визначено концентрації в сироватці крові біомаркерів: рутинного загального імуноглобуліну E (IgE) і новітнього біомаркера-кандидата, кутанного Т-клітинного атрактивного хемокіну (cutaneous t-cell attracting chemokine — STACK/CCL27). **Результати.** Були отримані такі функціональні значення предикторів ризику розвитку ООФ і ПОФ АМ у дітей: вік дитини ≤ 11 років — співвідношення шансів (СШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ) становило 3,74 (1,09–12,8), $p = 0,025$; гетерозиготний генотип C/T rs7927894 FLG — 2,88 (0,99–8,38), $p = 0,051$; гомозиготний генотип T/T rs7216389 ORMDL3 — 5,19 (1,61–16,8), $p = 0,051$; комбінація генотипів C/T rs7927894 FLG + T/T rs7216389 ORMDL3 — 5,87 (1,30–26,42), $p = 0,017$; концентрація в сироватці крові STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл — 7,4 (2,35–23,26), $p < 0,001$; концентрація в сироватці крові загального IgE ≥ 213 МО/мл — 136,7 (15,4–1213,2), $p < 0,001$. Надалі були отримані діагностичні коефіцієнти (ДК) для моделі персоналізованої предикативної генотип-асоційованої діагностики ризику розвитку ПОФ АМ у дітей (за рангом): 1 — загальний IgE ≥ 213 МО/мл — ДК = +8,7; 2 — STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл — ДК = +5,0; 3 — T/T rs7216389 ORMDL3 — ДК = +5,0; 4 — C/T rs7927894 FLG + T/T rs7216389 ORMDL3 — ДК = +6,5; 5 — C/T rs7927894 FLG — ДК = +2,8; 6 — вік ≤ 11 років — ДК = +1,8. Пороговим значенням суми ДК було визначено $> 11,8$ бала: при значенні 0–6,8 бала ризик розвитку ПОФ АМ у дітей був дуже низьким, при 7,8–9,6 бала — низьким, при 10–11,8 бала — підвищеним, при 12,8–14,6 бала — високим і при $\geq 15,5$ бала — дуже високим. **Висновки.** Для персоналізовано-прецизійної предикції ризику розвитку олігоорганних і/або поліорганних фенотипів АМ у дітей пропонується застосування генотип-асоційованої інтегральної моделі, яка включає широкий спектр факторів-предикторів, як-от: загальнобіологічний — вік дітей до 11 років; генетичні — генотипи C/T rs7927894 FLG, T/T rs7216389 ORMDL3; біохімічні — рівні сироваткових концентрацій загального IgE ≥ 213 МО/мл і STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл. Пороговим значенням підвищеного ризику розвитку даних фенотипів у дітей є сума ДК $> 11,8$ бала.

Ключові слова: атопічний марш; діти; персоналізована предикативна генотип-асоційована діагностика; інтегральна модель; генотип; біомаркери

Вступ

Прогнозування розвитку atopічного маршу (АМ) у дітей є актуальною та невирішеною проблемою в педіатрії. АМ характеризується прогресивним ураженням травного тракту (харчова алергія), шкіри (атопічний дерматит — АД), верхніх (алергічний риніт — АР) і нижніх (бронхіальна астма — БА) дихальних шляхів. При ураженні очних яблук розвивається алергічний ринокон'юнктивіт (АРК). Усі atopічні хвороби (АХ), які становлять АМ, ґрунтуються на системному алергічному запаленні та мають хронічний перебіг зі значним зниженням якості життя пацієнтів і їхніх родин [1].

Відповідно до складної природи патогенезу всіх АХ, які становлять АМ, існує велика кількість маркерів — предикторів ризику розвитку різних фенотипів АМ, маркерів тяжкості запалення й відповіді на терапевтичні інтервенції [2]. За природою маркери можна розподілити на загальнобіологічні (вік, стать, етнічна та расова приналежність), генетичні (патогенні мутації структурних генів з утратою функції, одонуклеотидні варіації причинних генів (single nucleotide variation — SNV)) і біохімічні (біомаркери). За визначенням ВООЗ, біомаркери — це будь-які субстанції, речовини або структури організму або продукти його життєдіяльності, які асоційовані з розвитком і/або проявами захворювання [3].

У власних дослідженнях були ідентифіковані асоціації віку, статі, SNV і деяких біомаркерів з розвитком різних фенотипів АМ у дітей [4]. Нами були визначені вірогідні предиктори ризику розвитку моноорганних (МОФ) і поліорганних фенотипів (ПОФ) АМ у дітей. Так, генетичними факторами ризику розвитку АМ є гетерозиготний генотип C/T rs7927894 гена *FLG* [4, 7], гомозиготний генотип T/T rs_7216389 гена *ORMDL3* [5], біомаркерами — загальний імунoglobulin E (IgE) і кутанний Т-клітинно-атрактивний хемокин (STACK/CCL27) сироватки крові. Рівень IgE ≥ 173 МО/мл пов'язаний з підвищенням ризику розвитку МОФ АД у 8,98 раза; ≥ 213 МО/мл — з підвищенням ризику розвитку ПОФ АМ у 136,67 раза; ≥ 1001 МО/мл — з підвищенням ризику розвитку ПОФ АМ у 16,00 раза [4, 7]. Рівень STACK/CCL27 $\geq 3658,45$ пг/мл пов'язаний з підвищенням ризику розвитку загального atopічного фенотипу в 5,37 раза і МОФ АД — у 5,64 раза; $\geq 4308,8$ пг/мл — з підвищенням ризику розвитку завершеного фенотипу АМ АД+АР/АРК+БА у 7,4 раза [6].

Також А. Dębińska та співавт. [8] встановили, що Т-алель SNV rs7927894 *FLG* підвищує ризик розвитку АД у 2,21 раза ($p = 0,015$); а Н. Kitazawa та співавт. [9] виявили підвищений ризик розвитку БА при початку у віці молодше за 10 років та екстремально підвищеному рівні загального IgE у носіїв SNV rs_7216389 *ORMDL3*. Qudsia Umaira Khan та співавт. [10] наводять суперечливі дані про зв'язок даного SNV з ризиком розвитку БА у дітей: з одного боку, наводяться дані метааналізу 55 досліджень, у яких не було встановлено причинну роль Т-алеля SNV rs_7216389 гена *ORMDL3* у її розвитку; з іншого боку, наводиться метааналіз 10 оглядів, у яких вказується на підвищення такого ризику в носіїв

гомозиготного генотипу T/T rs_7216389 або гетерозиготного генотипу C/T rs_7216389 гена *ORMDL3*.

Ключовим біомаркером АХ є рівень IgE, відкриття цього класу імунoglobulinів у 1967 році здійснило революційний стрибок у діагностиці АХ [11–14]. Однак нині є дані щодо того, що роль загального IgE в діагностиці АД є переоціненою [13]. На сьогодні для підвищення рівня ефективності ранньої діагностики АХ у дітей досліджується широкий спектр потенційних біомаркерів. Серед усього їх різноманіття одними з найбільш перспективних сполук є хемокини, такі як тимус-та активаційно-регульований хемокин (thymus activation regulated chemokine — TARC/CCL17), STACK/CCL27 і періостин [1, 14, 15]. Дані біомаркери асоційовані не лише з тяжкістю перебігу АХ, а й з прогнозом перебігу захворювання. Проте за минулі 10 років існує обмаль досліджень як у вітчизняній, так і в іноземній літературі щодо впливу, зокрема, STACK/CCL27 на ризики розвитку або ступені тяжкості АД, БА або інших захворювань, які формують АМ у дітей. Одне з досліджень, що порівнює рівні сироваткових концентрацій TARC/CCL17 і STACK/CCL27 у сироватці крові дітей, хворих на АД, БА та хронічну кропив'янку, було проведене Е. Machura та співавт. [16] у 2012 році. Автори виявили вірогідне підвищення рівнів цих хемокинів у сироватці крові дітей, хворих на АД, на відміну від дітей, хворих на БА та хронічну кропив'янку. Водночас нами не було знайдено даних про застосування STACK/CCL27 в інтегрованих діагностичних моделях для визначення ризику розвитку АХ у дітей.

Мета: розробка персоналізовано-прецизійної генотип-асоційованої інтегральної моделі (ППГАІМ) для розрахунку індивідуальної імовірності розвитку олігоорганних і поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було сформовано 2 групи дослідження — основну та контрольну, до яких увійшли 68 дітей віком від 3 до 18 років. До основної групи була залучена 21 дитина, хвора на олігоорганний фенотип (ООФ) АР/АРК і поліорганні фенотипи (ПОФ) АМ — АД+АР/АРК і БА+АР/АРК. У контрольну групу було залучено 47 дітей, хворих на органічну і/або функціональну патологію системи органів травлення, які не мали клінічної або параклінічної симптоматики АХ. Сформовані когорти основної і контрольної груп були статистично однорідними за статтю пацієнтів ($p > 0,1$) і вірогідно відрізнялися за віком (табл. 1, 2). При цьому середній вік хворих за середнім арифметичним (М) і медіаною (Ме) у підгрупах дослідження ООФ АР/АРК і ПОФ АД+АР/АРК і БА+АР/АРК був порівнянним з показниками контрольної групи. Для верифікації М був застосований 95% довірчий інтервал (95% ДІ), Ме — нижній і верхній квартилі (low quartile — high quartile). Вірогідність відмінностей оцінювалася за допомогою критеріїв χ^2 Пірсона, Стюдента, Манна — Уїтні.

Розробка персоналізовано-прецизійних генотип-асоційованих інтегральних моделей базувалась на алгоритмі, отриманому за результатами кореляційного (з

розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (Spearman's rank correlation coefficient; rs), ROC- (receiver operator characteristic) і багатофакторного логістичного регресійного аналізу з розрахунком співвідношення шансів (СШ) розвитку досліджуваних фенотипів АМ з 95% ДІ, а також на методиці розрахунку діагностичних коефіцієнтів для кожного предиктора моделі — загальнобіологічного, генетичних і біохімічних, оцінки їхньої інформативності (І) за коефіцієнтом Кульбака і класифікації ризику (імовірності) настання події (Р) [17, 18]. В усіх випадках Р розуміли як ризик виникнення певної події — розвитку ПОФ АМ, зі значеннями в інтервалі від 0 (ризик відсутній, тобто досліджуване захворювання не розвинеться) до 1 (максимальна ймовірність розвитку ПОФ АМ — дана подія має максимальну ймовірність настання). Для ППГАІМ було встановлено, що ймовірність настання події, обчислена за рівняннями логістичної регресії, є високою при $P > 0,5$ ($> 50\%$), але для більш точного прогнозу використовуються параметри якості моделі за результатами ROC-аналізу — чутливість (Se), специфічність (Sp), точність прогнозу (ТП), прогностична цінність негативного і позитивного результату (ПЦПР/ПЦНР).

Статистична обробка результатів, отриманих від усіх типів досліджень та аналізу, проводилась із застосуванням програмного забезпечення Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензія № AGAR909E415822FA) і MedCalc Software trial version 22.003 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

Результати

За даними кореляційного аналізу було визначено показники, які вірогідно асоціюються з розвитком комбіно-

ваних фенотипів (ООФ, ПОФ) АМ (рис. 1): вік дитини до 11 років ($rs = -0,247$; $p = 0,042$), сироваткові концентрації СТАСК/ССЛ27 ($rs = 0,397$; $p < 0,001$) і загального ІгЕ ($rs = 0,718$; $p < 0,001$), а також генотипові варіанти С/Т rs7927894 гена *FLG* ($rb = 0,239$; $p = 0,05$) і Т/Т rs7216389 гена *ORMDL3* ($rb = 0,349$; $p = 0,004$) та їх комбінація С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* ($rb = 0,303$; $p = 0,012$). Як видно з рис. 1, недосягнення дитиною віку 11 років має вірогідний обернений вплив на ризик розвитку ООФ/ПОФ АМ, генетичні маркери й біомаркери мають вірогідний прямий вплив на збільшення ризику розвитку даних фенотипів.

У табл. 3 наведена оцінка предикативної якості загальнобіологічних, генетичних і біомаркерів при розрахунку ймовірності розвитку ООФ і ПОФ АМ у дітей. Застосування ROC-аналізу дозволило встановити відмінну предикативну якість сироваткових рівнів за-

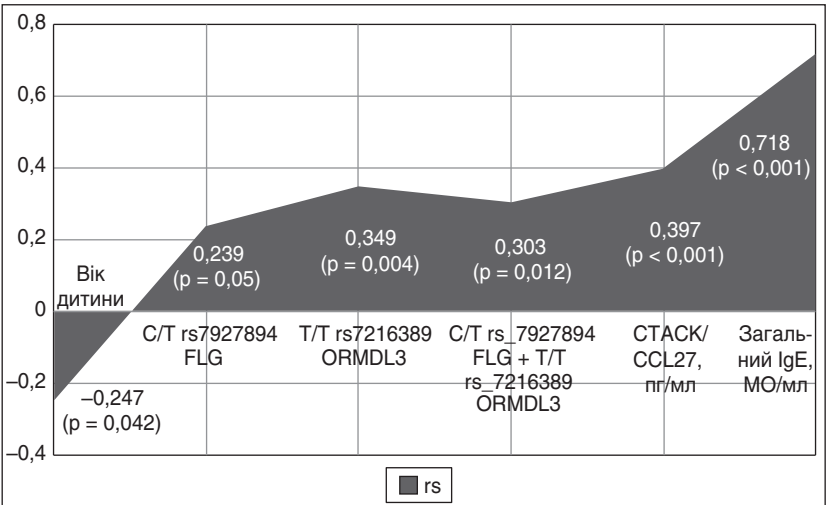


Рисунок 1. Асоціації предикторів з ризиком розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей

Примітка: p — статистична вірогідність за критерієм Стюдента.

Таблиця 1. Структура пацієнтів за статтю в основній і контрольній групах

Групи	Стать, n (%)		Різниця з контрольною групою (p)*
	Дівчатка	Хлопчики	
Основна: ООФ АР/АРК, ПОФ АД+АР/АРК, БА+АР/АРК (n = 21)	8 (38,1)	13 (61,9)	> 0,1
Контрольна (n = 47)	26 (55,3)	21 (44,7)	—

Примітка: * — за критерієм χ^2 Пірсона.

Таблиця 2. Структура пацієнтів за віком в основній і контрольній групах

Групи	Статистичні параметри (роки)						Різниця з контрольною групою (p)*
	n	M	m	95% ДІ	Me	LQ-HQ	
Основна: ООФ АР/АРК, ПОФ АД+АР/АРК, БА+АР/АРК (n = 21)	21	8,9	0,7	7,3-10,4	9	7–11	$\leq 0,05$
Контрольна (n = 47)	47	10,9	0,6	9,7–12,1	11	8–14	—

Примітка: * — за критеріями Стюдента і Манна — Уїтні.

гального IgE ≥ 213 МО/мл і добру предикативну якість STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл (рис. 2). Інші предиктори мали задовільну предикативну якість. Водночас C/T rs7927894 FLG і T/T rs7216389 ORMDL3 є високоспецифічними, а не сенситивними предикторами. І навпаки, вік дитини до 11 років є низькоспецифічним предиктором розвитку АМ.

У табл. 4 наведені значення СШ досліджуваних предикторів з визначенням імовірності настання події — розвитку ООФ і/або ПОФ АМ у дітей за результатами застосування однофакторного логістичного регресійного аналізу. Найвищі СШ має концентрація в сироватці крові загального IgE ≥ 213 МО/мл, а ймовірність настання такої події досягає 76,9 %, що відпові-

Таблиця 3. Прогностична якість предикторів розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей за даними ROC-аналізу

Предиктор	ROC-аналіз			
	Критерій	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	Se (95% ДІ)/ Spe (95% ДІ), %	P
Вік, роки	≤ 11	0,654 (0,529–0,765)	81,0 (58,1–94,6)/ 46,8 (32,1–61,9)	0,026
rs7927894 FLG	C/T	0,624 (0,498–0,738)	52,4 (29,8–74,3)/ 72,3 (57,4–84,4)	0,057
rs7216389 ORMDL3	T/T	0,664 (0,539–0,774)	47,6 (25,7–70,2)/ 85,1 (71,7–93,8)	0,008
C/T rs_7927894 FLG +T/T rs_7216389 ORMDL3		0,611 (0,485–0,727)	28,6 (11,3–52,2)/ 93,6 (82,5–98,7)	0,039
STACK/ CCL27, пг/мл	$\geq 4308,8$	0,748 (0,628–0,846)	66,7 (43,0–85,4)/ 78,7 (64,3–89,3)	$< 0,001$
IgE, МО/мл	≥ 213	0,948 (0,866–0,987)	95,2 (76,2–99,9)/ 87,2 (74,3–95,2)	$< 0,001$

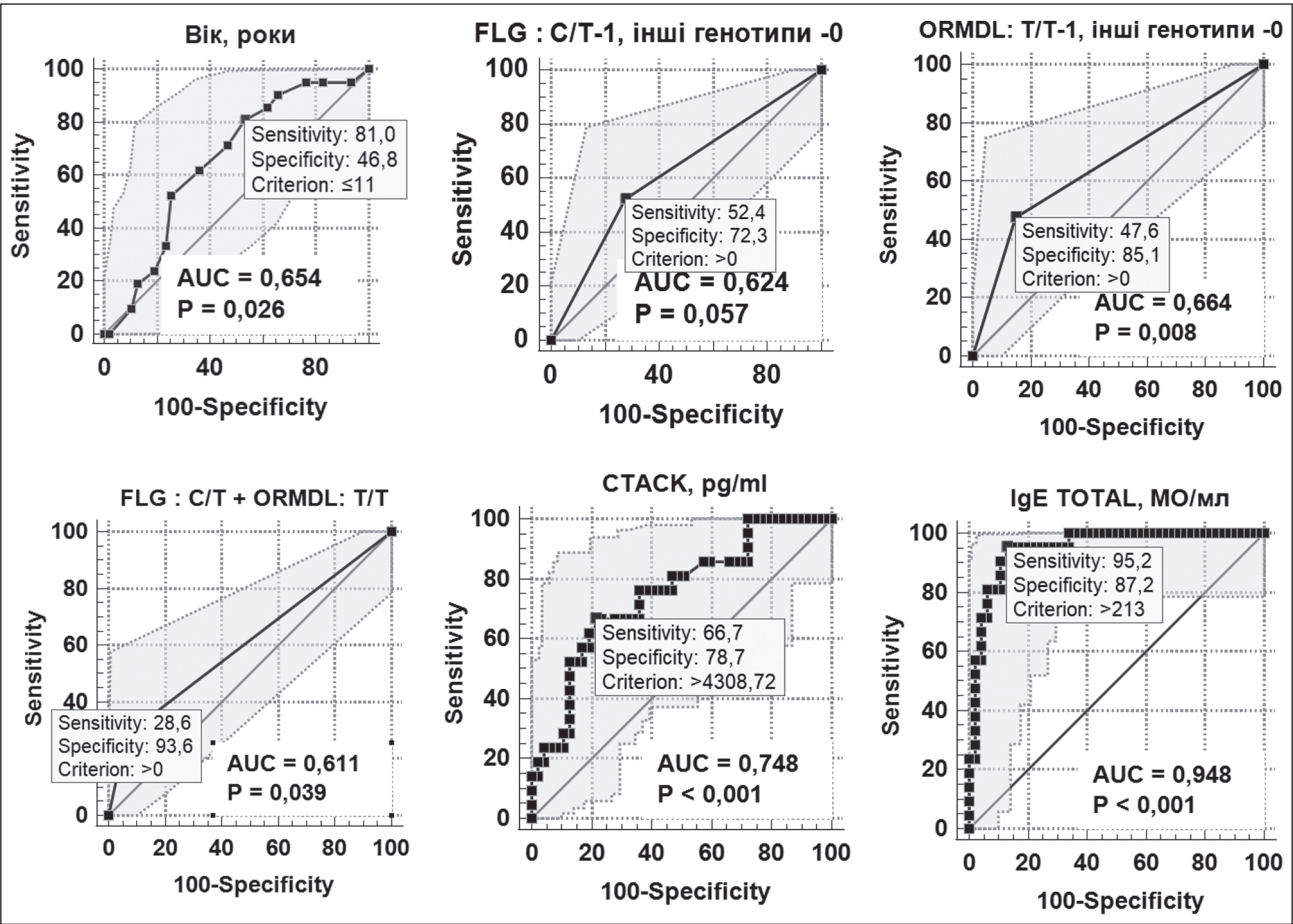


Рисунок 2. Оцінка за допомогою ROC-кривих прогностичної якості демографічного, генетичних і біомаркерів щодо формування ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей

дає критерію високого ризику (> 50 %). І навпаки, при концентрації загального IgE ≤ 213 МО/мл імовірність розвитку даних фенотипів становить 2,4 %. Значення інших предикторів суттєво варіюють за СШ і Р, ідучи знизу догори від віку до 11 років до С/Т rs_7927894 гена *FLG*, Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3*, С/Т rs_7927894 гена *FLG* + Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3* і концентрації СТАС/ССЛ27 ≥ 4308,8 пг/мл. Треба відзначити неможливість використати результати комбінованого генотипу С/Т rs_7927894 гена *FLG* + Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3* — 25,4–66,7 % через те, що його показники суперечать правилу мультиколінеарності, тобто тісної кореляції з іншими факторами.

При ранжуванні досліджуваних предикторів за коефіцієнтом інформативності Кульбака перші місця, як і при ранжуванні за СШ і Р, посідають показники IgE ≥ 213 МО/мл (I = 3,60) і СТАС/ССЛ27 ≥ 4308,8 пг/мл (I = 1,13) у сироватці крові (табл. 5). 3-тє місце із суттєвою інформативністю посідає гомозиготне носійство Т-алеля SNV rs7216389 гена *ORMDL3* (I = 0,83). Комбінований генотип С/Т rs_7927894 гена *FLG* + Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3* посів 4-тє рангове місце

(I = 0,72), проте не може бути використаний у даній прогностичній моделі, як було зазначено вище.

Засновуючись на даних табл. 3–5 і рис. 1 і 2, ми створили концептуальну ППГАІМ для прогнозування ступеня ризику розвитку ООФ і ПОФ АМ у дітей за бальною оцінкою вірогідних та інформативних предикторів ризику: вік ≤ 11 років, концентрація в сироватці крові СТАС/ССЛ27 ≥ 4308,8 пг/мл і загального IgE ≥ 213 МО/мл, носійство генотипу варіантів С/Т rs7927894 гена *FLG* і Т/Т rs7216389 гена *ORMDL3*. Параметри розробленої моделі базуються на підвищеній імовірності Р і відповідному ДК (табл. 5). При цьому ймовірність (Р) розвитку олігоорганного і/або поліорганних фенотипів АМ оцінюється за рівнянням логістичної регресії (ф. 1 для n = 1), де аргументом (x₁) є сума ДК за вказаними показниками:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}; z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

де Р — теоретична ймовірність розвитку захворювання, приймає значення від 0 (захворювання не розвивається) до 1 (максимальна ймовірність настання по-

Таблиця 4. Прогностичні характеристики предикторів розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей за даними однофакторного логістичного аналізу

Показник	Критерій	Логістична регресія		
		СШ (95% ДІ)	P _{мін.} /P _{макс.}	Адекватність регресії
Вік, роки	≤ 11	3,74 (1,09–12,8)	0,154/0,405	χ ² = 5,05; p = 0,025
rs7927894 FLG	С/Т	2,88 (0,99–8,38)	0,227/0,458	χ ² = 3,80; p = 0,051
rs7216389 ORMDL3	Т/Т	5,19 (1,61–16,8)	0,216/0,588	χ ² = 7,85; p = 0,005
С/Т rs_7927894 FLG + Т/Т rs_7216389 ORMDL3		5,87 (1,30–26,42)	0,254/0,667	χ ² = 5,71; p = 0,017
СТАС/ ССЛ27, пг/мл	≥ 4308,8	7,4 (2,35–23,26)	0,159/0,583	χ ² = 12,91; p < 0,001
IgE, МО/мл	≥ 213	136,7 (15,4–1213,2)	0,024/0,769	χ ² = 46,53; p < 0,001

Примітки: Р_{мін.}/Р_{макс.} — імовірність розвитку комбінованих клінічних фенотипів АМ при невиконанні/виконанні умов критерію; адекватність регресії — показники адекватності моделі логістичної регресії.

Таблиця 5. Інформативність, ранговий порядок і діагностичні коефіцієнти предикторів розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей

Показник	Критерій	Інформативність (I)	ТП/ПЦНР/ПЦПР	Ранг	ДК
Вік, роки	≤ 11	0,25	57,4/84,6/40,5	6	+1,8
rs7927894 FLG	С/Т	0,34	66,2/77,3/45,8	5	+2,8
rs7216389 ORMDL3	Т/Т	0,83	73,5/78,4/58,8	3	+5,0
С/Т rs_7927894 FLG + Т/Т rs_7216389 ORMDL3		0,72	73,5/74,6/66,7	4	+6,5
СТАС/ССЛ27, пг/мл	≥ 4308,8	1,13	75,0/84,1/58,3	2	+5,0
IgE, МО/мл	≥ 213	3,60	89,7/97,6/76,9	1	+8,7

дії); e — експонента (основа натурального логарифму), $\approx 2,718$; $a_0, a_1, \dots, a_n$ — коефіцієнти регресії, розраховані з використанням алгоритму Левенберга — Марквардта (Levenberg-Marquardt); n — кількість змінних; $x_1, x_2, \dots, x_n$ — значення незалежних змінних (предикторів). Коефіцієнт a_0 є базовим ризиком настання події, коли всі предиктори дорівнюють 0. Коефіцієнти регресії $a_1, \dots, a_n$ показують вплив кожної незалежної змінної на загальну функцію ризику (припущення незмінності інших предикторів): зі збільшенням/зменшенням значення предиктора x_j на одиницю свого виміру шанси настання події зростають/зменшуються в e^{a_j} разів.

Характеристики розробленої ППГАІМ з бальною оцінкою ризику (ймовірності) розвитку ООФ і ПОФ АМ у дітей наведені в табл. 6.

Отже, запропонована ППГАІМ являє собою рівняння простої логістичної регресії, за яким оцінюється ймовірність (ризик) розвитку комбінованих фено-

типів АД у дітей за сумою балів ДК, що відповідають наявності в дитини критичних (порогових) значень 5 показників (вік ≤ 11 років, концентрація сироваткового СТАСК/ССЛ27 $\geq 4308,8$ пг/мл, ІгЕ ≥ 213 МО/мл, генотипові варіанти С/Т rs7927894 гена *FLG* і Т/Т rs7216389 гена *ORMDL3*). Якщо показник не досягає порогового рівня, то ДК = 0.

Графічні зображення запропонованої ППГАІМ для прогнозування ймовірності розвитку фенотипів АМ у дітей і показників її якості згідно з даними ROC-аналізу подані на рис. 3.

Обговорення

У нашому дослідженні вперше була зроблена спроба розробити інтегральну модель персоналізовано-прецизійної предикції, яка містить різні за природою фактори — загальнобіологічні, генетичні й біохімічні. Опрацьовані на момент написання даної статті літера-

Таблиця 6. Інтегральна модель ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів атопічного маршу в дітей: бальна оцінка та характеристики якості

Параметри моделі		
Рівняння логістичної регресії оцінки ймовірності розвитку захворювання (P)	$P = 1/(1 + e^{-z})$; $z = -8,0582 + 0,6584 \times \Sigma \text{ДК}$	
Предиктори розвитку ООФ і ПОФ АМ	Критерій (порогове значення)	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
Вік, роки	≤ 11	+1,8
rs7927894 гена FLG (С/Т — 1, інші генотипи — 0)	С/Т	+2,8
rs7216389 гена ORM DL3 (Т/Т — 1, інші генотипи — 0)	Т/Т	+5,0
STACK/CCL27, пг/мл	≥ 4308,8	+5,0
IgE, МО/мл	≥ 213	+8,7
При невиконанні умов критерію		0
Сума ДК: мінімальна — 0, максимальна — 23,3 бала		
Класифікація ризику	Сума ДК	Імовірність, P
Дуже низький	0–6,8	≤ 0,03
Низький	7,8–9,6	< 0,15
Підвищений	10–11,8	< 0,43
Високий	12,8–14,6	≥ 0,43
Дуже високий	≥ 15,5	≥ 0,90
Характеристики якості моделі		
Адекватність моделі (критерій χ^2)	$\chi^2 = 58,33$; p < 0,001	
Узгодженість з фактичними даними (тест Хосмера — Лемешова)	$\chi^2 = 7,39$; p = 0,390	
Коефіцієнт псевдодетермінації Нагелькерке	R ² = 0,81	
Прогностична якість (за даними ROC-аналізу)		
Площа під ROC-кривою	AUC = 0,975 (0,904–0,998), p < 0,001	
Порогове значення суми ДК	> 11,8	
Сенситивність	Se = 90,5 % (77,9–100)	
Специфічність	Spe = 97,9 % (93,7–100)	
Точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату	ТП = 95,6 % (90,7–100) ПЦНР = 95,8 % (90,2–100) ПЦПР = 95,0 % (85,4–100)	

турні джерела переважно пропонують дослідження гомогенних за природою і механізмом впливу факторів, що, на нашу думку, зменшує охоплення, а отже, прецизійність діагностичного процесу. У роботі J.L. Thijs та співавт. [19] було наведено гіпотезу, що в недалекому майбутньому пацієнти з АД мають стратифікуватися за загальними показниками біомаркерів у рідинах і тканинах організму, генетичними й епігенетичними варіантами. Такий крок був зроблений у власній роботі, де ми стратифікували дітей за ступенями ризику розвитку ООФ і ПОФ АМ залежно від віку, генотипу за 2 SNV і рівнів сироваткових концентрацій рутинного і новітнього біомаркерів. Відмінність полягає в застосуванні моделі предикції до всього АМ як хронологічного прогресування АХ у дітей, а не тільки до ізольованого АД.

До того ж більшість досліджень фокусуються на предикції ризику розвитку окремих нозологій АМ — АД, БА чи АР/АРК, не враховуючі їхні комбіновані ООФ і/або ПОФ. Так, в одному з найбільш широких щодо спектра досліджень від імені Міжнародної ради екземи вказані різні за походженням і механізмами запалення біомаркери, що є кандидатами для прогнозування розвитку АД — макрофаг-деривований хемокін (CCL22), легенево- та активаційно-регульований хемокін (CCL18), STACK/CCL27, еотаксин-3 (CCL26), інтерлейкіни 13 і 22 [15]. Водночас вони не відображають вікові особливості динаміки захворюваності на АД і генетичної детермінованості, які досліджені в нашій роботі.

В одному з останніх досліджень прогресування АМ у дітей було виявлено підвищені коефіцієнти ризику (КР) розвитку АХ з так званої atopічної тріади (АТр) у дітей з раннім початком АД віком до 1 року [20]. До моделі прогнозування ризику розвитку АТр або, функціонально, АМ увійшли чоловіча стать (КР = 1,66; 95% ДІ 1,45–1,90), тяжкий ступінь АД (КР = 3,16; 95% ДІ 2,77–3,60), родинна історія atopії (КР > 3,40; $p < 0,001$ для всіх КР). Наше дослідження дослідило ризики АМ більш персоналізовано і прецизійно, застосувавши комбінацію більш широкого спектра типів факторів-

предикторів — віку дітей, генотипу за одними з найбільш залучених у патогенез АХ SNV, рутинного біомаркера і новітнього біомаркера-кандидата.

В одному з нещодавніх оглядів atopічної мультиморбідності як механізму розвитку АМ було наведено гіпотезу про таку комбінацію факторів ризику розвитку множинних коморбідних АХ у дитячому віці: вік початку АХ, обтяжений родинний atopічний анамнез, мутації гена *FLG*, полісенсифікація та несільський спосіб життя [21]. Це підтверджує нашу концепцію інтегрального підходу до предикативної діагностики ризику розвитку АМ і його фенотипів — залучення широкого спектра діагностичних факторів. Водночас у нашій роботі проведена персоналізація діагностичного процесу: введені генетичні (C/T rs7927894 *FLG*, T/T rs7216389 *ORMDL3*) і біохімічні ($\text{IgE} \geq 213$ МО/мл, $\text{STACK/CCL27} \geq 4308,8$ пг/мл) маркери ризику розвитку АМ.

L. Paternoster та співавт. [22] дослідили патерни розвитку АМ у дітей двох когорт «від народження» — ALSPAC (Велика Британія) і PIAMA (Нідерланди) та їх асоціації з відомими факторами ризику розвитку АМ — нуль-мутаціями гена *FLG* і 23 іншими SNV. Були отримані дані про підвищені ризики розвитку БА у дітей із 3 класами раннього початку АД і підвищений ризик розвитку персистуючого фенотипу АД у дітей з різними патологічними варіантами гена *FLG*. Клінічний клас АД з раннім початком і персистенцією виявив асоціації з найбільшим спектром факторів ризику розвитку АМ: з нуль-мутаціями гена *FLG*, іншими патологічними SNV, підвищеним рівнем загального IgE в сироватці крові, коморбідною БА та обтяженим родинним atopічним анамнезом. Це частково збігається з концепцією, запропонованою в нашому дослідженні: розроблена ППГАІМ дозволяє з високою специфічністю і чутливістю прогнозувати ризик розвитку різних клінічних фенотипів АМ, враховуючи предиктори різної природи у їхній взаємодії між собою.

Отже, можна стверджувати, що запропонована нами концепція ППГАІМ дозволяє залучити широкий

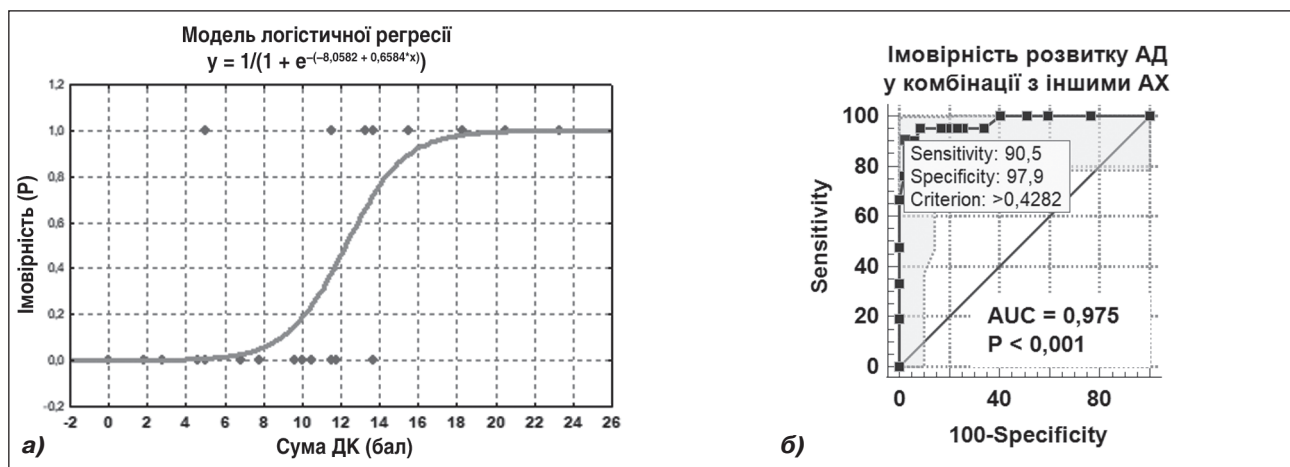


Рисунок 3. Графічна ілюстрація рівняння логістичної регресії (а) і ROC-кривої (б) бальної оцінки ймовірності розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей за сумою діагностичних коефіцієнтів 5 предикторів

спектр факторів для збільшення персоналізації та прецизійності предикативної діагностики ризику розвитку різних фенотипів АМ у дітей. Її перевага полягає в застосуванні предикторів різної природи для максимального охоплення механізмів патогенезу АД та інших АХ. Водночас ми вбачаємо необхідність збільшити когорти пацієнтів української популяції для отримання більшої статистичної вірогідності результатів, залучення більшого спектра SNV (наприклад, rs11466749 гена тимічного стромального лімфопоетину, rs10052957 і rs41423247 гена глюкокортикоїдних рецепторів (1-го члена нуклеарної субродини рецепторів групи C, 3-ї родини, *hr-NR3C1*)) і біомаркерів, перш за все TARC/CCL17.

Висновки

1. За результатами проведеного дослідження розроблена й запропонована персоналізовано-прецизійна генотип-асоційована інтегральна модель для предикативної діагностики ризику розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

2. Створена ППГАІМ є оригінальною та унікальною за спектром факторів-предикторів, які входять до її складу: вік дітей до 11 років, генотипи C/T rs7927894 гена *FLG*, T/T rs7216389 гена *ORMDL3*, концентрація в сироватці крові рутинного біохімічного маркера загального IgE ≥ 213 МО/мл і новітнього біохімічного маркера-кандидата STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл.

3. Модель функціонує в бальному форматі: порогове значення суми ДК $\geq 11,8$ бала вказує на підвищений ризик розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

4. Значення суми ДК 12,6–14,8 бала вказує на високий, $a \geq 15,5$ бала — на дуже високий ризик розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

5. Запропонована персоналізовано-прецизійна генотип-асоційована інтегральна модель має відмінну прогностичну якість, високу специфічність і чутливість.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Mastrafisi S, Vrioni G, Bakakis M, Nicolaidou E, Rigopoulos D, Stratigos AJ, Gregoriou S. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *J Clin Med*. 2022 Aug 9;11(16):4639. doi: 10.3390/jcm11164639. PMID: 36012878; PMCID: PMC9410433.
2. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, Giovannone B, Delemarre EM, van der Schaft J et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):189–198. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.062. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526312.
3. WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001. [(accessed on 20 June 2022)]. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>.
4. Dytiatkovskiy V, Abatur O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N, Alifirenko O. Personalized multi-marker

panel in the risk assessment of atopic dermatitis phenotypes in children. *Pediatrica Polska*. 2023;98(2):116–122. <http://doi.org/10.5114/polp.2023.128063>.

5. Дитятковський В.О. Асоціація одонуклеотидних варіантів гена орсмукоїд-1-подібного білка 3 з фенотипами atopічного маршу в дітей. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18. № 3. С. 52–58. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1586>.

6. Дитятковський В.О., Абатуров О.Є., Науменко Н.В., Аліфіренко О.О., Таран С.М., Філатова І.А. Роль кутанного Т-клітинного атрактивного хемокіну у розвитку різних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26. № 3. С. 39–46. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876>.

7. Дитятковський В.О., Абатуров О.Є., Аліфіренко О.О., Філатова І.А., Таран С.М. Роль поліморфізму rs_7927894 гену *FLG* та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 3(115). С. 31–39. doi: 10.15574/SP.2021.115.31.

8. Dębiński A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, Kalita D, Boznański A. Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Feb;37(1):103–110. doi: 10.5114/ada.2020.93388. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32467693; PMCID: PMC7247065.

9. Kitazawa H, Masuko H, Kanazawa J, Shigemasa R, Hyodo K, Yamada H et al. ORMDL3/GSDMB genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked to total serum IgE levels but not to allergic sensitization. *Allergol Int*. 2021 Jan;70(1):55–60. doi: 10.1016/j.alit.2020.04.009. Epub 2020 May 20. PMID: 32444308.

10. Khan QU, Banu A, Mazhar I, Asif AB, Waseem A. Genetic and Pathological Insights into the rs7216389 Polymorphism in Gasdermin B and Its Association with Childhood Asthma. *Discoveries (Craiova)*. 2024 Dec 31;12(4):e196. doi: 10.15190/d.2024.15. PMID: 40104184; PMCID: PMC11913562.

11. Johansson SGO. The discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1671–1673. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.004. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27264002.

12. Vaneckova J, Bukač J. The severity of atopic dermatitis and the relation to the level of total IgE, onset of atopic dermatitis and family history about atopy. *Food and Agricultural Immunology*. 2016;27:734–741. doi: 10.1080/09540105.2016.1183598.

13. Rosińska-Więckowicz A, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Selected immunological parameters in clinical evaluation of patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Jun;33(3):211–8. doi: 10.5114/ada.2016.60614. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27512357; PMCID: PMC4969417.

14. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, Dhingra N, Correa da Rosa J, Shemer A et al. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. *J Invest Dermatol*. 2017 Mar;137(3):603–613. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.037. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27825969.

15. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen D, Guttman-Yassky E. Biomarkers in atopic dermatitis — a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1174–1190.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.013. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33516871; PMCID: PMC11304440.

16. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 May;23(3):278–84. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22017510.

17. Фаюра О.П., Максимук А.О., Абрагамович О.О. та ін. Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) — повідомлення перше. Львівський клінічний вісник. 2021;1–2(33–34):51–64.

18. Кашуба М.О., Корда М.М. Основи медичної статистики та проведення комп'ютерного статистичного аналізу даних статистичними програмами: навч.-метод. посіб.: [у 4 ч.]. Тернопіль: ТНМУ, Укрмедкнига, 2021–2022.

19. Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Hijnen D. Current and Future Biomarkers in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb;37(1):51–61. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.008. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27886910.

20. Choi UE, Deng J, Parthasarathy V, Liao V, D'Amiano A, Taylor M et al. Risk factors and temporal associations of progression of the

atopic march in children with early-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2025 Apr;92(4):732–740. doi: 10.1016/j.jaad.2024.10.107. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39615548.

21. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46–55. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.006.

22. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):964–971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044.

Отримано/Received 04.07.2025

Рецензовано/Revised 10.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2025

Information about authors

Volodymyr Dytiatkovskiy, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ditiatkovskyvo@gmail.com; phone: +380 (67) 5654849; <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>

Aleksandr Abaturv, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturv56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.O. Dytiatkovskiy, A.E. Abaturv
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Predicting the risk of developing oligoorgan and multiorgan phenotypes of atopic march in children

Abstract. Background. To date, there is an unresolved issue of personalized diagnosis and predicting the risks of developing phenotypes of atopic disorders (ADis) and atopic march (AM) in children. The objective: to design an integrated model of personalized precision predictive genotype-associated diagnosis (PPPGAD) regarding the risk of developing oligoorgan (OOPh) and multiorgan phenotypes (MOPh) of AM in children. **Materials and methods.** The study involved 68 children aged 3 to 18 years: 21 in the main group and 47 in the control group. Inclusion criteria for the main group were ADis in combinations of atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis (AR/ARC) and/or bronchial asthma (BA): AD+AR/ARC, BA+AR/ARC, AD+AR/ARC+BA. Inclusion criteria for the control group were functional and/or organic pathology of the digestive system, the absence of ADis. All children had been genotyped for single nucleotide variants rs7927894 of the filaggrin gene (*FLG*) and rs7216389 of the orosomucoid-1-like protein 3 (*ORMDL3*) gene; also, the serum concentration of biomarkers was determined: the routine total immunoglobulin E (IgE) and the new, candidate one, cutaneous T-cell attracting chemokine (CTACK/CCL27). **Results.** The following functional values of predictors of the risk of developing OOPh and MOPh of AM in children were obtained: child age ≤ 11 years — odds ratio with 95% confidence interval was 3.74 (1.09–12.8), $p = 0.025$; heterozygous genotype C/T rs7927894 *FLG* — 2.88 (0.99–8.38), $p = 0.051$; homozygous genotype T/T rs7216389 *ORMDL3* — 5.19 (1.61–16.8), $p = 0.051$; combination of genotypes — C/T rs7927894 *FLG* + T/T rs7216389

ORMDL3 — 5.87 (1.30–26.42), $p = 0.017$; serum concentration of CTACK/CCL27 ≥ 4308.8 pg/ml — 7.4 (2.35–23.26), $p < 0.001$; serum level of total IgE ≥ 213 IU/ml — 136.7 (15.4–1213.2), $p < 0.001$. Next, diagnostic coefficients (DC) were obtained for the model of PPPGAD of the risk of developing OOPh and MOPh of AM in children (by rank): 1) total IgE ≥ 213 IU/ml — DC = +8.7; 2) CTACK/CCL27 ≥ 4308.8 pg/ml — DC = +5.0; 3) T/T rs7216389 *ORMDL3* — DC = +5.0; 4) C/T rs7927894 *FLG* + T/T rs7216389 *ORMDL3* — DC = +6.5; 5) C/T rs7927894 *FLG* — DC = +2.8; 6) age ≤ 11 years — DC = +1.8. The cut-off value of the DC sum was detected as > 11.8 points: with 0–6.8 points, the risk of developing OOPh and MOPh of AM in children was very low, with 7.8–9.6 — low, with 10–11.8 — increased, with 12.8–14.6 — high and with ≥ 15.5 points — very high. **Conclusions.** For personalized precision predictive diagnosis of the risk of developing OOPh and MOPh of AM in children, the use of the genotype-associated integral model is proposed, which includes the wide range of predictor factors: overall biologic — age of children up to 11 years, genetic — genotypes C/T rs7927894 *FLG*, T/T rs7216389 *ORMDL3*, biochemical — serum concentrations of the total IgE ≥ 213 IU/ml and CTACK/CCL27 ≥ 4308.8 pg/ml. The cut-off value for the increased risk of developing these phenotypes in children is the DC sum > 11.8 points.

Keywords: atopic march; children; personalized precision predictive genotype-associated diagnosis; integral model; genotype; biomarkers

Частота визначення сенсibilізації та оцінка специфічного імуноглобуліну Е до алергенів риб, молюсків і ракоподібних у дітей з огляду на вік та клінічні прояви

Резюме. Актуальність. Щорічне зростання кількості пацієнтів, які відмічають прояви харчової алергії до морепродуктів, створює низку викликів. Усе частіше виявляються діти, які мають сенсibilізацію до харчових продуктів, що не входили до їхнього раціону. Вивчення закономірностей рівнів специфічних імуноглобулінів Е (sIgE) залежно від клінічних проявів алергії та віку дітей у перспективі дозволить скоротити шлях діагностики окремих пацієнтів. **Мета:** вивчення частоти та джерела сенсibilізації, рівнів специфічних імуноглобулінів Е до риб, ракоподібних і молюсків з огляду на наявність клінічних проявів алергії та вік обстежених дітей на основі клініко-анамнестичних даних, результатів РАМД і елімінаційної дієти. **Матеріали та методи.** Обстежено 3513 пацієнтів віком від 1 до 18 років з обтяженим алергологічним анамнезом. Відібрано 529 дітей із сенсibilізацією до риб, ракоподібних і молюсків шляхом молекулярного компонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2. Харчова алергія встановлювалася на основі рекомендацій ЕААСІ. **Результати.** Найвищі рівні специфічних імуноглобулінів Е були виявлені до β -парвальбумінів риб (10,8–17,5 kU/l), найнижчі — до енолаз і альдолаз тріски (1,2 kU/l) і міозину тигрової креветки (0,4 kU/l). Рівні специфічних sIgE в обстежених пацієнтів до β -парвальбумінів риб і екстракту мідій були вірогідно вищими у дітей віком 4–6 років. У дітей, сенсibilізованих до алергенів ракоподібних, відмічалася вірогідне ($p < 0,05$) зростання вмісту специфічних імуноглобулінів Е з віком. Діти з тяжкими проявами алергії, а саме анафілаксією, статистично вірогідно ($p < 0,05$) мали вищі середні рівні специфічних імуноглобулінів Е. **Висновки.** Виявлені у нашому дослідженні дані можуть допомогти клініцистам із відбором пацієнтів для проведення провокаційних проб, прогнозуванням тяжкості клінічних проявів алергії та розробкою лікувально-дієтичних заходів. **Ключові слова:** харчова алергія; алергія на морепродукти; вікові особливості; структура сенсibilізації; діти; анафілаксія

Вступ

Щорічне зростання кількості пацієнтів, які відмічають прояви харчової алергії (ХА) до морепродуктів, створює низку викликів для системи охорони здоров'я. Літературні дані вказують, що підтверджену ХА до морепродуктів мають до 4 % дітей та близько 1 % дорослих по всьому світу з переважанням в урбанізованих країнах [1]. Окрім значної поширеності ХА до морепродуктів, привертає увагу зростання кількості пацієнтів із тяжкими системними проявами — анафілаксією [2].

Всесвітня організація здоров'я (WHO) і Європейська асоціація алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) відмічають низку проблем, які пов'язані з ХА, включно з морепродуктами [3, 4]. Проблемним питанням є уніфікація діагностики пацієнтів, що ускладнюється відсутністю стандартизованих алергенів для провокаційних проб. Як зазначають автори [4, 5], низка екстрактів алергенів містять окремі алергенні молекули у допороговій кількості, подібна проблема може стосуватися й нативних алергенів. Наприклад, пелагічні риби, як-от

тунець, мають переважно темну мускулатуру, де міститься дуже мало β -парвальбумінів (для тунця — менше ніж 0,05 мг/г проти 2,5 мг/г у лосося, форелі, тріски, коропа), що пояснює їхню низьку алергенність [5–7], це впливає на кількість виявлених пацієнтів із сенсibiliзацією до алергенів тунця порівняно з іншими рибами, багатими на β -парвальбуміни [7, 8]. Тому коректним є застосування комплексного підходу для обстеження пацієнтів із підозрою на ХА, однак іншою проблемою відповідно до ЕААСІ [4, 9] є поширена гіпердіагностика й нераціональне застосування елімінаційних дієт, що створює значне економічне навантаження на систему охорони здоров'я та пацієнтів, а ризики, пов'язані з провокаційними пробами, часто впливають на згоду батьків на проведення таких заходів.

У цьому напрямку ЕААСІ рекомендує дотримуватися наступного алгоритму діагностики у пацієнтів із підозрою на ХА чи сумнівною у клінічному плані сенсibiliзацією. Цей алгоритм рекомендує на першому рівні проводити анкетування (детально у «Матеріалах і методах») зі збором анамнезу, визначати специфічні IgE або виконувати шкірні прик-тести. Друга лінія передбачає елімінаційну лікувально-діагностичну дієту, після якої має бути прийняте рішення щодо третьої лінії діагностики, а саме проведення оральних провокаційних проб. Ризикованість третьої лінії діагностики, її висока вартість, що полягає у потребі госпіталізації пацієнта та закупівлі реагентів, а також проблеми в отриманні інформаційної згоди батьків і опікунів впливають на обмежене використання цієї діагностики клініцистами [4, 9].

Таким чином, вивчення закономірностей, які дозволять скоротити шлях діагностики пацієнта та за певних умов не виконувати провокаційні проби, є актуальним. Низка авторів [4, 10–12] зазначають тенденцію залежності вираженості клінічних проявів алергічних реакцій до окремих харчових алергенів від рівня специфічних імунoglobulinів Е. Подібні дані щодо молока та яєць широко висвітлені у дослідженнях [10–13], однак інформація про морепродукти є доволі обмеженою.

Окремим викликом є діти з обтяженим алергологічним і сімейним анамнезом, які обстежуються за пропонованою ЕААСІ схемою [14] «знизу догори, від молекул до симптомів», що охоплює проведення молекулярної алергодіагностики на першому етапі для формування алергопаспорта пацієнта. Часто у таких дітей можуть бути виявлені сенсibiliзації до продуктів, які, зі слів батьків, не були включені в раціон пацієнтів у минулому, а їх клінічне значення може відрізнятись. Так, за наявними даними, у 62 % дітей перша несприятлива реакція на рибу та морепродукти проявлялася під час першого прийому риби у раціоні харчування [15], що вказує на можливість формування сенсibiliзації у минулому через шкіру чи дихальні шляхи [16], і такі діти потребують провокаційних проб. Тоді як у дослідженні Thuano et al. зазначається, що пацієнти зі сенсibiliзацією до тропоміозину креветки (Pen m 1) та первинною сенсibiliзацією до тропоміозину кліщів домашнього пилу (Der p 10), у яких рівень специфічних

IgE до Pen m 1 нижче ніж 0,71 kU/l, не мають клінічних проявів харчової алергії [17].

Таким чином, вивчення імунологічних особливостей у дітей із сенсibiliзацією до риб, ракоподібних і моллюсків з огляду на рівні специфічних IgE залежно від вираженості клінічних проявів є актуальним. Це певною мірою дозволить сформувати рекомендації та підібрати індивідуальні лікувально-профілактичні заходи для пацієнтів (зокрема, уникати нераціональних елімінаційних дієт) та допоможе зменшити частоту застосування провокаційних проб у межах діагностики при клінічно незначущій сенсibiliзації [18].

Мета роботи: вивчення частоти та джерела сенсibiliзації, рівнів специфічних імунoglobulinів Е до риб, ракоподібних і моллюсків з огляду на наявність клінічних проявів алергії та вік обстежених дітей на основі клініко-анамнестичних даних, результатів PAMD і елімінаційної дієти.

Матеріали та методи

Дослідження ґрунтувалося на рекомендаціях ЕААСІ щодо харчової алергії й анафілаксії [9, 18] та проводилось у декілька етапів, що базувались на встановлених ЕААСІ алгоритмах.

На першому етапі нашого дослідження серед 3513 пацієнтів, які обстежувались у лікарів-алергологів на клінічних базах кафедри з підозрою на IgE-залежні алергічні захворювання (харчова алергія, алергічний риніт, бронхіальна астма), були виявлені 529 дітей із сенсibiliзацією до риб, ракоподібних і моллюсків, що було встановлено за допомогою точної молекулярної алергодіагностики (Precision Allergy Molecular Diagnosis — PMAD). Усі обстежені діти були розподілені на 4 вікові групи: 1–3 роки, 4–6, 7–12 і 13–18 років.

На другому етапі було проведено анкетування, збір анамнестичних даних та призначення елімінаційної дієти згідно з рекомендаціями ЕААСІ [4]. Збір анамнезу й анкетування, розроблене робочою групою ЕААСІ [4], охоплювало наступні ключові питання для пацієнтів із підозрою на ХА: вік появи симптомів; характер і вираженість клінічних проявів; швидкість виникнення та тривалість симптомів; лікування, що застосовувалося при попередніх епізодах; підозрювані продукти; кількість продукту, яка викликала реакцію; повторюваність реакцій під час вживання; спосіб термічної або технологічної обробки продукту; шлях потрапляння алергену в організм (через їжу, контакт чи інгаляційно); наявність супутніх чинників (фізичне навантаження, алкоголь, медикаменти тощо); обставини виникнення реакції (місце події); можливість перехресної алергії з іншими алергенами; особливості харчування (тип вигодовування, введення прикорму, звичне харчування); продукти, що раніше або наразі виключені з раціону; інші причини уникнення певних продуктів (особисті, релігійні або культурні); повноцінність харчування на момент опитування; наявність супутніх алергічних захворювань; спадкова схильність до алергії.

За результатами визначення анамнезу, проведення анкетування, клінічних проявів та елімінаційної дієти

було виявлено 318 (60,1 %) дітей, що мали клініко-імунологічні дані щодо ХА на морепродукти, і 211 (39,9 %) дітей із сенсibilізацією до морепродуктів, однак клінічні прояви у них не спостерігалися.

За наявності клінічних проявів в обстежених дітей тяжкість реакцій визначалася згідно з рекомендаціями WAO [19]: легкий ступінь — оральний алергічний синдром, респіраторні ринокон'юнктивальні прояви; середній ступінь — генералізована кропив'янка, набряки, блювання та діарея, кашель, утруднене дихання без ризику анафілаксії, тяжкий ступінь — анафілаксія, набряк Квінке, тяжка задуха з падінням сатурації, виражені дихальні та гемодинамічні розлади.

Усі діти були обстежені за допомогою молекулярного компонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Дослідження пацієнтів проводилося на базі медичного алергоцентру VITAE, Комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» і на клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Сенсibilізація до алергенів риби, ракоподібних і молюсків встановлювалася при виявленні рівнів специфічних IgE до екстрактів чи молекул алергенів, наведених у тестовій системі ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія), вище ніж 0,3 kU/l. Так, визначали сенсibilізацію до екстрактів риби: лосося, скумбрії, оселедця, коропа, тунця, тріски та морської лисиці. Сенсibilізацію до ракоподібних і молюсків також виявляли при підвищенні рівня специфічних IgE понад 0,3 kU/l до екстрактів кальмара, лобстера, устриці, мідії, молюска, краба, гребінця, креветки, тигрової креветки та північної креветки. Усі ці джерела входили до раціону харчування обстежених дітей.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджений локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень була отримана інформована згода пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Для аналізу даних застосовувалася низка статистичних методів дослідження: для перевірки на нормальність розподілу отриманих даних було використано критерій Шапіро — Уїлка; для подання даних розраховувалося середнє значення та вірогідний інтервал за допомогою методу кутового перетворення Фішера; множинні порівняння груп проводилися за допомогою розрахунку критерію χ^2 та визначення двосторонньої критичної області. Аналіз даних виконано у статистичних пакетах MedStat v 5.2, IBM SPSS Statistics Base v 22, EZR v 1.35 (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan 2017).

Результати

За допомогою точної молекулярної алергодіагностики серед 3513 дітей, які обстежувались у лікарів-алергологів на клінічних базах кафедри з підозрою на IgE-залежні алергічні захворювання (харчова алергія, алергічний риніт, бронхіальна астма), сенсibilізація

до риби, ракоподібних і молюсків була виявлена у 529 дітей, що становило 15,1 % випадків.

Серед 529 обстежених дітей за допомогою PMAD сенсibilізація до риби встановлена у 293 (8,3 %) пацієнтів, що статистично вірогідно ($p < 0,05$) переважало над сенсibilізацією до ракоподібних і молюсків — 191 (5,4 %) і поєднаною сенсibilізацією — у 45 (1,3 %) дітей.

Після обстеження пацієнтів за алгоритмом ЕААСІ (перша лінія), а саме анкетуванням, збором анамнезу та проведенням елімінаційної дієти, було встановлено, що 318 (60,1 %) дітей мали клінічні дані щодо ХА до риби, ракоподібних і молюсків проти 211 (39,9 %) дітей, у яких не підтвердились алергічні реакції до цих продуктів і були відомості про безпечне споживання їх у минулому.

Частота та рівні специфічних імуноглобулінів Е до окремих екстрактів і алергенних молекул морепродуктів серед 529 дітей із виявленою сенсibilізацією до морепродуктів наведені у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, відмічається низка відмінностей при сенсibilізації до різних джерел морепродуктів. Звертає на себе увагу статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності у кількості виявлених пацієнтів, сенсibilізованих до β -парвальбумінів різних видів риби. Частота сенсibilізації до алергенів лосося (45,2 %), коропа (55 %), тріски (52,2 %) вірогідно ($p < 0,05$) переважала над частотою виявлення сенсibilізації до скумбрії (8,5 %), оселедця (4,5 %), тунця (6,2 %). Рівні специфічних імуноглобулінів Е до β -парвальбумінів риби у цих пацієнтів статистично вірогідно не відрізнялися, проте тенденція виявлення найнижчих рівнів sIgE була характерною для тунця (10,8 kU/l) проти інших видів риби (14,8–17,5 kU/l).

При порівнянні частоти сенсibilізації, визначеної за допомогою PMAD, до алергенів риби привертає увагу статистично вірогідне переважання сенсibilізації до молекул β -парвальбумінів над сенсibilізацією до екстрактів таких риби, як лосось, оселедець, тріска, тоді як сенсibilізація до екстракту скумбрії переважала над сенсibilізацією до її молекули β -парвальбуміну.

Середні рівні специфічних імуноглобулінів Е при сенсibilізації до алергенів риби становили 1,5–9,3 kU/l, до екстрактів ракоподібних — 3,7–6,6 kU/l, молюсків — 1,3–5,8 kU/l. При порівнянні рівнів специфічних IgE до окремих алергенних молекул тенденція до вищих рівнів була притаманна для β -парвальбумінів порівняно з іншими алергенними молекулами, однак статистично вірогідних відмінностей виявлено не було.

Нами вивчено рівні специфічних імуноглобулінів Е у дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних і молюсків зважаючи на вік.

На рис. 1 наведені дані щодо сенсibilізації до найбільш поширених алергенів із групи риби, ракоподібних і молюсків, а саме рівні специфічних імуноглобулінів Е до окремих алергенів в обстежених дітей з огляду на їхній вік.

Як видно з рис. 1, при вивченні вікових особливостей рівнів специфічних імуноглобулінів Е до β -парвальбумінів риби (тріска — Gad m 1, короп —

Сур с 1) і екстракту мідій (Мут е) відмічалися вірогідні ($p < 0,05$) відмінності між віковими групами 1–3 роки і 13–18 років порівняно з групою 4–6 років.

При вивченні рівнів специфічних імуноглобулінів Е у дітей, сенсibilізованих до алергенів ракоподібних (креветка — Pen m l і краб — Chi spp.), відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) зростання цих показників з віком. Подібна тенденція відмічалась у сенсibilізованих до алергену устриці (Ost e) дітей, однак вірогідних відмінностей виявлено не було.

Дані щодо середніх значень специфічних імуноглобулінів Е до відповідних джерел сенсibilізації з огляду на тяжкість перебігу харчової алергії наведені у табл. 2.

Відповідно до даних, наведених у табл. 2, статистично вірогідні відмінності у середніх рівнях специфіч-

них імуноглобулінів Е залежно від клінічних проявів були виявлені при сенсibiliзації до β -парвальбумінів лосося, коропа, тріски. У цих пацієнтів вищі рівні sIgE відмічалися при тяжких проявах алергії. При сенсibiliзації до інших екстрактів і алергенних молекул відмічалася тенденція до збільшення специфічних імуноглобулінів Е при порівнянні дітей без клінічних проявів і з легким ступенем алергії з пацієнтами з анафілаксією, однак статистично вірогідних відмінностей виявлено не було.

Дані щодо середніх рівнів специфічних імуноглобулінів Е в обстежених дітей із сенсibilізацією до морепродуктів залежно від клінічних проявів наведені на рис. 2.

Як видно з рис. 2, у пацієнтів відмічалися відмінності у середніх рівнях специфічних імуноглобулінів

Таблиця 1. Частота визначення сенсibiliзації та рівні специфічних імуноглобулінів Е до риб, ракоподібних і моллюсків в обстежених дітей

Джерело	Екстракт (Е)/ молекула (М)	Сімейство білків	Частота сенсibiлізації		Уміст IgE, kU/l
			Абс. (n)	Відсотки (95% ДІ)	М (95% ДІ)
Лосось	Sal s (Е)	—	122	23,1 (19,5–26,7)	3,2 (2,72–3,68)
	Sal s 1 (М)	β-parvalbumin	239	45,2 (41,0–49,4)	14,8 (11,84–17,76)
Скумбрія	Sco s (Е)	—	64	12,1 (9,4–14,9)	1,6 (1,12–2,08)
	Sco s 1 (М)	β-parvalbumin	45	8,5 (6,2–10,9)	15,3 (10,71–19,89)
Оселедець	Clu h (Е)	—	9	1,7 (0,6–2,8)	7,5 (3,75–11,25)
	Clu h 1 (М)	β-parvalbumin	24	4,5 (2,8–6,2)	17,5 (10,5–24,5)
Короп	Cyp c 1 (М)	β-parvalbumin	291	55,0 (50,8–59,2)	17,1 (15,39–20,52)
Тунець	Thu a (Е)	—	30	5,7 (3,7–7,7)	1,5 (0,9–2,1)
	Thu a 1 (М)	β-parvalbumin	33	6,2 (4,1–8,3)	10,8 (8,64–12,96)
Тріска	Gad m (Е)	—	206	38,9 (34,8–43,0)	9,3 (7,44–11,16)
	Gad m 1 (М)	β-parvalbumin	276	52,2 (47,9–56,5)	16,3 (9,78–22,82)
	Gad m 2 + 8 (М)	α-enolase 8 aldolase	59	11,2 (8,4–14,1)	1,2 (1,08–1,44)
Кальмар	Lol spp. (Е)	—	46	8,7 (6,3–11,1)	5,6 (5,04–6,72)
Лобстер	Hom g (Е)	—	79	14,9 (11,9–17,9)	6,3 (5,67–7,56)
Устриця	Ost e (Е)	—	73	13,8 (10,9–16,8)	3,2 (2,88–3,84)
Мідія	Myt e (Е)	—	37	7,0 (4,8–9,2)	2,4 (1,68–3,12)
Молюск	Rud spp. (Е)	—	33	6,2 (4,1–8,3)	5,9 (4,13–7,67)
Краб	Chi spp. (Е)	—	76	14,4 (11,4–17,4)	6,6 (5,94–7,92)
Гребінець	Pec spp. (Е)	—	11	2,1 (0,8–3,4)	1,3 (0,17–2,56)
Тигрова кре- ветка	Pen m 1 (М)	Tropomyosin	65	12,3 (9,6–15,0)	9,6 (8,64–11,52)
	Pen m 2 (М)	Arginine kinase	13	2,5 (1,1–3,9)	2,9 (1,61–5,48)
	Pen m 8 (М)	Myosin, light chain	5	0,9 (0,1–1,7)	0,4 (0,01–15,6)
	Pen m 4 (М)	Sarcoplasmic Calcium binding protein	2	0,4 (0,0–1,0)	12,1 (0,05–33,15)
Північна кре- ветка	Pan b (Е)	—	48	9,1 (6,6–11,6)	3,7 (2,59–4,81)
Піщана креветка	Cra c 6 (М)	Troponin C	7	1,32 (0,35–2,29)	6,1 (1,05–19,15)
Морська лисиця	Raj c (Е)	—	35	6,62 (4,5–8,74)	4,2 (2,94–5,46)
	Raj c (М)	α-parvalbumin	8	1,51 (0,47–2,55)	9,8 (2,9–18,7)

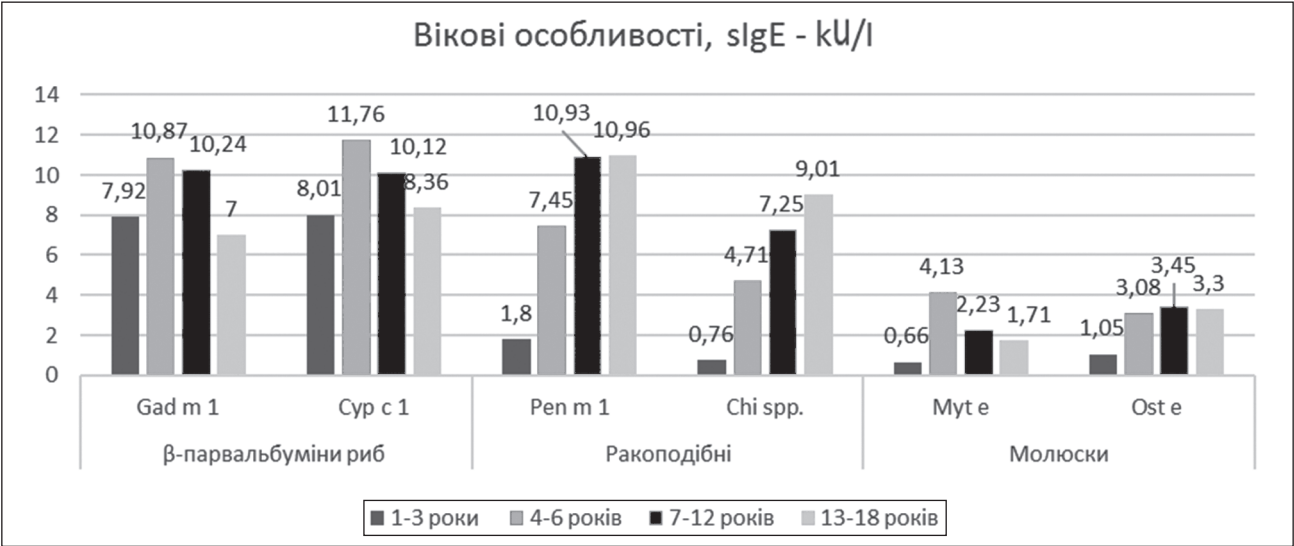


Рисунок 1. Вікові особливості рівнів специфічних імуноглобулінів E до окремих алергенів в обстежених дітей

Таблиця 2. Середні значення специфічних IgE до відповідних джерел сенсibilізації з огляду на тяжкість перебігу харчової алергії у дітей із сенсibilізацією до морепродуктів

Джерело	Екстракт (Е)/ молекула (М)	Кількість пацієнтів з різним ступенем тяжкості ХА						Без проявів	
		Легкий ступінь		Середній ступінь		Тяжкий ступінь			
		n	kU/L	n	kU/L	n	kU/L	n	kU/L
Лосось	Sal s (E)	31	1,6	33	3,9	9	13,8	49	0,4
	Sal s 1 (M)	60	16,5	64	14,8	18	40,1	97	6,9
Скумбрія	Sco s (E)	21	1,3	17	3,9	0	0	26	1,4
	Sco s 1 (M)	11	15,8	12	10,7	3	37,3	19	10,2
Оселедець	Clu h (E)	2	5,3	2	5,8	1	17,8	4	6,7
	Clu h 1 (M)	6	13,3	6	36,7	2	33,3	10	1,9
Короп	Cyp c 1 (M)	73	17,0	78	27,0	22	32,3	118	5,1
Тунець	Thu a (E)	20	2,5	10	4,4	0	0,0	0	0,0
	Thu a 1 (M)	8	4,5	9	7,2	2	46,1	14	7,0
Тріска	Gad m (E)	52	11,4	55	9,9	16	12,7	83	6,6
	Gad m 1 (M)	69	13,5	74	12,7	21	14,4	112	4,8
	Gad m 2 + 8 (M)	15	0,3	16	0,4	5	10,6	23	0,3
Кальмар	Lol spp. (E)	11	5,7	12	14,1	3	5,5	20	0,7
Лобстер	Hom g (E)	20	5,5	21	10,9	6	13,2	32	2,1
Устриця	Ost e (E)	18	1,8	20	8,5	6	4,6	29	0,5
Мідія	Myt e (E)	9	2,9	10	1,9	3	9,5	15	1,4
Молюск їстівний	Rud spp. (E)	8	12,9	9	7,4	0	0	16	1,3
Краб	Chi spp. (E)	19	5,1	20	13,3	6	14,1	31	2,2
Гребінець	Pec spp (E)	8	1,6	3	0,7	0	0	0	0
Тигрова креветка	Pen m 1 (M)	16	6,8	18	11	5	31,3	26	9,7
	Pen m 2 (M)	3	1,1	4	6,9	1	0	5	0
	Pen m 8 (M)	0	0	0	0	0	0	5	0,4
	Pen m 4 (M)	0	0	0	0	0	0	2	12,1
Північна креветка	Pan b (E)	12	3,7	13	2,8	4	8,4	19	1,9
Піщана креветка	Cra c 6 (M)	0	0	0	0	0	0	7	6,1
Морська лисиця	Raj c (E)	—	—	—	—	—	—	—	—
	Raj c (M)	—	—	—	—	—	—	—	—

Е до морепродуктів залежно від тяжкості проявів алергії. Діти з тяжкими проявами алергії, а саме анафілаксією, статистично вірогідно ($p < 0,05$) в середньому мали вищі рівні специфічних імуноглобулінів Е, ніж діти з легким, середнім ступенем тяжкості та пацієнти без клінічних проявів алергії. Також діти з легким і середнім ступенем тяжкості ХА мали вірогідно вищі ($p < 0,05$) середні рівні специфічних імуноглобулінів Е, ніж пацієнти без клінічних проявів. Статистично вірогідних відмінностей між середнім рівнем специфічних імуноглобулінів Е до алергенів морепродуктів у пацієнтів із легким і середнім ступенем тяжкості ХА виявлено не було.

Таким чином, нами вивчені частота та джерела сенсibilізації, рівні специфічних імуноглобулінів Е до риб, ракоподібних та молюсків у дітей різних вікових груп з огляду на наявність клінічних проявів і тяжкість алергії.

Обговорення

У нашому дослідженні сенсibilізація до алергенів морепродуктів була виявлена у 529 дітей, що становило 15,1 % випадків. Це відповідає іншим дослідженням із Європи, де показник становить 5–20 %, та південно-східної Азії з рівнем у 13–17 % [20, 21].

Серед обстежених пацієнтів сенсibilізація до алергенів риб переважала над сенсibilізацією до ракоподібних і молюсків, що відповідає даним європейських досліджень [21], однак відрізняється від даних із країн Азії та США, де частота виявлення сенсibilізації до ракоподібних і молюсків відповідає частоті сенсibilізації до риб та в окремих регіонах навіть перевищує її [16].

Пацієнти із сенсibilізацією до морепродуктів, які не мали клінічних проявів, становили 39,9 %. Імовірними причинами відсутності алергії у цих пацієнтів могла бути сформована толерантність чи клінічно незначуща перехресна реакція внаслідок сенсibilізації до інших джерел гомологічних алергенів [18].

Отримані нами дані корелюють із даними ЕААСІ [18], де зазначається, що серед виявлених за допомогою молекулярної алергодіагностики пацієнтів із сенсibilізацією до морепродуктів клінічні прояви мають 62 %, у нашому дослідженні — 60,1 %. Цей показник, відповідно до ЕААСІ, для молока становить 67 %, яєць — 74 %, арахісу — 82 %. На нашу думку, такі показники пов'язані з більшим різноманіттям алергенних молекул морепродуктів, що містяться в екстрактах, клінічне значення окремих з яких може бути не вивченим та незначущим у клінічній практиці.

Однак, зважаючи на значне поширення у клінічній практиці точної молекулярної алергодіагностики, яка згідно з настановами ЕААСІ — МАUG 2.0 [14] все частіше використовується як перший етап діагностики, збільшується кількість виявлених пацієнтів із сенсibilізацією без клінічних проявів алергії. Ці пацієнти

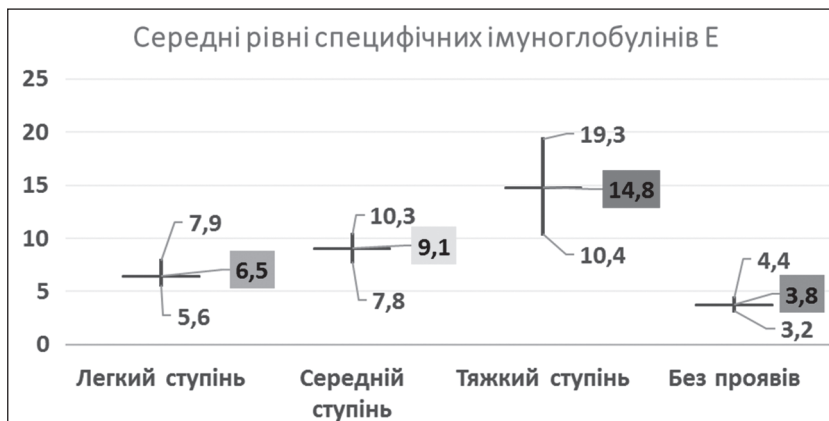


Рисунок 2. Середні рівні специфічних імуноглобулінів Е в обстежених дітей із сенсibilізацією до морепродуктів залежно від клінічних проявів

створюють додаткові виклики для системи охорони здоров'я, оскільки в більшості випадків остаточне рішення для підтвердження алергії вимагає оральних провокаційних проб [18].

Окремі дослідження [4, 10–13] відмічають закономірності між рівнем специфічних імуноглобулінів Е та вираженістю клінічних проявів алергії до окремих харчових продуктів, однак дані щодо морепродуктів є обмеженими, що й обумовлює потребу у визначенні рівнів специфічних імуноглобулінів Е до різних алергенних молекул морепродуктів у сенсibilізованих дітей із залежністю їх рівня від клінічних проявів.

У нашому дослідженні були встановлені відмінності участоті виявлення сенсibilізації до окремих екстрактів і алергенних молекул риб. Звертає на себе увагу вірогідно рідше виявлення сенсibilізації до β -парвальбуміну тунця порівняно з іншими β -парвальбумінами риб, при цьому статистично вірогідних відмінностей у рівнях специфічних IgE виявлено не було. На нашу думку та згідно з даними окремих авторів [5–8], отримані результати щодо β -парвальбумінів вказують на різну алергенність (різну частоту виявлення сенсibilізації та можливість провокувати алергічні реакції), але однакову імуногенність (здатність індукувати імунну відповідь), що може допомогти у формуванні рекомендацій щодо раціонів харчування та підгодовування дітей.

За результатами проведеного дослідження, частота виявлення сенсibilізації до β -парвальбумінів риб переважала над сенсibilізацією до їх екстрактів, лише у випадку з алергенами скумбрії відмінностей виявлено не було. Отримані дані свідчать про вищу діагностичну значимість окремих молекул над екстрактами у більшості діагностичних випадків, однак результати, отримані при вивченні сенсibilізації до скумбрії, вказують на можливу наявність інших клінічно значущих алергенів в екстракті, які можуть частіше викликати сенсibilізацію, ніж β -парвальбуміни. На нашу думку та за даними наявних досліджень [22–24], отримані результати можна пояснити перехресною сенсibilізацією з іншими алергенами за рахунок енолаз, альдолаз, α -парвальбумінів, а також вищим ризиком проникнення цих алергенів з формуванням сенсibilізації в

організм дітей через пошкоджені внаслідок скумбрієвого отруєння (scombroid poisoning) слизові оболонки травного тракту, що менш притаманно для інших риб.

У нашому дослідженні були виявлені окремі статистично вірогідні відмінності та тенденції до збільшення рівнів специфічних імуноглобулінів Е у міру збільшення ступеня тяжкості ХА. Дані щодо алергенів морепродуктів є обмеженими, однак у дослідженні Thuano et al. зазначається, що пацієнти зі сенсibiliзацією до тропоміозину креветки (Pen m 1) та первинною сенсibiliзацією до тропоміозину кліщів домашнього пилу (Der p 10), що мають рівень специфічних IgE до Pen m 1 нижче ніж 0,71 kU/l, не мають клінічних проявів харчової алергії, тоді як показник вище ніж 3,8 kU/l вказує на високий ризик алергії [17].

Наявні дані [10–13] про залежність вираженості алергічних реакцій від рівня специфічних імуноглобулінів Е більшою мірою стосуються алергії до яєць та молока у дітей до 6 років. Так, дослідження вказують, що діти з відсутністю проявів алергії до яйця та наявною сенсibiliзацією мають середній рівень специфічних імуноглобулінів Е — 1,17 (0,35–6,41) kU/l, з легким і середнім ступенем — 2,47 (0,35–14,9) kU/l, тяжким ступенем — 3,7 (1,18–11) kU/l.

Автори [10–13] зазначають, що рівні специфічних імуноглобулінів Е мають з обережністю використовуватися для встановлення діагнозу ХА, однак можуть бути зручним прогностичним критерієм розвитку клінічних проявів при проведенні провокаційних проб.

Отже, дані нашого дослідження можуть допомогти клініцистам із відбором пацієнтів для проведення провокаційних проб, прогнозуванням тяжкості клінічних проявів алергії та розробкою лікувально-дієтичних заходів.

Висновки

Серед 3513 дітей із підозрою на IgE-залежні алергічні захворювання (харчова алергія, алергічний риніт, бронхіальна астма) сенсibiliзація до риб, ракоподібних і молюсків була виявлена у 529 дітей, що становило 15,1 % випадків. Серед них 318 (60,1 %) дітей мали клінічні дані щодо ХА до риб, ракоподібних і молюсків проти 211 (39,9 %) дітей, у яких не підтвердились алергічні реакції до цих продуктів.

Найвищі рівні специфічних імуноглобулінів Е були виявлені до β-парвальбумінів риб (10,8–17,5 kU/l), найнижчі — до енолаз і альдолаз тріски (1,2 kU/l), міозину тигрової креветки (0,4 kU/l), екстрактів гребінця, тунця та скумбрії (1,2–1,5 kU/l).

Рівні специфічних імуноглобулінів Е в обстежених пацієнтів до β-парвальбумінів риб (тріска — Gad m 1, короп — Sur s 1) і екстракту мідій (Myt e) були вірогідно вищими у дітей віком 4–6 років. У дітей, сенсibiliзованих до алергенів ракоподібних (креветка — Pen m 1, краб — Chi spp.), відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) зростання вмісту специфічних імуноглобулінів Е з віком, найвищі показники були у пацієнтів 13–18 років.

Встановлено залежність середніх рівнів специфічних імуноглобулінів Е до риб, ракоподібних і молюсків від тяжкості клінічних проявів ХА у дітей. Так, діти з

тяжкими проявами алергії, а саме анафілаксією, статистично вірогідно ($p < 0,05$) мали вищі середні рівні специфічних імуноглобулінів Е, ніж діти з легким, середнім ступенем тяжкості та пацієнти без клінічних проявів алергії. Діти з легким і середнім ступенем тяжкості ХА мали вірогідно вищі ($p < 0,05$) середні рівні специфічних імуноглобулінів Е, ніж пацієнти без клінічних проявів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Elghoudi A, Narchi H. Food allergy in children — the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr.* 2022 May 9;11(3):253–69. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253.
2. Faust L, Dölle-Bierke S, Sabouraud-Leclerc D, Pouessel G, Hartmann K, Bilo MB, et al. Trends in seafood-induced anaphylaxis: Data from the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025 Aug 6:S2213–2198(25)00761–5. doi: 10.1016/j.jaip.2025.07.050. Epub ahead of print. PMID: 40780380.
3. Tanno LK, Demoly P. Food allergy in the World Health Organization's International Classification of Diseases (ICD)-11. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022 Nov;33(11):e13882. doi: 10.1111/pai.13882. PMID: 36433855; PMCID: PMC9828038.
4. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023 Dec;78(12):3057–76. doi: 10.1111/all.15902. PMID: 37815205.
5. Gureczny T, Heindl B, Klug L, Wantke F, Hemmer W, Wöhrl S. Allergy screening with extract-based skin prick tests demonstrates higher sensitivity over in vitro molecular allergy testing. *Clin Transl Allergy.* 2023 Feb;13(2):e12220. doi: 10.1002/ct2.12220. PMID: 36825518; PMCID: PMC9899493.
6. Kobayashi Y, Yang T, Yu CT, Ume C, Kubota H, Shimakura K, et al. Quantification of major allergen parvalbumin in 22 species of fish by SDS-PAGE. *Food Chem.* 2016 Mar 1;194:345–53. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.08.037. PMID: 26471564.
7. Dijkema D, Emons JAM, Van de Ven AAJM, Oude Elberink JNG. Fish Allergy: Fishing for Novel Diagnostic and Therapeutic Options. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Feb;62(1):64–71. doi: 10.1007/s12016-020-08806-5. PMID: 32712803; PMCID: PMC8818006.
8. Marushko YuV, Moskovenko OD, Chmil AI, Halushko BL. Profile of sensitization to fish and seafood allergens in children with allergic conditions in different regions of Ukraine. *Modern Pediatr Ukraine.* 2024;6(142):50–9. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).5059.
9. Santos AF, Riggioni C, Du Toit G, Skypala I. An algorithm for the diagnosis and management of IgE-mediated food allergy, 2024 update. *Allergy.* 2025 Feb;80(2):629–32. doi: 10.1111/all.16321. PMID: 39302341.
10. Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Nagakura KI, Asaumi T, Ogura K, et al. Increasing specific immunoglobulin E levels correlate with the risk of anaphylaxis during an oral food challenge. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Jun;29(4):417–24. doi: 10.1111/pai.12896. PMID: 29575164.
11. Malucelli M, Farias R Jr, Mello RG, Prando C. Biomarkers associated with persistence and severity of IgE-mediated food allergies: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2023 Jul — Aug;99(4):315–21. doi: 10.1016/j.jped.2023.02.004. PMID: 36977497; PMCID: PMC10373149.

12. Dang AT, Chundi PK, Mousa NA, Beyer AI, Chansakulporn S, Venter C, et al. The effect of age, sex, race/ethnicity, health insurance, and food specific serum immunoglobulin E on outcomes of oral food challenges. *World Allergy Organ J.* 2020 Feb 17;13(2):100100. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100100. PMID: 32099590; PMCID: PMC7029162.
13. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Mar;19(2):173-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00602.x. PMID: 18257905.
14. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023 Mar;34 Suppl 28:e13854. doi: 10.1111/pai.13854. PMID: 37186333.
15. Wang HT, Warren CM, Gupta RS, Davis CM. Prevalence and Characteristics of Shellfish Allergy in the Pediatric Population of the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1359.
16. Dębińska A, Sozańska B. Epicutaneous Sensitization and Food Allergy: Preventive Strategies Targeting Skin Barrier Repair — Facts and Challenges. *Nutrients.* 2023 Feb 21;15(5):1070. doi:10.3390/nu15051070.
17. Tuano KTS, Anvari S, Hanson IC, Hajjar J, Seeborg F, Noroski LM, et al. Improved diagnostic clarity in shrimp allergic non-dust-mite sensitized patients. *Allergy Asthma Proc.* 2018 Sep 1;39(5):377-83. doi: 10.2500/aap.2018.39.4148. PMID: 30153888; PMCID: PMC6122289.
18. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2025;80(1):14-36. doi: 10.1111/all.16345.
19. Fernández-Rivas M, Gómez García I, Gonzalo-Fernández A, Fuentes Ferrer M, Dölle-Bierke S, Marco-Martín G, et al. Development and validation of the food allergy severity score. *Allergy.* 2022 May;77(5):1545-58. doi: 10.1111/all.15165. PMID: 34716996; PMCID: PMC9298738.
20. Rengganis I. Food IgE-Sensitization in Respiratory Allergic Patients in Jakarta. *eJ Kedokteran Indones.* 2019;6. doi: 10.23886/ejki.6.10078.
21. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78(2):351-68. doi: 10.1111/all.15560.
22. Spolidoro GCI, Ali MM, Amera YT, et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78(9):2361-417. doi: 10.1111/all.15801.
23. Mastrorilli C, Arasi S, Barni S, Caimmi D, Chiera F, Comberia-ti P, et al. IgE-Mediated and Non-IgE-Mediated Fish Allergy in Pediatric Age: A Holistic Approach — A Consensus by Diagnostic Commission of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Medicina (Kaunas).* 2023 Sep 12;59(9):1651. doi: 10.3390/medicina59091651. PMID: 37763770; PMCID: PMC10537060.
24. Mukherjee S, Horka P, Zdenkova K, Cermakova E. Parvalbumin: A Major Fish Allergen and a Forensically Relevant Marker. *Genes (Basel).* 2023 Jan 14;14(1):223. doi: 10.3390/genes14010223. PMID: 36672964; PMCID: PMC9858982.

Отримано/Received 11.07.2025

Рецензовано/Revised 24.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.09.2025

Information about authors

Yurii V. Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Bohdan Halushko, Assistant of the Department of Paediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: gallushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7899-5309>

Olena Moskovenko, PhD, Associate Professor of the Department of Paediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: valimed_edm@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9582-9027>

Alyona Chmil, Assistant of the Department of Postgraduate Paediatrics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: cmilalona098@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5407-254X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Y.V. Marushko, B.L. Halushko, O.D. Moskovenko, A.I. Chmil
Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Frequency of sensitisation and assessment of specific immunoglobulin E to fish, shellfish and crustacean allergens in children depending on age and clinical manifestations

Abstract. Background. The annual increase in the number of patients reporting symptoms of food allergy to seafood presents a number of challenges. Children are being increasingly identified with sensitization to food products that have not been included in their diet. Studying the patterns of specific immunoglobulins E (sIgE) levels in relation to clinical manifestations of allergy and age of children may help shorten the diagnostic pathway for individual patients. The purpose was to study the frequency and sources of sensitization, levels of sIgE to fish, crustaceans, and mollusks, taking into account the presence of clinical manifestations of allergy and the age of the examined children, based on clinical and anamnestic data, PAMD results, and elimination diet. **Materials and methods.** A total of 3,513 patients aged 1 to 18 years with a burdened allergic history were examined. Of these, 529 children with sensitization to fish, crustaceans, and mollusks were selected using molecular component-based immunoassay of venous blood

with the ALEX2 test system. Food allergy was diagnosed based on the EAACI recommendations. **Results.** The highest levels of sIgE were found for fish β -parvalbumins (10.8–17.5 kU/L), and the lowest for cod enolase and aldolase (1.2 kU/L) and tiger shrimp myosin (0.4 kU/L). sIgE levels to fish β -parvalbumins and mussel extract were significantly higher in children aged 4–6 years. In children sensitized to crustacean allergens, there was a statistically significant ($p < 0.05$) increase in sIgE levels with age. Children with severe allergic manifestations, particularly anaphylaxis, had statistically significantly ($p < 0.05$) higher mean levels of sIgE. **Conclusions.** The data obtained in our study may help clinicians in selecting patients for oral food challenges, predicting the severity of allergic reactions, and developing therapeutic and dietary interventions.

Keywords: food allergy; seafood allergy; age-specific features; sensitization patterns; children; anaphylaxis

Dysfunction of speech mechanisms in children with autism

Abstract. Background. This experimental study focuses on the investigation of impairments in the functional mechanisms of speech in children with autism. The purposes of the research include the theoretical substantiation of scientific positions regarding the causes of autism in children and the peculiarities of their speech development; the selection of appropriate diagnostic technologies; the study of specific deviations in speech development in children with autism.

Materials and methods. The study employed theoretical methods aimed at analyzing existing scientific research and synthesizing conclusions. Empirical methods included data analysis, observation, and structured interviews with educators and parents of children with autism. The diagnostic materials involved tasks designed to assess verbal communication skills (impressive and expressive speech), as well as nonverbal communication skills (kinesics, proxemics, prosody, takesics and emotional behavior). **Results.** The analysis of research materials provides a comprehensive understanding that speech impairments in children with autism spectrum disorders are associated with atypical neural connectivity in the brain. Studies indicate that these children may exhibit dysfunctions in brain regions responsible for speech production, social interaction, and sensory integration. The development of speech in this cohort is unbalanced, ranging from rapid acquisition of speech skills to complete absence of speech. For interaction with immediate environment, these children predominantly rely on gestures, sounds, and visual aids. Children with autism demonstrate challenges in social interaction, primarily due to cognitive and behavioral disorders, as well as specific speech impairments. **Conclusions.** In children with autism, verbal communication is significantly impaired. Typically, impressive speech is relatively preserved — they understand only those object and action names that are directly relevant to their environment. Expressive speech remains underdeveloped — during communication, children use babbling, amorphous words, sound imitations, gestures, and vocalizations. Nonverbal communication is developed at a moderate to low level: kinesics (gesture), proxemics (short-term eye contact), prosody (intonation, voice volume) and takesics (perception of touch) skills compensate for speech functions. Emotional behavior is variable, ranging from indifference to emotional hyperactivity.

Keywords: children with autism; speech disorders; impressive speech; expressive speech; kinesics; proxemics; prosody; takesics; emotional behavior

Introduction

In the scientific domain, there is still no unified perspective regarding the causes of autism in children. All existing theories are based on various medical findings, including genetic predisposition [1–3]; anomalies of the X chromosome [4]; increased alpha frequency (8–12 Hz) in the left frontal lobe over beta frequency (12.5–30 Hz) [5]; dysfunction of the amygdala (emotional imbalance, absence of fear) [5]; sustained “attention” in the cingulate gyrus of the left

frontal cortex, which leads to a constant state of hyperfocus [5]; elevated testosterone levels in males (which may influence the development of the left hemisphere of the brain); antagonistic activity of male genes [6]; mutations of the neurexin1 gene, as well as a gene on chromosome 11 [7]; deficiency of the Cdk5 protein [8, 9]; pathological influence of adverse factors (including heavy metals) on brain structure development during the prenatal, perinatal, and postnatal periods [10, 11].

According to the International Classification of Diseases, Tenth Revision, childhood autism is included in the category “Pervasive developmental disorders” (F84) as part of the section “Specific developmental disorders of speech and language” (F80-F89). Autism spectrum disorder includes: F84.0 “Childhood autism” — autistic disorder; infantile autism; infantile psychosis; Kanner syndrome; impaired communication and social interaction, with predominant behavioral disorders; F84.1 “Atypical autism” — atypical childhood psychosis; moderate intellectual disability with autistic features; specific receptive language development disorder; F84.2 “Rett syndrome” — a disorder affecting only girls; partial or complete loss of speech; severe intellectual disability; F84.5 “Asperger syndrome” — autistic psychopathy; schizoid disorder of childhood; no general delay or retardation in speech and cognitive development [12].

Cognitive abilities in children with autism vary, ranging from severe intellectual impairments to high-level giftedness in certain areas. Characteristic traits of these children include hypersensitivity, vulnerability, unprovoked excitability/inhibition, a tendency to focus on objects, and avoidance of social interaction [13–15]. Well-developed emotional memory affects the stereotypical perception of close surroundings and the external world. In most cases, this group of children exhibits speech problems [16, 17], deviations in motor development [18, 19], attention [20], sensory and perceptual processing [21], as well as other cognitive [22] and emotional processes [23, 24].

Children with autism experience difficulties in social interaction, which are caused by specific cognitive and behavioral disorders and speech development characteristics, in particular impairments in the development of expressive speech [25, 26]; presence of echolalia; stereotypical speech; lack of use of personal pronouns in speech; lack of dialogic speech [27, 28]; absence of motivation to communicate with close surroundings [29, 30]; absence of speech [16].

The speech mechanism is ensured by the central and peripheral divisions and conducting neural pathways. The coordinated operation of the speech system determines perception, comprehension, and the direct realization of speech, activating its basic functions (communicative, expressive, impressive, informative, cognitive, regulative, and formative). Considering the vector of impairment and the peculiarities of the autistic disorder, the entire functional speech system in these children is disrupted and varies in severity and manifestations. Specifically, in one category of children, speech impairments arise due to delayed mental development and can be traced during the first year of life. Prespeech reactions (cooing, babbling, trills) in infants appear with a delay, although first words emerge earlier than in their normotypical peers [31]; the words do not always correspond to the features of an object, person, or action — although they are pronounced clearly and with proper intonation. A delay in speech development becomes noticeable by the end of the second year of life. Later, some of these children lose speech and during communication use only sounds, vocalizations, and muttering. Against the background of disrupted external speech, internal speech is preserved and develops [32].

The speech of other children is characterized by a disbalance between consciousness and cognitive components. Features of speech functions can be observed from an early age: delayed development of prespeech reactions; first words appear at 2–3 years of age, usually lacking specific meaning, phrase speech without semantic links. Persistent disorders are observed: lack of speech motivation (absence of desire to communicate); articulation disorders (sound rearrangement within words); prosodic impairments (slowed speech tempo, echolalia), violations of lexical (insufficient vocabulary), grammatical (agrammatism, absence of prepositions, adjectives, personal pronouns, verbs, invariability of words in gender and number) levels of speech.

A third category of children presents with speech impairments of catatonic symptomatology (verbigeration, echolalia, egocentricity, mutism, chanting, varied speech tempo, etc.). In the initial stage, speech develops rapidly: at 6–12 months, first words appear, and from 12 to 16 months — the first grammatically complex sentences. There is a rapid enrichment of vocabulary, independent reasoning, and comprehension of addressed speech. There is interest in emotionally colored expressions, a tendency toward lengthy monologues on topics of interest; complex grammatical constructions and word formation are used in communication. At the same time, these children face difficulties in the communicative space: absence of active dialogue; stereotypical expressions, imitation of adults; tense voice (increased muscle tone), fast tempo, unclear pronunciation of sounds, substitution or omission of word endings.

In a fourth category of children with autism, speech disorders are characterized by mental regression. During the first year of life, these children develop similarly to their normotypical peers. From the age of three to five or six, speech activity slows down. Speech regression leads to pathological consequences: slowing of the active vocabulary (the passive remains preserved); persistent agrammatism; the appearance of echolalia. It is worth noting that these children, focusing on the emotional component of speech, are capable of accurately and clearly pronouncing sounds in words; they show high sensitivity to word structure. Their speech tempo is slow, stuttering may occur, while comprehension of addressed speech remains high. Preschoolers show interest in the semantic characteristics of speech and its emotional rhythmic structure, which is why they prefer poems. At the same time, they exhibit a lack of reaction to the social environment, which functions as a defense mechanism against perceived danger.

In the fifth category of children, speech impairment is associated with a pathology of the associative process (impaired semantic understanding of speech in the form of incomplete, inconsistent associations, contamination, etc.).

From the perspective of researchers (N. Bazyma et al.), structured learning and organized corrective influence can improve the basic communicative functions of children with autism and strengthen their social emotional skills.

Systematization of scientific sources indicates the importance of studying specific speech disorders in children with autism. This will enable specialists to predict health promoting, educational, and corrective approaches aimed

at improving the wellbeing and interaction of this group of children with their immediate environment.

The purpose of the study is to examine the impairments of functional speech mechanisms in children with autism.

Materials and methods

Design. The functionality of speech mechanisms in children with autism was studied according to their verbal (impressive and expressive speech) and nonverbal (kinesics — gestures, facial expressions, gaze; proxemics — orientation, distance; prosody — volume, intonation, timbre; takesics — physical contact) skills at an accessible level of communication with their close environment; the study also revealed the specificity of emotional expression during communication.

Participants. The study included 28 preschool-aged children with autism spectrum disorders (F84), specifically 8 children aged four years (28.6 %, 9 children aged five years (32.1 %), and 11 children aged six years (39.3 %).

Instruments and procedure. To study the functionality of speech mechanisms, a conversation with parents and educators was used [32], as well as diagnostic material aimed at studying the verbal and nonverbal communication skills of children with autism spectrum disorders [33]. The study of impressive speech involved assessing the understanding of the meanings of words that denote objects and actions. The evaluation of expressive speech focused on examining the ability to communicate (according to their level of speech development) with immediate environment. The study of nonverbal communication included analysis of the development of basic components such as kinesics (use of gestures, facial expressions, and manual movements in communication), proxemics (personal space, visual contact), prosody (voice loudness and intonation through sound imitation and vocalization), and takesics (handshakes, hugs, somatognosis — awareness of the integrity of one's own body). Additionally, emotional behavior was studied, which reveals children's reactions to external and internal stimuli. The defined evaluation system enables the formation of a personal profile of children with autism spectrum disorders, which allows specialists to consider specific manifestations of speech impairments during educational and corrective interventions.

Results

Diagnosis of verbal communication

The study of verbal abilities shows that children with autism demonstrate the best development in impressive skills, which indicate understanding (within their environment) of the names of everyday actions, objects, animals, and toys. Expressive speech is mainly undeveloped in most subjects. Typically, the respondents express their desires or protests through vocalizations, labeling words, and sound imitation. They use amorphous words and babbling in their speech, supporting communication with gestures and emotional expressions (Fig. 1).

Impressive speech. The research materials indicate that 57.1 % ($n = 16$) of children with autism have developed selective word comprehension, which corresponds to an average level of their development. The subjects associate the

names of objects and actions with words only when they are well-known to them (people from the close environment, domestic animals, some wild animals, food products, dishes, clothing, toys, objects, and actions that are frequently used in everyday life). A low level was observed in 42.9 % ($n = 12$) of the respondents, who better understand the names of actions and mostly perform them correctly when requested by adults (go, run, catch, jump, listen, eat, drink, give). The correlation between object names and images is undeveloped and remains in the developmental stage. Children understand the names of familiar objects from their immediate environment.

Expressive speech. The ability to communicate with the close environment is not developed in all children. In particular, an average level of verbal communication skills is characteristic of 25.0 % ($n = 7$) of children with autism. Preschoolers use babbling and amorphous words during communication, which depend on the context of the situation, and use sound imitation. Among those with a low level of speech development (75.0 %, $n = 21$), communication is usually carried out through exclamations accompanied by gestures, while actual speech remains undeveloped.

Diagnosis of nonverbal communication

The study of nonverbal means of communication in children with autism indicates the presence of average and low levels in kinesics, proxemics, prosody, takesics and emotional behavior. The most developed component is gesticulation, which children use during interaction with their close environment (Fig. 2).

Specifically, an average level of **kinesics** development was observed in 75.0 % ($n = 21$) of the participants, who understood the meaning of gestures and facial expressions used by individuals in their immediate environment. They observed and imitated certain manipulative and practical actions with objects and supported verbal communication with gesticulation. It is worth noting that not all children used gestures during communication — 39.3 % ($n = 11$) — and a significant percentage of them relied on simplified facial expressions, especially when expressing dissatisfaction.

Participants with a low level of development (25.0 %, $n = 7$) did not understand the meaning of most gestures. Typically, they responded only to gestures that directly affected them and interpreted them as: “come here”, “sit”, “take”, “eat”, etc. Considerable difficulties were observed

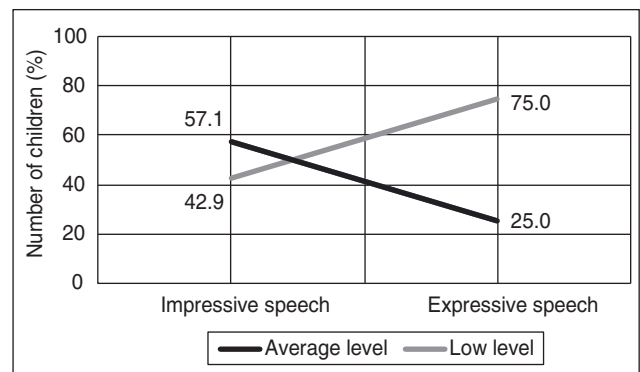


Figure 1. The state of development of verbal communication in children with autism

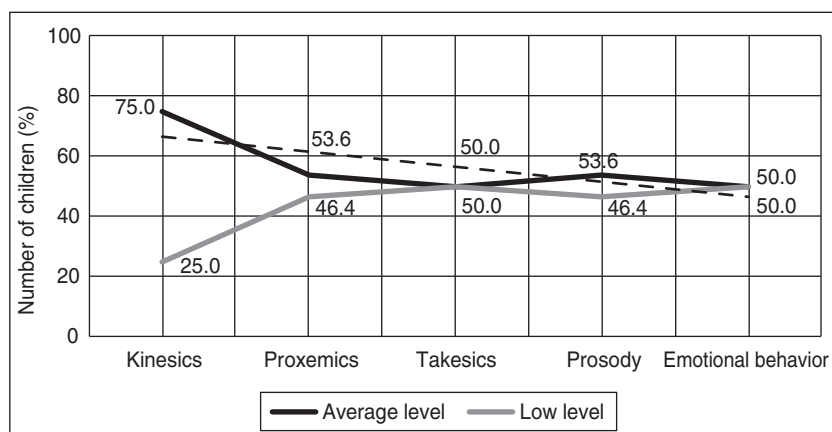


Figure 2. The state of development of nonverbal communication in children with autism

in analyzing oral positions. In 60.7 % ($n = 17$) of the participants, the pointing gesture was absent, as well as affirmation or rejection signals (such as “will/won’t”, “want/don’t want”). Imitation and self-care skills were also underdeveloped.

When assessing the state of **proxemics**, it was found that 53.6 % ($n = 15$) of children with autism had an average level — they maintained brief eye contact depending on the situation and their level of interest. A low level was characteristic of 46.4 % ($n = 13$) of respondents, in whom visual contact was absent.

Experimental studies showed that not all children with autism had equally developed **takesics**. An average level was observed in 50.0 % ($n = 14$) of participants, who showed a positive reaction to touch and hugs from people in their close environment. A low level was identified in 50.0 % ($n = 14$) of preschoolers, who showed protest against tactile and motor interaction and required a long time to adjust to engagement.

The study of **prosodic** skills revealed that 53.6 % ($n = 15$) of individuals with autism showed average results. Preschoolers used onomatopoeia, intonation, and voice volume during imitation of animal sounds and household items. A low level was found in 46.4 % ($n = 13$) of respondents. Their skills in onomatopoeia, intonation imitation, and voice volume control were still developing.

An average level of **emotional development** was observed in 50.0 % ($n = 14$) of participants. They showed intentions and feelings through emotional expression. For example, during excitement — jumping, nodding, laughter, finger fidgeting, rocking the body, etc.; in uncomfortable situations, crying was prevalent. In the other half of children (50.0 %, $n = 14$), who had low scores, polar emotions (ranging from positive to negative) were dominant. Dissatisfaction was accompanied by emotional excitement and manifested through screaming and uncontrolled movements of body parts.

Discussion

Scientific study of speech development in children with autism is of immense importance both for understanding the nature of autism [1, 4, 5, 6] and for developing effective methods of support for such children. Autism is spectrum-

based by nature, and the speech abilities of children can vary significantly — from complete absence of speech to high-functioning speech with communication difficulties [13, 14].

Diagnosis of speech functions at early stages of development in children with autism allows for the timely identification of deviations from norm, enabling timely corrective interventions and significantly improving the development of these children [31, 32]. However, the situation can be critical, as parents often seek help only after the child reaches four years of age.

The experimental study results confirm the research of scientists [25, 26] on the verbal abilities of children with au-

tism. In particular, the expressive type of speech in them is not developed and is at the level of babbling. Impressive speech is more preserved — children understand the meaning of words, but only those that refer to familiar objects. Nonverbal communication remains dominant. Systematization of scientific data allows for the adaptation of teaching strategies to the specific needs of the child, using an individualized approach [27]. For example, some children benefit more from visual methods, while others are better suited for sign language or alternative communication systems [31, 32].

From our perspective, the diagnosis in children with autism should include a longitudinal study method (covering all stages of development), which considers speech specificity at the levels of verbal and nonverbal communication [34], including motor skills [18, 19, 28], social skills [14], behavioral [21, 30], and emotional characteristics [23, 24]. The established comprehensive diagnostic approach will allow scientists and practitioners to determine the algorithm for speech therapy work, select effective speech, psychological, cognitive, and physical therapies [16].

Considering scientific research enables practitioners to form an understanding of effective methods of corrective intervention, capable of fostering positive interaction between children with autism and their home and educational environments [14]. The development of speech in these children will impact the ability for social interaction [25], which will become a key factor in their integration into society and overall quality of life.

Conclusions

It was found that verbal communication in children with autism is less developed than nonverbal one. Thus, during the study of verbal abilities in this group of respondents, average and low indicators were identified. Receptive speech is more preserved: children with autism associate names of objects, actions with words that are directly present in their experience. Expressive speech is not formed. Respondents use babbling and amorphous words and employ onomatopoeia during communication. Children with low communication abilities use exclamations and gestures.

The analysis of the study materials indicated average and low levels of nonverbal communication in children with

autism, specifically: kinesics — in preschoolers, the most developed aspect is gesturing, which they use during communication with close contacts; proxemics — maintaining short visual contact depending on the situation and level of interest, or its absence; prosody — preschoolers mostly use onomatopoeia, intonation, and volume during the imitation of animal sounds and household items, but for some, these skills are still under development; takesics — it is not equally developed in all children with autism: some had a positive response to touch and hugs from people in their close environment, while others protested against tactile and motor interaction, requiring prolonged adjustment for interaction.

The development of emotional components is diverse: one group of respondents expresses their desires and feelings through emotional expression (during excitement — jumping, head nodding, laughter, finger fidgeting, body rocking, etc.; in uncomfortable situations, crying predominates), while others had polar emotions, with their dissatisfaction demonstrated through emotional arousal (screaming, uncontrolled body movements).

Acknowledgement. The authors express their gratitude for the cooperation of medical and educational professionals, as well as the parents of children with autism.

References

1. Blumberg SJ, Zablotsky B, Avila RM, Colpe LJ, Pringle BA, Kogan MD. Diagnosis lost: Differences between children who had and who currently have an autism spectrum disorder diagnosis. *Autism*. 2016;20(7):783–795. doi: 10.1177/1362361315607724.
2. Lundström S, Reichenberg A, Anckarsäter H, Lichtenstein P, Gillberg C. Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: Prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ*. 2015;350:h1961. doi: 10.1136/bmj.h1961.
3. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature Genetics*. 2019;51(3):431–444. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41588-019-0344-8>.
4. Mendes M, Chen DZ, Engchuan W, et al. Chromosome X-wide common variant association study in autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*. 2025;112(1):135–153. doi: 10.1016/j.ajhg.2024.11.008.
5. David R. The neurophysiological cause of autism. *Journal of Neurology and Neurophysiology*. 2020;11(5):001–004. Available from: <https://www.iomcworld.org/open-access/the-neurophysiological-cause-of-autism-56090.html>
6. Leow KQ, Tonta MA, Lu J, Coleman HA, Parkington HC. Towards understanding sex differences in autism spectrum disorders. *Brain Research*. 2024;1833:148877. doi: 10.1016/j.brainres.2024.148877.
7. Onay H, Kacamak D, Kavasoglu AN, Akgun B, Yalcinli M, Kose S, Ozbaran B. Mutation analysis of the NRXN1 gene in autism spectrum disorders. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2016;19(2):17–22. Available from: <https://sciencedirect.com/article/10.1515/bjmg-2016-0031>.
8. Gu Q, Kanungo J. Neurogenic effects of inorganic arsenic and Cdk5 knockdown in zebrafish embryos: A perspective on modeling autism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(6):3459. doi: 10.3390/ijms25063459.
9. Takahashi M, Ishida M, Saito T, Ohshima T, Hisanaga S. Valproic acid downregulates Cdk5 activity via the transcription of the p35 mRNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;447(4):678–682. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.072.
10. Błażewicz A, Grabrucker AM. Metal profiles in autism spectrum disorders: A crosstalk between toxic and essential metals. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):308. doi: 10.3390/ijms24010308.
11. Courchesne E, Gazestani VH, Lewis NE. Prenatal origins of ASD: The when, what, and how of ASD development. *Trends in Neurosciences*. 2020;43(5):326–342. doi: 10.1016/j.tins.2020.03.005.
12. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.
13. Canitano R, Palumbi R. Excitation/inhibition modulators in autism spectrum disorder: Current clinical research. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:753274. doi: 10.3389/fnins.2021.753274.
14. Pagani M, Barsotti N, Bertero A, Trakoshis S, Ulysse L, Locarno A, et al. mTOR-related synaptic pathology causes autism spectrum disorder-associated functional hyperconnectivity. *Nature Communications*. 2021;12(1):6084. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26131-z>.
15. Willsey HR, Willsey AJ, Wang B, State MW. Genomics, convergent neuroscience and progress in understanding autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*. 2022;23(6):323–341. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41583-022-00576-7>.
16. Bazyma N, Zdanevych L, Kruty K, Tsehelnyk T, Popovych O, Ivanova V, Cherepania N. Formation of speech activity in older preschool children with autistic disorders. *BRAIN: Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*. 2020;11(3):107–121. Available from: <https://doi.org/10.18662/brain/11.3/112>.
17. Bielova O, Konopliasta S. Functionality of oral and articulatory praxis in older preschool children with logopathology. *Child's Health*. 2023;18(6):410–416. doi: 10.22141/2224-0551.18.6.2023.1627.
18. Silva SH, Felippin MR, Medeiros LO, et al. A scoping review of the motor impairments in autism spectrum disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2025;169:106002. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106002.
19. Bielova O, Konopliasta S. Description of kinesthetic and kinetic motor praxis in older preschool children with logopathology. *Pedagogy of Physical Culture and Sports*. 2023;27(5):386–395. doi: 10.15561/26649837.2023.0505.
20. Bedford SA, Michael ML, et al. Brain-charting autism and attention-deficit/hyperactivity disorder reveals distinct and overlapping neurobiology. *Biological Psychiatry*. 2025;97(5):517–530. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.07.024.
21. Baum SH, Stevenson RA, Wallace MT. Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Progress in Neurobiology*. 2015;134:140–160. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.007.
22. Wang J, Christensen D, Coombes SA, Wang Z. Cognitive and brain morphological deviations in middle-to-old aged autistic adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2024;163:105782. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105782.
23. Mills AS, Tablon-Modica P, Mazefsky CA, Weiss JA. Emotion dysregulation in children with autism: A multimethod investigation of the role of child and parent factors. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2022;91:101911. doi: 10.1016/j.rasd.2021.101911.
24. García-García L, Martí-Vilar M, Hidalgo-Fuentes S, Cabedo-Peris J. Enhancing emotional intelligence in autism spectrum disorder through intervention: A systematic review. *European Journal of Investigation*

tion in Health, Psychology and Education. 2025;15(3):33. doi: 10.3390/ejihpe15030033.

25. Alshahrani A. A psycholinguistic training to improve expressive language among children with ASD. *Psycholinguistics*. 2022;32(1):51-65. doi: 10.31470/2309-1797-2022-32-1-51-65.

26. Kwok EYL, Brown HM, Smyth RE, Cardy JO. Meta-analysis of receptive and expressive language skills in autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2015;9:202-222. doi: 10.1016/j.rasd.2014.10.008.

27. Rapin I, Dunn M. Language disorders in children with autism. *Seminars in Pediatric Neurology*. 1997;4(2):86-92. doi: 10.1016/S1071-9091(97)80024-1.

28. Massoni L. Imitation and dyspraxia in autism: Clinical and therapeutic implications. *Brain Disorders*. 2025;17:100191. doi: 10.1016/j.dscb.2025.100191.

29. Wong ML, Girdler S, Afsharnejad B, Ntoumanis N, Milbourn B, Kebble P, et al. Motivation to participate in structured physical activity for autistic youth: A systematic scoping review. *Autism*. 2024;28(10):2430-2444. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13623613241240603>.

30. Ryan-Enright T, O'Connor R, Bramham J, Taylor LK. A systematic review of autistic children's prosocial behaviour. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2022;98:102023. doi: 10.1016/j.rasd.2022.102023.

31. Bielova O. Speech of six-year-old children with logopathology: Features and state of development. *Psycholinguistics*. 2023;34(1):50-84. Available from: <https://psycholing-journal.com/index.php/journal/article/view/1329>.

32. Bielova O. Indicators of speech development in children with autism spectrum disorders. *Věda a perspektivy*. 2022;3(10):76-83. Available from: https://library.krok.edu.ua/media/library/category/statti/bielova_0018.pdf.

33. Kutsenko TO. Communication development in children with autism: methodological recommendations. Kyiv: Slovo; 2012 (in Ukrainian).

34. Ostrovska KO, Kachmarik HV, Drobit LR. Fundamentals of diagnostics of children with autism spectrum disorders. Lviv: Publishing Center of the Ivan Franko National University of Lviv; 2017 (in Ukrainian).

Received 01.05.2025

Revised 11.07.2025

Accepted 22.08.2025

Information about authors

Olena Bielova, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Head of the Department of Speech Therapy and Special Techniques, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Ohienko st., 61, Kamianets-Podilskyi, 32300, Ukraine; e-mail: alena.bielova77@gmail.com; phone: +380 (67) 194-61-19; <https://orcid.org/0000-0001-6162-4106>

Iryna Dmytriieva, Doctor of Science in Pedagogy, Full Professor, Professor of the Department of Educational Technologies and Rehabilitation of Visually Impaired Persons, Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmitrievagpu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1330-6645>

Olena Milevska, PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Speech Therapy and Special Techniques, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: elmilevskaya@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5474-4158>

Oksana Dmitriieva, PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Special and Inclusive Education, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: dmitriyeva@kpnpu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8869-8156>

Olena Chopik, PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Special and Inclusive Education, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: chopik.olena@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1521-6202>

Oleh Opaliuk, PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Psychological, Medical and Pedagogical Fundamentals of Correctional Work, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: sedoy74@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5956-0163>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Белова О.Б.¹, Дмитрієва І.В.², Мілевська О.П.¹, Дмитрієва О.І.¹, Чопік О.В.¹, Опалюк О.М.¹

¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, м. Кам'янець-Подільський, Україна

²Український державний університет імені Михайла Драгоманова, м. Київ, Україна

Порушення мовленнєвих механізмів у дітей з аутизмом

Резюме. Актуальність. Це експериментальне дослідження зосереджено на вивченні порушень функціональних механізмів мовлення в дітей з аутизмом. **Мета:** теоретичне обґрунтування наукових позицій щодо причин аутизму в дітей та особливостей розвитку їхнього мовлення; вибір відповідних діагностичних технологій; вивчення специфічних відхилень у розвитку мовлення в дітей з аутизмом. **Матеріали та методи.** У дослідженні використано теоретичні методи, спрямовані на аналіз існуючих наукових робіт та синтез висновків. Емпіричні методи включали аналіз даних, спостереження і структуровані інтерв'ю з педагогами й батьками дітей з аутизмом. Діагностичні матеріали містили завдання, розроблені для оцінки навичок вербального (імпресивне й експресивне мовлення), а також невербального спілкування (кінесика, проксеміка, просодія, такесика й емоційна поведінка). **Результати.** Мовленнєві порушення в дітей із розладами аутистичного спектра пов'язані з атиповими нейронними зв'язками в мозку. Дослідження показують, що такі пацієнти можуть мати дисфункції ділянок мозку, відповідальних за мовлення, соціальну взаємодію та сенсорну інтеграцію. Розвиток мовлення в цій когорті є незбалансованим — від швидкого набуття мовлен-

нєвих навичок до повної відсутності мовлення. Для взаємодії з найближчим оточенням діти використовують жести, звуки та візуальні засоби. Діти з аутизмом демонструють труднощі в соціальній взаємодії, насамперед через когнітивні й поведінкові розлади, а також специфічні порушення мовлення. **Висновки.** У дітей з аутизмом значно порушене вербальне спілкування. Як правило, імпресивне мовлення відносно збережене: вони розуміють лише ті назви предметів та дій, що безпосередньо стосуються їхнього оточення. Експресивне мовлення залишається недостатньо розвиненим: під час спілкування діти використовують блькотіння, аморфні слова, звуконаслідування, жести й вокалізації. Невербальне спілкування розвинене на середньому та низькому рівні: навички кінесики (жестикуляція), проксеміки (короткочасний зоровий контакт), просодії (інтонація, гучність голосу) і такесики (сприйняття дотиків) компенсують мовленнєві функції. Емоційна поведінка варіює від байдужості до емоційної гіперактивності.

Ключові слова: діти з аутизмом; мовленнєві порушення; імпресивне мовлення; експресивне мовлення; кінесика; проксеміка; просодія; такесика; емоційна поведінка

C.C. Widyaningrum^{1,2}, M.T. Utomo^{1,2}, B. Utomo¹¹Airlangga University, Surabaya, Indonesia²Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Determinants of antibiotic resistance in neonatal sepsis in a referral hospital in East Java, Indonesia

Abstract. *Background.* Neonatal sepsis is a leading cause of morbidity and mortality in neonates, with antibiotic resistance being a significant factor that worsens clinical outcomes. Inappropriate antibiotic use contributes to the rise of antibiotic resistance. Therefore, an evaluation of the factors associated with antibiotic resistance in neonates with neonatal sepsis is necessary. *Materials and methods.* This analytical observational study with a retrospective approach was conducted from January 2023 to August 2024. Its subjects were newborns diagnosed with neonatal sepsis and treated in the NICU and Infant Ward of RSUD Dr. Soetomo (Surabaya, Indonesia). Data were collected from patient medical records, and statistical analysis was performed using SPSS software with a significance level of 95 % ($p < 0.05$). *Results.* Of all 115 samples, most study subjects were born via caesarean section (83 %) and had low birth weight (< 2500 grams) in 87.8 % of cases. Female neonates were dominant (57 %). Most cases of neonatal sepsis presented with clinical symptoms such as fever and respiratory distress (76.5 %). Analysis showed a significant association between prematurity and asphyxia with antibiotic resistance ($p < 0.05$), as well as a correlation between antibiotic resistance and prolonged length of stay ($p < 0.05$). The primary pathogen identified in resistant cases was *Klebsiella pneumoniae* ESBL. *Conclusions.* Prematurity and asphyxia are key risk factors contributing to increased antibiotic resistance in neonates with newborns sepsis, and antibiotic resistance is associated with prolonged length of stay. Optimization of antibiotic resistance control programs is necessary to enhance therapeutic effectiveness and reduce the impact of antibiotic resistance in neonates.

Keywords: neonatal sepsis; antibiotic resistance; risk factors; length of stay

Introduction

Neonatal sepsis remains a major global health challenge and is one of the leading causes of morbidity and mortality among newborns, particularly within the first 28 days of life. In Indonesia, the incidence of neonatal sepsis in referral hospitals ranges from 8.76 to 30.29 %, with a reported mortality rate of 14.18 % [1]. At the Dr. Soetomo General Hospital in East Java, neonatal sepsis accounted for 23 deaths per 1,000 live births in 2019 [2]. Several well-established risk factors contribute to the development of neonatal sepsis, including preterm birth (gestational age < 37 weeks), low birth weight (< 2500 grams), meconium-stained amniotic fluid, prolonged or instrument-assisted delivery, and the use of invasive procedures such as indwelling catheters and mechanical ventilation in neonatal intensive care units [3, 4]. Early recognition and prompt empirical antibiotic therapy are critical components in the

management of suspected neonatal sepsis. According to the 2022 Clinical Practice Guidelines of the Department of Pediatrics at the Dr. Soetomo General Hospital, empirical antibiotics are initiated immediately after clinical suspicion, followed by diagnostic work-up and culture-based definitive treatment [5]. However, the increasing prevalence of antibiotic resistance threatens the efficacy of treatment regimens. Globally, antibiotic resistance contributes to approximately 1.27 million deaths annually, with around 97,000 of these occurring in Southeast Asia alone [6]. The World Health Organization's (WHO) AWaRe classification (Access, Watch, Reserve) has been developed to promote rational antibiotic use and mitigate the progression of antibiotic resistance [7, 8]. Alarming, more than half of the pathogens responsible for neonatal sepsis now exhibit resistance to first-line antibiotics, emphasizing the urgency of reassessing treatment strategies [9].

The purpose. To investigate the determinants of antibiotic resistance in cases of neonatal sepsis treated at a referral hospital in East Java, Indonesia. By evaluating the pattern of antibiotic use, particularly in relation to the AWaRe classification, and the emergence of resistance among neonatal patients, we seek to contribute to the development of more effective and sustainable antimicrobial stewardship practices in neonatal care.

Materials and methods

This retrospective cohort analytic observational study is designed to deliver a comprehensive analysis by examining the medical records of 115 newborns with laboratory proven neonatal sepsis treated in the neonatal intensive care unit (NICU) and infant nursery room at the Dr. Soetomo General Hospital from January 2023 to August 2024. The inclusion criteria focused on infants who were born in the Dr. Soetomo General Hospital (not a referral case) and treated in one of the rooms mentioned above, were diagnosed with neonatal sepsis, and received first-line antibiotics. The exclusion criteria were incomplete medical records and congenital diseases.

The data extracted from patient’s medical records included demographical and perinatal indicators (birth weight, prematurity, Apgar score, maternal and neonatal risk factors for sepsis), data on the blood culture, antibiotic regimen used, and antibiotic sensitivity and therapy outcomes. By including all cases, we aimed to assess comprehensively antibiotic resistance in neonatal sepsis.

Statistics was performed using IBM SPSS statistical software (version 26, SPSS Inc., USA). Comparisons between groups were carried out by Fisher’s exact test and the χ^2 test. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were computed for all variables. To find out the relationship between research variables, the Spearman correlation test is

used. The development of a prognostic model to assess the risk of neonatal sepsis towards antibiotic resistance and the influence of antibiotic resistance on treatment outcome and length of stay was conducted utilizing the binary logistic regression method. Additionally, the level of statistical significance (p-value) was reported to confirm the robustness of the model. The limit of statistical significance was $p \leq 0.05$. Missing values were less than 1 %.

This study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee of the Dr. Soetomo General Hospital on November 11, 2024 (ethic no. 1155/KEPK/XI/2024).

Results

We selected 115 neonates diagnosed with sepsis who met inclusion criteria. The study was conducted at a tertiary referral hospital in East Java, Indonesia. According to medical history, several risk factors were identified (Table 1).

Most patients were female (57 %) and born at term (20 %), with gestational age 37 weeks and above, while the remaining were preterm. In terms of birth weight, only 12.2 % had normal birth weight (≥ 2500 g) and 87.8 % were classified as those with low birth weight (< 2500 g). The median length of hospitalization was 11 days, and 53 % of neonates were admitted to the NICU during treatment.

Initial blood cultures yielded positive growth in 53 % of patients, and most isolates were Gram-negative bacteria. The most frequently isolated pathogens included *Burkholderia cepacia* complex (14 %) and *Klebsiella pneumoniae* (15 %). Gram-positive bacteria were also identified, with *Staphylococcus* spp. being the most common (10 %). No fungal pathogens were isolated over the course of the study. In a small proportion of cases, polymicrobial infections were observed. The microbiological profile underscores the pre-

Table 1. Patient’s characteristics based on risk factors for neonatal sepsis

Risk factors	Total (N)	Percentage	Min	Max	Mean (SD)
Sex					
Female	66	57			
Male	49	43			
Birth weight					
> 2500 g	14	12.2	500	4000	1674 ± 692
< 2500 g	101	87.8			
Gestational age					
> 37 weeks	23	20	26	40	32 ± 4
< 37 weeks	92	80			
Asphyxia					
Apgar < 4	67	58.3			
Apgar > 4	48	41.7			
MAS					
With MAS	1	0.9			
Without MAS	114	99.1			
PROM					
With PROM	11	9.6			
Without PROM	104	90.4			

Notes: MAS — meconium aspiration syndrome; PROM — premature rupture of the membrane.

dominance of Gram-negative pathogens in neonatal sepsis at the study site (Table 2).

Empirical antibiotic therapy was initiated in all patients based on clinical suspicion of sepsis. The most common initial regimens included ampicillin combined with gentamicin (91.3 %) and some patients did not receive empirical antibiotic therapy (6.9 %). The median duration of empirical antibiotic treatment was 5 to 7 days.

Modifications to the antibiotic regimen were made in 73 % of patients following clinical deterioration or culture results indicating resistance, with escalation to broader-spectrum antibiotics. In the selection of definitive antibiotic therapy, Watch group antibiotics were predominantly used, accounting for 73 % of cases, followed by Reserve group antibiotics at 20 %, and Access group antibiotics at only 7 %. Further details are presented in Table 3, which outlines antibiotic utilization based on specific agents. Cefoperazone-sulbactam combined with amikacin was the most common intervention, classified under the Watch group. Meropenem, classified under the Reserve group, was also frequently used. Meanwhile, Access group antibiotics were prescribed in a limited number of cases, with metronidazole and cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) being the most frequently employed agents in this category.

Antimicrobial susceptibility testing revealed a high prevalence of resistance among Gram-negative isolates. Resistance to Access group antibiotics was high (56 %) with ampicillin resistance being the most common (14 % of all cases), followed by amoxicillin-clavulanic acid and gentamicin with resistance rates of 12 and 11 %, respectively.

Even though it was dominated by Access group antibiotics, in this study we also found resistance to Reserve group antibiotics (19 %) with cefepime, aztreonam, and piperacillin-

Table 3. Distribution of antibiotic use based on the WHO AWaRe classification

Antibiotic regimen	Total (N)	Percentage
Access group		
Chloramphenicol	1	7
Gentamicin	1	
Metronidazole	2	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	2	
Ampicillin + gentamicin	1	
Watch group		
Amikacin	2	73
Ceftazidime	1	
Levofloxacin	4	
Cefoperazone-sulbactam	4	
Cefoperazone-sulbactam + amikacin	62	
Fluconazole + amikacin	1	
Metronidazole + amikacin	1	
Reserve group		
Colistin	1	20
Linezolid	1	
Meropenem	15	
Tigecycline	2	
Vancomycin	1	
Amikacin + vancomycin	1	

Table 2. Identification of causative pathogens of neonatal sepsis based on blood culture

Blood culture	Causative pathogen	Total (N)	Percentage
1 st	<i>Staphylococcus</i> spp.	10	9
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5	4
	Other Gram-positive bacteria	7	6
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	4
	<i>Burkholderia cepacia</i> complex	9	8
	<i>Escherichia coli</i> ESBL	4	4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	7	6
	<i>Serratia marcescens</i>	5	4
	Other Gram-negative bacteria	9	8
	Sterile	54	47
	Total	115	100
2 nd	<i>Staphylococcus</i> spp.	14	17
	<i>Burkholderia cepacia</i> complex	7	8
	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	14	17
	<i>Serratia marcescens</i>	5	6
	Other Gram-negative bacteria	10	12
	Sterile	31	37
	Total	84	100
3 rd	<i>Staphylococcus</i> spp.	6	22
	<i>Burkholderia cepacia</i> complex	2	7
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	7
	Other Gram-negative bacteria	5	19
	Sterile	12	45
	Total	27	100

tazobactam resistance being most common — 19, 17 and 16 % of cases, respectively. Antibiotic resistance data is presented in Table 4.

Statistical analysis identified several clinical factors associated with antibiotic resistance. Bivariate analysis demonstrated significant associations between antibiotic resistance and factors such as prematurity, low Apgar score, and prolonged NICU stay. Specifically, neonates with gestational age under 37 weeks were more likely to harbor resistant organisms (OR = 3.30, 95% CI: 0.104–0.885, $p < 0.05$). Neonatal asphyxia marked by low Apgar score was associated

with an increased odds of resistance (OR = 2.267, 95% CI: 1.043–4.924, $p < 0.05$), as longer hospital stays were associated with lower odds of antibiotic resistance in this model (OR = 0.519, $p < 0.05$) (Table 5).

These findings emphasize the concerning level of antibiotic resistance among pathogens isolated from neonates with sepsis, as well as the clinical and treatment-related factors that may contribute to the emergence of resistant infections in this vulnerable population.

Discussion

This study highlights key clinical and microbiological characteristics of neonatal sepsis in a tertiary care hospital in Indonesia, with implications for empirical treatment and antimicrobial stewardship. Among 115 neonates with culture-confirmed sepsis, a higher proportion were female (57 %), a finding that contrasts with previous studies, which consistently report male predominance in neonatal sepsis due to immunological disadvantages linked to the single X chromosome and greater incidence of preterm birth among males [10, 11]. Most neonates were born via caesarean section (83 %), aligning with previous reports linking surgical delivery with altered microbiota colonization and increased risk of early-onset sepsis [12, 13]. Prematurity, low birth weight, and low Apgar scores — well-established risk factors for sepsis — were prevalent in this cohort. Nearly 88 % of neonates had birth weight below 2500 grams, and over half were born before 37 weeks’ gestation, reflecting a high-risk neonatal population with immature immune system and reduced transplacental transfer of maternal IgG, particularly in the third trimester [14]. Furthermore, more than half of the neonates had a first-minute Apgar score below 4, suggesting perinatal distress, which may further compromise neonatal immunity. Maternal risk factors, including PROM, were present in nearly 10 % of cases. While lower than reported in some studies, PROM remains a significant contributor to neonatal sepsis risk, particularly when exceeding 18 hours in duration [10, 15]. The presence of these risk factors supports the need for comprehensive perinatal surveillance and timely neonatal assessment to initiate early interventions.

Microbiological findings revealed the dominance of Gram-negative organisms, with *Klebsiella pneumoniae* as the most frequently isolated pathogen (44.3 %), followed by *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacter cloacae*. This trend reflects a growing shift from Gram-positive to Gram-negative pathogens in the NICU settings, likely driven by increased nosocomial exposure, invasive procedures, and prolonged hospital stays [16, 17]. Gram-positive organisms such as *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus hominis* were also isolated, typically associated with indwelling medical devices and hospital surfaces. The predominance of Gram-negative pathogens with high virulence and resistance potential emphasizes the critical need for robust infection control measures.

Antibiotic usage patterns in this cohort showed high reliance on empirical broad-spectrum agents. Ampicillin-sulbactam and gentamicin were the most frequently used combinations, consistent with the WHO and national guidelines for the first-line empirical therapy. However, the widespread

Table 4. Antibiotic resistance patterns according to the WHO AWaRe classification

Antibiotic regimen	Total (N)	Percentage
Access group		
Amoxicillin-clavulanic acid	89	56
Ampicillin	105	
Ampicillin-sulbactam	74	
Cefazolin	71	
Chloramphenicol	31	
Ciprofloxacin	52	
Clindamycin	31	
Erythromycin	32	
Fosfomycin	5	
Fusidic acid	2	
Gentamicin	80	
Oxacillin	32	
Penicillin	36	
Rifampicin	16	
Tetracycline	40	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	59	
Watch group		
Amikacin	14	25
Azithromycin	2	
Cefoperazone-sulbactam	23	
Cefotaxime	29	
Cefoxitin	62	
Ceftazidime	45	
Ceftriaxone	77	
Cefuroxime	13	
Levofloxacin	51	
Moxifloxacin	8	
Tobramycin	3	
Reserve group		
Aztreonam	43	19
Cefepime	48	
Ceftazidime-avibactam	1	
Colistin	8	
Ertapenem	4	
Imipenem	15	
Linezolid	7	
Meropenem	19	
Nitrofurantoin B	2	
Piperacillin	25	
Piperacillin-tazobactam	40	
Teicoplanin	9	
Tigecycline	16	
Vancomycin	14	

Table 5. Association between risk factors for neonatal sepsis and the occurrence of antibiotic resistance

Risk factor	Resistance (+), %	Resistance (–), %	OR (95% CI)	p-value
Sex				
Female	42 (63.6)	25 (51.0)	0.595 (0.281–1.262)	0.175
Male	24 (36.4)	24 (49.0)		
Birth weight, n (%)				
> 2500 grams	9 (13.6)	5 (10.2)	0.720 (0.225–2.300)	0.578
< 2500 grams	57 (86.4)	44 (89.8)		
Gestational age, n (%)				
< 37 weeks	48 (72.7)	44 (89.8)	3.30 (0.104–0.885)	0.024*
> 37 weeks	18 (27.3)	5 (10.2)		
Asphyxia, n (%)				
Apgar < 4	33 (50.0)	15 (30.6)	2.267 (1.043–4.924)	0.037*
Apgar > 4	33 (50.0)	34 (69.4)		
PROM, n (%)				
With PROM	6 (9.1)	5 (10.2)	0.880 (0.252–3.068)	0.841
Without PROM	60 (90.9)	44 (89.8)		
Treatment outcome, n (%)				
DAMA	3 (4.5)	1 (2)	1.263	0.754
Death	34 (51.5)	25 (51)		
Recovery	29 (44)	23 (47)		
Length of stay, n (%)				
< 7 days	16 (24.2)	18 (36.7)	0.519	0.006*
7–14 days	15 (22.8)	20 (40.8)		
> 14 days	35 (53)	11 (22.5)		

Notes: DAMA — discharged against medical advice; * — statistical significance ($p < 0.05$).

use of ceftazidime (78.3 %) and meropenem (65.2 %) raises concerns about potential overuse and highlights a reactive prescribing trend, possibly due to treatment failures or institutional resistance patterns. Overuse of broad-spectrum agents, particularly carbapenems, can accelerate the emergence of resistant organisms and complicate future treatment strategies [18, 19].

Antibiotic resistance profiles in this study were alarming. *K.pneumoniae* demonstrated over 80 % resistance to ceftazidime and ampicillin-sulbactam, and rising resistance to carbapenems, reflecting global trends in antimicrobial resistance [7]. Gram-negative isolates also showed limited susceptibility to aminoglycosides, narrowing the options for effective empirical therapy. Gram-positive isolates remained largely susceptible to vancomycin, linezolid, and tigecycline, although resistance to penicillin was universal. These findings highlight the urgency of local antibiogram-based antibiotic policies and the need for regular surveillance to guide appropriate empirical therapy.

Clinical outcomes were concerning, with a mortality rate of 48.7 %, reflecting the high burden of disease and the impact of multidrug resistance on treatment efficacy. Mortality was particularly associated with low birth weight, prematurity, and infection by MDR pathogens, consistent with prior literature [19, 20]. Delays in initiating effective antibiotics, often due to resistance or lack of early culture data, may have further contributed to poor outcomes. These findings underscore the need for improved diagnostic tools, timely culture processing, and judicious antibiotic use to optimize neonatal survival.

This study has several limitations. First, it was conducted in a single tertiary referral hospital, which may limit the generalizability of the findings to other healthcare settings, especially rural or community-based hospitals. Second, detailed information on maternal intrapartum antibiotic prophylaxis, labour duration, and neonatal invasive procedures was not consistently available, which may have affected the analysis of risk factors. Third, molecular typing of resistant organisms and detection of resistance genes were not performed, which could have provided deeper insights into the mechanisms of resistance. Despite such limitations, this study provides valuable insights into the clinical, microbiological, and antibiotic resistance profiles of neonatal sepsis in a major referral centre in Indonesia and underscores the urgent need for robust antimicrobial stewardship and surveillance programs. Future studies with larger cohorts are needed to obtain more specific description about neonatal sepsis risk factors, antibiotic resistance, and treatment outcome and their correlation to each other.

Conclusions

In conclusion, this study underscores the growing challenge of antibiotic resistance in neonatal sepsis within a tertiary care setting in East Java, Indonesia. Empirical therapy was largely based on ampicillin and gentamicin, yet definitive treatment frequently involved Watch group antibiotics, particularly cefoperazone-sulbactam and amikacin. Most affected neonates were premature, low birth weight infants delivered via caesarean section, with clinical signs of sepsis and low Apgar scores suggestive of perinatal asphyxia. Re-

sistance was most observed in Access group antibiotics, notably ampicillin and gentamicin, while a concerning level of resistance also emerged in Reserve group agents such as cefepime and piperacillin-tazobactam. *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Burkholderia cepacia* complex, and *Staphylococcus epidermidis* were the predominant pathogens. Prematurity and asphyxia were significantly associated with antibiotic resistance, which, in turn, correlated with prolonged hospitalization. These findings highlight the urgent need for strengthened antimicrobial stewardship, routine surveillance, and adherence to evidence-based prescribing guided by frameworks like the WHO's AWaRe classification to optimize neonatal sepsis outcomes and mitigate the impact of resistance.

Acknowledgement. The authors thank all healthcare professionals involved in the neonatal intensive care at the Dr. Soetomo General Academic Hospital for their valuable support and dedication. Ethical approval for this study was granted by the Health Research Ethics Committee of the Dr. Soetomo General Hospital.

References

1. Sulistijono E, Ida RVCB, Lintang KS, Kristina KA. Faktor risiko sepsis awitan dini pada neonatus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2013;27:232-235. doi: 10.21776/ub.jkb.2013.027.04.10.
2. Unpublish. Laporan penyebab kematian neonatus di NICU RS dr Soetomo. 2019.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817-826. doi: 10.1542/peds.2010-2217.
4. Utomo MT. Risk factors of neonatal sepsis: A preliminary study in Dr. Soetomo Hospital. *Indonesian Journal of Tropical Infectious Disease*. 2010;1:23. doi: 10.20473/ijtid.v1i1.3718.
5. KSM Ilmu Kesehatan Anak. Panduan praktik klinis RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. 2022. RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. 1–5.
6. Limato R, Lazarus G, Dernison P, Mudia M, Alamanda M, et al. Optimizing antibiotic use in Indonesia: A systematic review and evidence synthesis to inform opportunities for intervention. *Lancet Regional Health — Southeast Asia*. 2022;2. doi: 10.1016/j.lansea.2022.05.002.
7. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022.
8. Apriyanti YF, Saepudin, Gadzi SMS. Five years outpatients antibiotics consumption at public tertiary hospital in Bengkulu according to access, watch and reserve classification. *Jurnal Farmakologi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2023;10:360-368. doi: 10.20473/jfiki.v10i32023.360-368.
9. Rallis D, Giapros V, Serbis A, Kosmeri C, Baltogianni M. Fighting antimicrobial resistance in neonatal intensive care units: Rational use of antibiotics in neonatal sepsis. *Antibiotics*. 2023;12:1-15. doi: 10.3390/antibiotics12030508.
10. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(4):e0215683.
11. Roy P, Kumar A, Kaur IR, Faridi MMA. Gender differences in outcomes of low birth weight and preterm neonates: The male disadvantage. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2014;60(6):480-481. doi: 10.1093/tropej/fmu042.
12. Utomo MT, Mastuti NLP, Mahiroh H, Aden TY. Clinical manifestations of neonatal sepsis and antibiotics management in newborn at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia. *International Journal of Research Publications*. 2022;96(1):191-198.
13. Noah FN, Doya LJ, Jouni O. Perinatal risk factors and early onset of neonatal sepsis. *International Journal of Pediatric Research*. 2022;8:088.
14. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical & Developmental Immunology*. 2012;2012:985646.
15. Fadrian. Antibiotik, infeksi, dan resistensi. 2023. Andalas University Press, Padang.
16. Seale AC, Blencowe H, Manu AA, Nair H, Bahl R, et al. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Disease*. 2014;14:731-741. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70804-7.
17. Berardi A, Baroni L, Bacchi-Reggiani ML, Ambretti S, Biasucci G, et al. The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): A 4-year, population-based study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29:3126-3131.
18. Korang SK, Safi S, Glud C, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC. Antibiotic regimens for neonatal sepsis — a protocol for a systematic review with meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2019;8:306. doi: 10.1186/s13643-019-1207.
19. NICE. Neonatal infection: Antibiotics for prevention and treatment. In: NICE Guideline, No. 195. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024.
20. Thomson KM, Dyer C, Liu F, Sands K, Portal E, et al. Effects of antibiotic resistance, drug target attainment, bacterial pathogenicity and virulence, and antibiotic access and affordability on outcomes in neonatal sepsis: An international microbiology and drug evaluation prospective sub-study (BARNARDS). *Lancet Infectious Disease*. 2021;21:1677-1688. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00050-5.

Received 01.07.2025

Revised 07.08.2025

Accepted 20.08.2025

Information about authors

Cosariane Citra Widyningrum, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Airlangga University, Department of Child Health, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: cosariane.citra.widyningrum-2022@fk.unair.ac.id

M.T. Utomo, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Airlangga University, Department of Child Health, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: martono.utomo73@gmail.com

B. Utomo, Department of Public Health, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information on funding. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' contributions. C.C. Widyningrum — collecting data, writing the article, literature review; M.T. Utomo — conceptualizing the article, critical review, supervision of the article writing; B. Utomo — design of the research methods, processing data, analysis and interpretation.

Widyaningrum C.C.^{1,2}, Utomo M.T.^{1,2}, Utomo B.¹

¹Airlangga University, Surabaya, Indonesia

²Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Визначальні чинники антибіотикорезистентності при неонатальному сепсисі в лікарні широкого профіля на сході Яви (Індонезія)

Резюме. Актуальність. Неонатальний сепсис є провідною причиною захворюваності та смертності новонароджених, причому антибіотикорезистентність є значним фактором, що погіршує клінічні результати. Нераціональне використання антибіотиків призводить до зростання антибіотикорезистентності, тому необхідний аналіз чинників, пов'язаних із нею в новонароджених із сепсисом. **Матеріали та методи.** Це аналітичне обсерваційне дослідження з ретроспективним підходом проводилося з січня 2023 року по серпень 2024 року. Його учасниками були діти з діагнозом неонатального сепсису, яких лікували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та палаті для немовлят лікарні RSUD Dr. Soetomo (Сурабая, Індонезія). Дані були зібрані із медичних карток пацієнтів. Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення SPSS із рівнем значущості 95 % ($p < 0,05$). **Результати.** Зі 115 учасників дослідження більшість були народжені шляхом кесаревого розтину (83 %) та мали низьку масу тіла при народженні

(< 2500 грамів; 87,8 % випадків). Домінували дівчатка — 57 %. У більшості пацієнтів спостерігалися такі клінічні симптоми, як лихоманка та респіраторний дистрес (76,5 %). Аналіз показав статистично значущий зв'язок недоношеності та асфіксії з антибіотикорезистентністю ($p < 0,05$), а також кореляцію між останньою і тривалим перебуванням у стаціонарі ($p < 0,05$). Основним збудником у випадку резистентності була *Klebsiella pneumoniae* ESBL. **Висновки.** Недоношеність та асфіксія є ключовими факторами ризику, що призводять до підвищення антибіотикорезистентності в новонароджених із неонатальним сепсисом, а антибіотикорезистентність, у свою чергу, пов'язана з тривалим перебуванням у стаціонарі. Оптимізація програм контролю антибіотикорезистентності необхідна для підвищення ефективності терапії та зменшення впливу антибіотикорезистентності в новонароджених.

Ключові слова: неонатальний сепсис; антибіотикорезистентність; фактори ризику; тривалість госпіталізації

V. Bobro¹, M. Fedorenko², O. Bielova³, S. Fedorenko⁴, L. Rudenko¹, L. Lisova³¹Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine²Pavol Jozef Šafárik University, Kosice, Slovakia³Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine⁴Berdyansk State Pedagogical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Mental health of preschool children with speech disorders

Abstract. ***Background.** The purpose of the present study is to identify the current state of mental health in preschool children with speech development disorders. **Materials and methods.** The experimental framework included theoretical methods for understanding the research problem, as well as the systematization and analysis of scholarly findings and the formulation of key conclusions. The empirical research methods were based on the analysis, comparison, and statistical processing of data; surveys of specialists in preschool education institutions (medical personnel, speech therapists, psychologists, educators, etc.); and the application of psychological diagnostic techniques. The components of mental health (socio-emotional, socio-communicative, and socio-motivational) and the strategy for their assessment (diagnostic parameters, scoring system, and developmental levels) in preschool children with speech development disorders were determined. **Results.** The analysis of the research findings indicates insufficient psychological well-being among children with speech disorders (such as alalia, dyspraxia, dysarthria, and comorbid conditions). Examination of the socio-emotional component revealed excessive anxiety states leading to fatigue, unfounded fears, behavioral problems, difficulties concentrating during learning, as well as sleep and appetite disturbances. The socio-communicative component indicated challenges in interacting with close social environments and the presence of psychological complexes. The socio-motivational aspect was characterized by an underdeveloped desire to communicate with peers and adults, low motivation for educational activities, and reduced willingness to engage in physical activity. **Conclusions.** Mental health in early childhood forms the foundation for the harmonious development of personality. For children with speech impairments, this domain requires special attention due to its close relationship with emotional state, social adaptation, and cognitive activity. The experimental data suggest that this group of children encounters difficulties in expressing emotions, needs, and thoughts, which leads to frustration, social withdrawal, heightened anxiety, lack of motivation to complete tasks, and avoidance of communication. Professional evaluation of the psycho-emotional state at an early stage of diagnosis can enable the timely identification of psychopathological signs. Studying mental health will allow pediatricians, speech therapists, psychologists, and educators to better understand the psycho-emotional needs of children and to implement effective methods for fostering their mental well-being.*

Keywords: mental health; emotions; communication; motivation; children with speech impairments; alalia; dyspraxia; dysarthria; comorbid disorders

Introduction

Speech impairments in preschool children constitute a complex issue that affects not only ability to communicate but also overall mental health. Social isolation, emotional instability, and difficulties in self-expression hinder the child's psycho-emotional development.

Mental health is defined as a state of psychophysical equilibrium, the ability of an individual to transform accu-

mulated energy into effective activity; to manage stress and tension; to maintain physical balance; to direct motivation toward achieving goals; to promote adequate interpersonal relationships within the immediate social circle; and to influence the condition of internal well-being.

In the context of inclusive educational implementation, the development of mental health in preschool children with speech impairments requires consideration of certain

provisions, namely: early identification and prevention of mental health issues encountered by these children [1–3]; creation of favorable social, economic, and psycho-emotional conditions that ensure each child's sense of belonging and comfort regardless of their psychophysical characteristics [4–6]; provision of cognitive and emotional learning opportunities [7–9]; engagement in physical activity, which influences mental health and self-regulation [10, 11]; encouragement of interaction between children in the social group and children with various special educational needs [12]; development of social skills such as the ability to communicate, cooperate, and achieve mutual understanding regardless of individual differences [13, 14]; and support for family harmony to improve the child's psychophysical well-being [9, 15].

According to scholarly perspectives, preschool children with severe speech impairments experience difficulties in independent socialization within an inclusive group. In interactions with peers or adults, they predominantly employ nonverbal means of communication, such as questioning glances, smiles, tugging at clothing, requesting gestures, and similar behaviors. Verbal communication arises only when necessary — mainly during play activities and is characterized by fragmentation and limited functional content [14].

Preschool children with severe speech impairments tend to experience social isolation and seek solitude. They are characterized by passivity in communication, showing a preference for interaction with adults [14]. Speech disorders hinder full-fledged communication, which consequently leads to difficulties in expressing emotions, feelings, and needs; creates challenges in learning and social interaction; fosters indifference toward social contacts; and promotes negativism [16–18]. Preschoolers with speech impairments experience more emotional difficulties than their peers, and these problems tend to intensify from childhood through adolescence [19]. Such children are often marked by inertia, lack of initiative, and low motivation for communication. They are reluctant to participate in conversations and display irritability when attempts are made to engage them in group activities. For most of them, reduced motivation for communication manifests as an inability to maintain dialogue or to encourage their interlocutor to continue the exchange [20].

Speech disorders and the consequences for mental health intersect in childhood. Communication difficulties may mask or exacerbate emotional stress. Insufficient parenting competence or fragmented attention within the family environment may place children in a psycho-emotional vacuum [21–23]. According to parents, their children's speech impairments affect the ability to adequately express distress, anxious statements, and suffering [24, 25].

The systematization of scholarly sources highlights the importance of early identification of mental health problems in children with speech impairments. Such an approach enables timely medical, psychological, and pedagogical interventions, thereby preventing pathological psycho-emotional consequences in the future. Accordingly, the study of this issue should be comprehensive, encompassing emotional, motivational, and speech-related components. Considering that mental health is the individual's ability to self-actualize

within society, we have outlined the fundamental diagnostic components — socio-emotional, socio-communicative, and socio-motivational, which will define the course of the experimental research.

The purpose of the study is to determine the current state of mental health in preschool children with speech development disorders.

Materials and methods

Design. The experimental study was based on indicators of the current state of the socio-emotional, socio-communicative, and socio-motivational components of mental health in preschool children (aged 4 to 5 years) with speech development disorders.

Participants. The study included 341 preschool children, of whom 59 had speech impairments, namely: dysarthria (42.4 %, $n = 25$), dyspraxia (20.3 %, $n = 12$), alalia (23.7 %, $n = 14$), and comorbid disorders (13.6 %, $n = 8$), such as dysarthria with dyspraxia (3.4 %, $n = 2$), dyspraxia with verbal auditory agnosia (6.8 %, $n = 4$), and dyslalia with verbal auditory agnosia (3.4 %, $n = 2$). The results obtained from the study group were compared with the indicators of children with normotypical development ($n = 282$).

Instruments and procedure. To examine the current developmental state of the components of mental health (socio-emotional, socio-communicative, and socio-motivational), a comprehensive approach was applied, incorporating an appropriate methodological framework (Table 1) [12, 26].

According to the scoring system, five levels of mental health development were identified for each criterion: very high, high, average, low, and very low.

Results

Socio-emotional component of mental health

The aggregated results of four studies indicated that children with normotypical development demonstrated very high (25.2 %, $n = 71$), high (29.1 %, $n = 82$), average (37.9 %, $n = 107$), and, in some cases, low (7.8 %, $n = 22$) levels of development of the socio-emotional component of mental health. Respondents with speech impairments showed different indicators, which included high (8.5 %, $n = 5$), average (52.5 %, $n = 31$), low (32.2 %, $n = 19$), and very low (6.8 %, $n = 4$) levels (Table 2).

During the assessment of emotional well-being, it was found that both children with speech impairments and those with normotypical development preferred warm colors. However, in the second part of the diagnostic study, respondents with speech impairments experienced significant difficulties, such as the need for further explanation of the task, demonstration of sample images of emotions, and the provision of prompting assistance, including leading questions during story construction. Considerable challenges arose in the process of conveying their attitude toward the drawing they had created: sentences were incomplete, and only elementary characteristics of the imaginary friend's emotional state were expressed, for example: "He is happy", "He is smiling", "This is a smiley face", "He is delighted", "Sad", "I drew a smiley face. It has eyes, a nose, and a mouth. He is smiling".

The data on the socio-emotional development of preschoolers with speech impairments indicate a generally neutral attitude toward their peers. Interaction and assistance were situational in nature. In communication with close acquaintances, they showed no initiative, avoided answering questions during collaborative activities, or re-

sponded briefly and negatively — “No”, “I don’t know”, “I can’t”, “I won’t”. Typically, they displayed indifference toward the emotional states of others, showing neither care nor interest. In contrast, preschoolers with normotypical development were proactive in peer groups. Upon seeing a sad child, they would offer toys or suggest a joint game, and

Table 1. Algorithm for the study of mental health in preschool children with speech impairments

Component	Methodology	Evaluation parameters	Points
Socio-emotional	Find a friend	Choice of colors and depiction of emotional state	10
	Study of social emotions	Assessment of positive responses and adequate perception of life events	10
	Assessment of anxiety level and child’s susceptibility to neurosis	Consideration of affirmative statements	20
Socio-communicative	Choice in action	Selection of group representatives	10
	Profile of child’s social development	Affirmative statements	42
Socio-motivational	Motivations for speech	Speaking (dialogic and monologic speech), listening (comprehension of verbal information)	6
	Social motivation of preschoolers in inclusive educational settings	Logical and reasoned responses of the child to questions	12
	Social motivation	Striving for success, mutual assistance, empathy	10
Total points			120

Table 2. Indicators of the socio-emotional component of preschool children

Socio-emotional component	Level	Speech disorders										Normotypical development	
		Alalia		Dyspraxia		Dysarthria		Comorbid disorders		Total			
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Emotional well-being	Very high	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	28.4	80
	High	–	–	1.7	1	5.1	3	–	–	6.8	4	30.5	86
	Average	16.9	10	13.6	8	33.9	20	10.2	6	74.6	44	27.7	78
	Low	6.8	4	5.1	3	3.4	2	3.4	2	18.6	11	13.5	38
Socio-emotional development	Very high	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	34.0	96
	High	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	45.4	128
	Average	5.1	3	6.8	4	16.9	10	3.4	2	32.2	19	20.6	58
	Low	15.3	9	10.2	6	22.0	13	6.8	4	54.2	32	–	–
	Very low	3.4	2	3.4	2	3.4	2	3.4	2	13.6	8	–	–
Anxiety	Very high	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4.6	13
	High	3.4	2	3.4	2	3.4	2	3.4	2	13.6	8	11.7	33
	Average	15.3	9	11.9	7	25.4	15	8.5	5	61.0	36	65.2	184
	Low	5.1	3	5.1	3	13.6	8	1.7	1	25.4	15	18.4	52
Socio-emotional development	Very high	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	25.2	71
	High	1.7	1	1.7	1	3.4	2	1.7	1	8.5	5	29.1	82
	Average	11.9	7	8.5	5	25.4	15	6.8	4	52.5	31	37.9	107
	Low	8.5	5	6.8	4	13.6	8	3.4	2	32.2	19	7.8	22
	Very low	1.7	1	1.7	1	1.7	1	1.7	1	6.8	4	–	–

they would ask adults, “What happened?” or “Why is the boy/girl upset?”.

It was recorded that the most common manifestation of anxiety in all preschoolers studied was sleep disturbance. Most children had difficulty falling asleep and often woke up during the night. Among children with speech impairments, learning activities presented additional challenges: they approached new rules, games, and exercises with distrust; demonstrated impatience, distress, and resentment; and reacted strongly to their own mistakes during tasks (crying, sulking, refusing to communicate, ceasing activity, or deliberately isolating themselves).

Socio-communicative component of mental health

Research on communication skills shows that children with normotypical development demonstrated the highest levels of communicative competence, corresponding to very high (8.2 %, n = 23), high (50.4 %, n = 142), and average (30.1 %, n = 85) levels. However, 11.3 % (n = 32) of these children exhibited low scores, indicating social isolation within the group. Among children with speech impairments, the socio-communicative component was observed at average (52.5 %, n = 31) and low (47.4 %, n = 28) levels (Table 3).

During the study of interpersonal relationships, it was found that a certain percentage of individuals with normotypical development demonstrated leadership qualities, which were absent in children with speech disorders. Preschoolers experienced certain difficulties in establishing social interaction, which was determined by the specifics of their personal and social development.

The examination of social behavioral competence and communication skills as indicators of social maturity in preschool-aged children revealed that most children with normotypical development easily established and maintained interpersonal contacts. For some of them, social interaction was situational in nature, with a preference for independent activities or communication with adults. The most

pronounced manifestations of low levels of social behavioral competence and communication skills were observed in children with speech disorders. The examined children did not address adults with questions but only expressed their everyday needs and desires. Some of them relied exclusively on nonverbal communication, which required clarifying questions from the adult.

Socio-motivational component of mental health

Among children with normotypical development, very high (28.7 %, n = 81), high (34.7 %, n = 98), average (32.3 %, n = 91), and low (4.3 %, n = 12) levels of the socio-motivational component were observed (Table 4).

As a rule, they were motivated to communicate, easily established contact with others, constructively resolved conflict situations, and maintained conversations. Some of them were shy about expressing their opinions and were not initiators of discussions.

In preschoolers with speech disorders, high (22.0 %, n = 13), average (39.0 %, n = 23), low (28.8 %, n = 17), and very low (10.2 %, n = 6) levels of socio-motivational development were identified. This indicated a sufficient desire to communicate with close social circles, accompanied by manifestations of shyness and lack of confidence in their speech abilities.

Speech motivation was best developed in respondents with neurotypical development. Most children sought communication both with peers and with adults. Preschoolers with speech disorders experienced certain difficulties in speaking (impaired dialogic and monologic speech) and listening comprehension (failure to understand spoken information). Some of them were unwilling to communicate, avoided noisy groups, and preferred to play alone.

The results of social motivation among preschoolers showed that children with normotypical development had a positive mood. Respondents with speech disorders had difficulty coping with separation from their parents (crying,

Table 3. Indicators of the socio-communicative component of preschool children

Socio-communicative component	Level	Speech disorders										Normotypical development	
		Alalia		Dyspraxia		Dysarthria		Comorbid disorders		Total			
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Interpersonal interaction with peers	Very high	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	16.3	46
	High	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	66.0	186
	Average	5.1	3	5.1	3	13.6	8	5.1	3	28.8	17	16.3	46
	Low	18.6	11	15.3	9	28.8	17	8.5	5	71.2	42	1.4	4
Socio-behavioral competence and communication skills	High	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	34.8	98
	Average	16.9	10	15.3	9	33.9	20	10.2	6	76.3	45	44.3	125
	Low	6.8	4	5.1	3	8.5	5	3.4	2	23.7	14	20.9	59
Socio-communicative development	Very high	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8.2	23
	High	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	50.4	142
	Average	10.2	6	10.2	6	23.7	14	8.5	5	52.5	31	30.1	85
	Low	13.6	8	10.2	6	18.6	11	5.1	3	47.5	28	11.3	32

being capricious), were sensitive during communication (inadequately reacting in critical situations), and experienced disturbed sleep (frequently waking up, crying, or being unable to fall asleep).

The study of the influence of motivation on children's interaction during joint activities made it possible to determine indicators of motivation for interpersonal interaction. In particular, children with normotypical development demonstrated greater aspirations for success, mutual assistance, and empathy compared to respondents with speech disorders.

The overall results of the study reveal an acute mental health problem in a significant proportion of children with speech disorders, among whom average (56.0 %, n = 33), low (23.7 %, n = 14), and very low (5.1 %, n = 3) levels were identified. Only 15.3 % (n = 9) of them had high indicators. Among respondents with normotypical development, all levels were observed, but the vast majority had positive mental health outcomes: very high (20.6 %, n = 58), high (38.0 %, n = 107), average (34.0 %, n = 96), low (4.6 %, n = 13), and very low (2.8 %, n = 8) (Fig. 1).

Statistical indicators of mental health suggest that older preschool children with speech disorders ($M \pm SD = 88.1 \pm 48.3$) experience significant problems in the emotional, communicative, and motivational domains compared to their peers with normotypical development

($M \pm SD = 116.4 \pm 28.9$). The experimental data of respondents with speech disorders (t_{em}) equal 8.87. The identified standard error of the difference (SED) is 4.82. The tabular (t_{tab}) value at $p = 0.05$ corresponds to 2.0. Since the empirical results exceed the tabular values ($t_{em} 8.87 > t_{tab} 2.0$), the H_1 hypothesis at the 5 % significance level ($p = 0.05$) is statistically significant and provides grounds to assert that there are substantial differences between the studied groups of preschool children (Table 5).

The obtained indicators suggest that children with speech disorders are in greatest need of psycho-pedagogical support to ensure the development of their mental health and social adaptation in the educational environment.

Discussion

Research in the scientific community confirms the significance of the conducted experiment. Early identification of mental health difficulties in children with speech disorders allows for the proper formation of a corrective intervention trajectory [1–3]. It is particularly important to take into account a number of socio-psychological factors:

— Lack of a positive attitude toward attending preschool institutions. If a child does not have positive expectations regarding upcoming changes, negative emotions may impede their socialization [4]. Frequently, parents themselves are anxious about the child attending preschool and transmit

Table 4. Indicators of the socio-motivational component of preschool children

Socio-motivational component	Level	Speech disorders										Normotypical development	
		Alalia		Dyspraxia		Dysarthria		Comorbid disorders		Total			
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Speech motivation	Very high	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16.3	46
	High	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	30.9	87
	Average	8.5	5	8.5	5	22.0	13	3.4	2	42.4	25	43.6	123
	Low	11.9	7	10.2	6	16.9	10	8.5	5	47.5	28	9.2	26
	Very low	3.4	2	1.7	1	3.4	2	1.7	1	10.2	6	—	—
Motivation to attend preschool	Very high	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27.0	76
	High	6.8	4	6.8	4	15.3	9	3.4	2	32.2	19	43.6	123
	Average	6.8	4	6.8	4	13.6	8	3.4	2	30.5	18	26.6	75
	Low	6.8	4	3.4	2	10.2	6	3.4	2	23.7	14	2.8	8
	Very low	3.4	2	3.4	2	3.4	2	3.4	2	13.6	8	—	—
Social motivation	Very high	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	43.6	123
	High	6.8	4	6.8	4	15.3	9	1.7	1	30.5	18	29.4	83
	Average	10.2	6	8.5	5	18.6	11	5.1	3	42.4	25	27.0	76
	Low	3.4	2	3.4	2	6.8	4	3.4	2	17.0	10	—	—
	Very low	3.4	2	1.7	1	1.7	1	3.4	2	10.2	6	—	—
Socio-motivational development	Very high	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	28.7	81
	High	5.1	3	5.1	3	10.2	6	1.7	1	22.0	13	34.7	98
	Average	8.5	5	8.5	5	18.6	11	3.4	2	39.0	23	32.3	91
	Low	6.8	4	5.1	3	10.2	6	6.8	4	28.8	17	4.3	12
	Very low	3.4	2	1.7	1	3.4	2	1.7	1	10.2	6	—	—

this state to the child, provoking reluctance and resistance to new conditions [15, 17].

— Insufficient development of self-care skills. Parents’ attempts to save time by dressing or feeding the child themselves can delay the development of the child’s practical abilities. Such children often feel helpless and lonely in the preschool setting, lacking the necessary self-care skills [9].

— Limited experience of interaction with peers. Parental restrictions on the child’s contact with other children for safety reasons lead to distrust of others, tension, and anxiety in the child [7, 13, 18, 19].

— Underdeveloped speech. Children with speech disorders are highly sensitive, which hinders their ability to respond adequately in conflict situations. They tend to withdraw from the group, avoid communication, and do not seek to complete verbal tasks [20, 24, 25].

— Inconsistency in daily routines (at home and in preschool institutions). Significant differences in the timing and sequence of daily routines, as well as limited or excessive physical activity create a sense of discomfort in the child [10, 11, 21, 22].

Joint activities of specialists within a medical-psychological-pedagogical support can exert a direct influence on the psycho-emotional and personal development of preschool children. The restoration of mental health in children with speech disorders will enable them to socialize effectively in the educational environment. This will ensure comfortable interaction with their immediate surroundings, positively influence motivation for learning and speech activities, and foster empathy, communication skills, and the ability to resolve problematic situations [3, 4, 7, 14].

Conclusions

A systematic analysis of the research materials allows us to assert that children with speech disorders, unlike their peers with normotypical development, experience mental health problems. Indicators of the socio-emotional component point to behavioral instability in these children: unexplained mood changes, anxiety caused by fatigue, worries, or fears of being misunderstood or ridiculed; secondary cognitive difficulties, such as problems with memory and attention arising against a background of chronic stress; and disturbances in sleep and appetite.

Materials from the study of the socio-communicative component indicate difficulties in joint activities with peers

and adults, as well as manifestations of psychological complexes in the children (shyness, unwillingness to cooperate, lack of communication skills, fear of receiving disapproval, etc.).

The study of the socio-motivational component revealed passivity in children with speech disorders regarding interaction with peers and adults; reduced academic motivation toward learning activities and physical activity; and problems in interpersonal interactions.

The experimental research made it possible to assess the adequate state of mental health development in various groups of preschool-aged children (with normotypical development and those with speech disorders — including alalia, dyspraxia, dysarthria, and comorbid impairments). These findings enable specialists (pediatricians, speech therapists, psychologists, and educators) to better understand children’s psycho-emotional problems and to timely implement effective methods for promoting their mental health.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to medical and pedagogical specialists and to the parents of children with speech disorders for their cooperation.

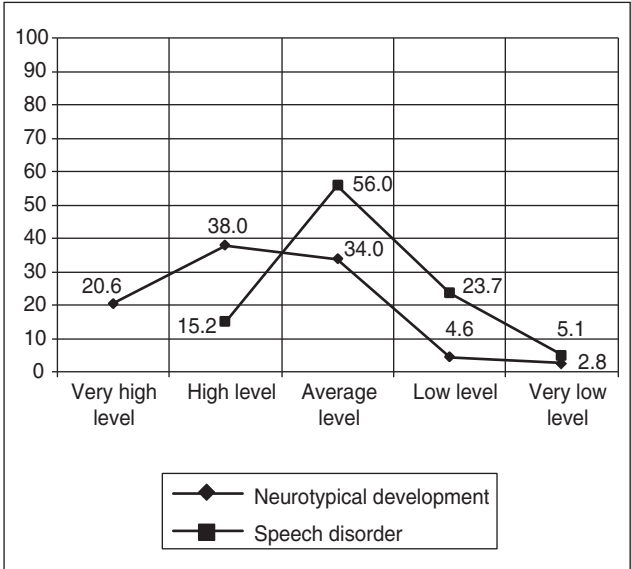


Figure 1. Mental health status among preschool children

Table 5. Statistical indicators of mental health in preschool children with speech disorders

Empirical value	Speech disorders					Normotypical development
	Alalia	Dyspraxia	Dysarthria	Comorbid disorders	General indicator	
t_{em}	15.46	6.13	5.09	4.80	8.87	
$M \pm SD$	63.3 ± 40.1	78.5 ± 44.5	89.2 ± 45.4	91.4 ± 34.7	88.1 ± 48.3	116.4 ± 28.9
SED	4.84	7.86	8.98	4.61	4.82	
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	
t_{tab} (p = 0.05)	2.14	2.17	2.05	2.3	2.0	

Notes: t_{em} — empirical indicators calculated according to the formula (Student’s t-criteria); t_{tab} — tabular indicators within the $p = 0.05$; SED — standard error of the difference, indicates how well the mean represents the sample data; M — the average score; SD — standard deviation.

References

1. Bourgeois A, Wendland J. Mental health disorder in preschool children: Do we have the best tools possible to detect it? *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2024;72(4):182-193. doi: 10.1016/j.neu-enf.2024.04.005.
2. Izett E, Rooney R, Prescott SL, De Palma M, McDevitt M. Prevention of mental health difficulties for children aged 0–3 years: A review. *Front Psychol*. 2021;500361. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8579481/>.
3. Kosenchuk O, Tarnavska N. Mental health in education for crisis-affected preschool children: Multilevel monitoring. *Mental Health: Global Challenges Journal*. 2024;7(1):95-117. doi: 10.56508/mhgcj.v7i1.235.
4. Davis E, Sawyer MG, Lo SK, Priest N, Wake M. Socioeconomic risk factors for mental health problems in 4–5-year-old children: Australian population study. *Acad Pediatr*. 2010;10:41-47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876285909002733>.
5. Nagpal TS, Goldfield GS, da Silva DF, Souza S, Burhunduli P, Liu RH, et al. The effects of intervening with physical activity in the early years (ages 3–5) on health-related quality of life: A secondary analysis of the Activity Begins in Childhood (ABC) trial. *Quality of Life Research*. 2021;30(1):221-227. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-020-02587-2>.
6. Najman JM, Aird R, Bor W, O'Callaghan M, Williams GM, Shuttlesworth GJ. The generational transmission of socioeconomic inequalities in child cognitive development and emotional health. *Social Science & Medicine*. 2024;58(6):1147-1158. doi: 10.1016/S0277-9536(03)00286-7.
7. Bielova O. Intellectual functionality of speech children of older preschool age with logopathology. *Child's Health*. 2024;19(3):140-146. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1692.
8. Carson V, Hunter S, Kuzik N, Wiebe SA, Spence JC, Friedman A, et al. Systematic review of physical activity and cognitive development in early childhood. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2016;19(7):573-578. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1440244015001462>.
9. Warner LA, Pottick KJ. Functional impairment among preschoolers using mental health services. *Children and Youth Services Review*. 2006;28(5):473-486. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190740905002537>.
10. Aadland KN, Lervåg A, Andersen JR, Howard SJ, Ommundsen Y, Aadland E. Effects of a staff physical activity professional development intervention on preschoolers' mental health and self-regulation: The active learning Norwegian Preschool(er)s (ACTNOW) cluster randomised controlled trial. *Psychology of Sport and Exercise*. 2024;75:102705. doi: 10.1016/j.psychsport.2024.102705.
11. Bielova O, Konopliasta S. Description of kinesthetic and kinetic motor praxis in older preschool children with logopathology. *Pedagogy of Physical Culture and Sports*. 2023;27(5):386-395. doi: 10.15561/26649837.2023.0505.
12. Pogrebnyak V. Social adaptation of children with speech disorders in an inclusive preschool educational institution: PhD thesis. 016 *Special Education*. 2024:265. Available from: https://udu.edu.ua/images/data_file/viddil_aspiranti/Doctor_filosofii/Pogrebnyak/Pohrebnyak_dis.pdf (in Ukrainian).
13. Georgieff N. Intersubjectivité: une perspective développementale. *Enfances & Psy*. 2014;62(1):50-56. Available from: https://shs.cairn.info/article/EP_062_0050?tab=texte-integral.
14. Bielova O. Speech of six-year-old children with logopathology: Features and state of development. *Psycholinguistics*. 2023;34(1):50-84. Available from: <https://psycholing-journal.com/index.php/journal/article/view/1329>.
15. Hiscock H, Bayer JK, Lycett K, Ukoumunne OC, Shaw D, Gold L, et al. Preventing mental health problems in children: The Families in Mind population-based cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2012;12(1):420. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2458-12-420>.
16. Bielova O. Patterning types of aggressive behaviour of primary school children with speech disorders. *Special Education*. 2019;2(40):201-236. doi: 10.21277/se.v2i40.493.
17. Egger HL, Angold A. Common emotional and behavioral disorders in preschool children: Presentation, nosology, and epidemiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006;47(3-4):313-337. Available from: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-7610.2006.01618.x>.
18. Bielova O. Neuromotor functionality of speech readiness for school in older preschool children with logopathology. *Life Span and Disability*. 2023;26(2):165-196.
19. Van Barneveld M, Scheper A, Vissers C, Duinmeije I, Hakvoort B. Socio-emotional functioning and quality of life in language disorders: A systematic review of development from childhood to adolescence. *International Journal of Language & Communication Disorders*. 2025;60(3):e70039. doi: 10.1111/1460-6984.70039.
20. Bielova OB. Motivational component of speech readiness for school of children of senior preschool age with speech pathology. *Current Issues of the Humanities: Interuniversity Collection of Scientific Works of Young Scientists of the Drohobych Ivan Franko State Pedagogical University*. 2022;57(1):236-243. Available from: http://www.apn-journal.in.ua/archive/57_2022/part_1/34.pdf.
21. Hobson H, Kalsi M, Cotton L, Forster M, Toseeb U. Supporting the mental health of children with speech, language and communication needs: The views and experiences of parents. *Autism & Developmental Language Impairments*. 2022;7. doi: 10.1177/23969415221101137.
22. Xue L, Gong Y, Pill S, Han W. Communication disorders and mental health outcomes in children and adolescents: A scoping review. *Healthcare*. 2025;13:1807. doi: 10.3390/healthcare13151807.
23. Bielova OB. Current state of formation of emotional literacy of children of senior preschool age with speech pathology. *Educational Discourse*. 2023;1(40):93-112. Available from: <https://od.kubg.edu.ua/index.php/journal/article/view/977>.
24. Leirão S, St Clair MC, Botting N, Gibson J, Jackson E. They don't realise how hard he has to try every day: The rewards and challenges of parenting a child with developmental language disorder. *Int J Lang Commun Disord*. 2025;60:e70003. doi: 10.1111/1460-6984.70003.
25. Griffiths S, Goh SKY, Boyes ME, Hill E, Viding E, Norbury C. Addressing inequity in mental health provision for children and adolescents with developmental language disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2025;64(5):537-540. doi: 10.1016/j.jaac.2024.07.923.
26. Bielova OB. Diagnostics of motivational orientation of children of senior preschool age with speech pathology. *Current Issues of the Humanities: Interuniversity Collection of Scientific Works of Young Scientists of the Drohobych Ivan Franko State Pedagogical University*. 2022;51:419-423. doi: 10.24919/2308-4863/51-65 (in Ukrainian).

Received 09.07.2025

Revised 21.08.2025

Accepted 02.09.2025

Information about authors

V. Bobro, PhD, Lecturer of the Department of Speech Therapy and Speech Psychology, Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine; e-mail: v.o.pohrebniak@udu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7188-3152>

M. Fedorenko, Postgraduate Student of the Department of Health Psychology and Research Methodology, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafárik University, Kosice, Slovakia; e-mail: maryna.fedorenko@student.upjs.sk; <https://orcid.org/0000-0002-2421-3049>

O. Bielova, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Head of the Department of Speech Therapy and Special Techniques, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Ohienko st., 61, Kamianets-Podilskyi, 32300, Ukraine; e-mail: alena.bielova77@gmail.com; phone: +380 (67) 194-61-19; <https://orcid.org/0000-0001-6162-4106>

S. Fedorenko, Doctor of Pedagogical Science, Full Professor, Professor of the Department of Applied Psychology and Speech Therapy, Berdyansk State Pedagogical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: fedorenkosvit@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3321-6946>

L. Rudenko, Doctor of Psychological Sciences, Full Professor, Head of the Department of Special Psychology and Medicine, Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lilianic1962@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1655-5708>

L. Lisova, Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor of the Department of Speech Therapy and Special Techniques, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: lisova.lyudmyla@kpnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4168-1223>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Бобро В.¹, Федоренко М.², Белова О.³, Федоренко С.⁴, Руденко Л.¹, Лісова Л.³

¹Український державний університет імені Михайла Драгоманова, м. Київ, Україна

²Pavol Jozef Šafárik University, Kosice, Slovakia

³Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, м. Кам'янець-Подільський, Україна

⁴Бердянський державний педагогічний університет, м. Запоріжжя, Україна

Психічне здоров'я дітей дошкільного віку з порушеннями мовлення

Резюме. Актуальність. Метою роботи є визначення сучасного стану психічного здоров'я дітей дошкільного віку з порушеннями мовленнєвого розвитку. **Матеріали та методи.** Експериментальна база включала теоретичні методи розуміння проблеми дослідження, а також систематизацію та аналіз наукових висновків і формулювання ключових висновків. Емпіричні методи ґрунтувалися на аналізі, порівнянні й статистичній обробці даних; опитуванні фахівців закладів дошкільної освіти (медичний персонал, логопеди, психологи, вихователі тощо); застосуванні психодіагностичних методик. Визначено компоненти психічного здоров'я (соціально-емоційний, соціально-комунікативний та соціально-мотиваційний) та стратегію їх оцінки (діагностичні параметри, система оцінювання та рівні розвитку) у дітей дошкільного віку з порушеннями мовленнєвого розвитку. **Результати.** Аналіз результатів свідчить про недостатній рівень психологічного благополуччя в дітей із порушеннями мовлення (алалія, диспраксія, дизартрія, коморбідні стани). Дослідження соціально-емоційного компонента виявило підвищену тривожність, що обумовлює втому, безпідставні страхи, поведінкові проблеми, труднощі з концентрацією уваги під час навчання, а також порушення сну й апетиту. Соціально-комунікативний аспект вказував на труднощі у взаємодії з найближчим соці-

альним оточенням та наявність психологічних комплексів. Соціально-мотиваційний компонент характеризувався недостатнім бажанням спілкуватися з однолітками й дорослими, низькою мотивацією до навчальної діяльності та зниженою готовністю до фізичної активності. **Висновки.** Психічне здоров'я в ранньому дитинстві формує основу гармонійного розвитку особистості. Для дітей із порушеннями мовлення ця сфера потребує особливої уваги через її тісний зв'язок з емоційним станом, соціальною адаптацією та пізнавальною активністю. Експериментальні дані свідчать про те, що ця група дітей має труднощі у вираженні емоцій, потреб та думок, що призводить до фрустрації, соціальної ізоляції, підвищеної тривожності, відсутності мотивації до виконання завдань і уникнення спілкування. Професійна оцінка психоемоційного стану на ранньому етапі діагностики дозволяє своєчасно виявити психопатологічні ознаки. Дослідження психічного здоров'я дозволить педіатрам, логопедом, психологам і педагогам краще зрозуміти психоемоційні потреби дітей та впровадити ефективні методи підтримки їхнього психологічного благополуччя.

Ключові слова: психічне здоров'я; емоції; спілкування; мотивація; діти з порушеннями мовлення; алалія; диспраксія; дизартрія; коморбідні розлади



УДК 616.921.8+351.774.7:616-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1906>Задорожна В.І.¹, Винник Н.П.¹, Сергеева Т.А.¹, Подаваленко А.П.²¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Сучасні епідеміологічні особливості кашлюку та проблемні питання вакцинопрофілактики цієї інфекції

Резюме. Актуальність. Для профілактики кашлюку застосовуються вакцини з цільноклітинним та ацелюлярним компонентами. Після пандемії COVID-19 у низці країн спостерігається зростання захворюваності, що свідчить про зниження вакциноконтрольованості. **Мета роботи:** оцінити тенденції епідемічного процесу кашлюку на глобальному та регіональному рівнях і проаналізувати причини зростання захворюваності, зокрема серед вакцинованих осіб. **Матеріали та методи.** Проведено систематичний аналіз публікацій і звітів із використанням баз даних (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) та джерел ВООЗ, CDC, ECDC. Вивчено динаміку захворюваності, ефективність вакцинації, ріст випадків серед щеплених, регіональні особливості епідемічного процесу, стан розробок щодо отримання нових вакцин. Для України порівнювали захворюваність за 6 міс. 2024 та 2025 рр. **Результати.** Найвищий приріст захворюваності зафіксовано в Європейському регіоні ВООЗ (53,6 % світових випадків). В Україні після спалаху у 2024 р. (7545 випадків; 18,4 на 100 тис. населення) за 6 міс. 2025 р. зареєстровано 842 випадки, що в 5,8 раза менше. Це свідчить про повернення циклічності інфекції. Офіційні показники в Україні є заниженими через розрахунки на довоєнну кількість населення, що особливо актуально в умовах війни. Гіподіагностика підтверджується серологічними дослідженнями серед здорового населення та пацієнтів із тривалим кашлем. Наявність безсимптомної персистенції *Bordetella pertussis* і гіподіагностика маніфестних форм створюють ризики для немовлят, які ще не були імунізовані. Високий відсоток хворих серед вакцинованих, формування антибіотикорезистентних штамів і зниження тривалості поствакцинального імунітету актуалізують потребу у створенні більш ефективних вакцин із урахуванням антигенної відповідності збудника. **Висновки.** Спостерігається зниження вакциноконтрольованості та зміна епідеміологічних характеристик кашлюку, особливо після пандемії COVID-19. В Україні після піку в 2024 р. відзначається зменшення захворюваності в 2025 р., що вказує на циклічність інфекції. Гіподіагностика та статистичні викривлення залишаються актуальними проблемами. Вакцинальні стратегії різняться між країнами. Тривають розробки нових вакцин з урахуванням еволюційних змін патогена.

Ключові слова: кашлюк; епідемічна ситуація; епідемічний процес; вакцинопрофілактика; вакцини проти кашлюку; *Bordetella pertussis*

Вступ

Ситуація, що склалася з кашлюком у світі після пандемії COVID-19, коли захворюваність почала різко зростати, викликає занепокоєння як у багатьох вчених, так і у практичних лікарів. Питання щодо рівня вакцинованості цієї інфекції поставали і раніше, але зараз ця проблема набуває ще більшої актуальності з

необхідністю визначення основних причин зниження її ефективності. Ні перенесений кашлюк, ні вакцинація проти нього, на жаль, не забезпечують довічного захисту від *Bordetella pertussis*.

Незважаючи на достатньо високе охоплення вакцинацією на глобальному рівні ($\approx 85\%$), за розрахунковими даними, захворюваність на цю інфекцію оціню-

ють у ≈ 24 млн випадків на рік, а летальність — понад 160 000 випадків серед дітей віком до 5 років [1]. Водночас за відсутності вакцинації у світі в 2001 р. було б понад 1,3 млн смертей, пов'язаних з кашлюком [2, 3].

У Китаї було розраховано витрати, яких потребує кожний клінічний випадок цієї інфекції (розрахунки станом на 2022 р.). Для цього урахували прямі медичні витрати та використання медичних ресурсів. Середня вартість прямих медичних витрат становила \$ 279,33. Проживання в міських районах, ускладнення, госпіталізація та ≥ 3 візитів до лікаря збільшували витрати. Отримання 4 доз вакцини від кашлюку впливало на зменшення прямих медичних витрат [4]. Якщо взяти до уваги те, що в Китаї лише за перші 8 міс. 2024 р. було зареєстровано 452 396 випадків кашлюку, зокрема 24 летальні [5], то тягар цієї хвороби як для окремої країни, так і на глобальному рівні є досить суттєвим. А кашлюк продовжує супроводжувати людство, незважаючи на прогнози ВООЗ наприкінці 1990-х років щодо зниження захворюваності в XXI сторіччі до поодиноких випадків.

Сьогодні активно обговорюються причини, що сприяють утраті кашлюком статусу вакцинокерованої інфекції. Декілька факторів можуть пояснити тенденцію до зростання захворюваності на нього, включаючи вдосконалення діагностики, викликаний застосуванням вакцин антигенний дрейф у циркулюючих бактерій, короткочасність захисту у зв'язку з впровадженням ацелюлярних (безклітинних) вакцин проти кашлюку (aP) та неспроможність сучасних вакцин запобігти інфікуванню *Bordetella pertussis* і її подальшій передачі, але більшість компенсаторних адаптацій збудника ще належить визначити [1].

Мета роботи: оцінити тенденції епідемічного процесу кашлюку на глобальному та регіональному рівнях та проаналізувати причини зростання захворюваності, зокрема і серед вакцинованих, на тлі багаторічної вакцинопрофілактики.

Матеріали та методи

Було застосовано метод систематичного аналізу наукової літератури та епідеміологічних звітів. Інформаційний пошук здійснювався в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а також на офіційних вебресурсах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) та ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). У добір включалися публікації, що висвітлювали: динаміку захворюваності на кашлюк за останні 10 років; аналіз ефективності вакцинопрофілактики; випадки зростання захворюваності серед вакцинованих осіб; регіональні особливості перебігу епідемічного процесу. Також було проаналізовано стан розробок щодо отримання нових вакцин проти кашлюку. Було відібрано та проаналізовано 57 джерел, опублікованих у період з 1996 до 2025 року. Застосовано методи критичного аналізу джерел, порівняльного аналізу епідеміологічних показників, синтезу інформації для узагальнення причин зростання захворюваності, включно з імовірними імунологічними та епідеміологічними чинниками.

Епідемічну ситуацію з кашлюку в Україні порівнювали за 6 міс. 2024 та 2025 рр. за матеріалами Форми звітності № 1 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання» ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

Збудники кашлюку

Збудником кашлюку є бактерія *B. pertussis*, яка була вперше виділена в чистій культурі в 1906 р. Bordet і Gengou. У 1919 р. Bordet був удостоєний Нобелівської премії з фізіології та медицини за свою роботу, пов'язану з антимікробною імунологією, яка включала широке вивчення *B. pertussis* в етіології кашлюку. Основними факторами вірулентності *B. pertussis* є кашлюковий токсин (ptx), токсин аденілатциклази, ниткоподібний гемаглютинін (FHA) і гемолізін. Аглютиногени та інші білки зовнішньої мембрани мають антигенні властивості [6].

Цей мікроорганізм історично описувався як нерухливий, однак недавно було показано, що *B. pertussis* може бути рухомою та мати джгутикові структури. *B. pertussis* містить весь генетичний матеріал, необхідний для синтезу та функціонування джгутиків. За допомогою методів транскриптомного аналізу було показано, що ці джгутикові гени диференційовано регулюються в різних умовах росту бактерії. Як лабораторно адаптовані штами, так і клінічні ізоляти можуть бути рухливими, а на поверхні бактерій виявили джгутикоподібні структури. Це відкриття викликає багато запитань, зокрема стосовно механізмів регуляції експресії генів і білків джгутиків, а також ролі джгутиків як для реалізації механізму передачі *B. pertussis*, так і для розвитку інфекційного процесу [7].

Водночас клінічні симптоми кашлюку можуть викликати й інші види *Bordetella*, такі як *Bordetella parapertussis* та *Bordetella holmesii*. Також схожі симптоми можуть спостерігатися при інфікуванні *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, людським бокавірусом та риновірусом, але набагато рідше, ніж *B. pertussis*, що потребує диференційної діагностики. Як показали дослідження, проведені в Японії, за результатами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із 355 випадків, клінічно діагностованих як кашлюк, 94 (26 %) були позитивними на *B. pertussis*, 4 (1,1 %) — на *B. parapertussis* та 2 (0,6 %) — на *M. pneumoniae*; *B. holmesii* виявлено не було [8]. На сьогодні є повідомлення, в яких наголошується на зростанні ролі *B. parapertussis* у захворюваності та необхідності розвитку вакцинопрофілактики інфекцій, викликаних обома збудниками [9].

Bordetella bronchiseptica, *B. holmesii* можуть інфікувати широкий спектр ссавців, включно з людьми, *B. pertussis* є специфічним патогеном людини.

Вакцини та стратегії вакцинації проти кашлюку

На сьогодні у світі широко використовують 2 види вакцин проти кашлюку — із цілноклітинним (wP) або ацелюлярним (aP) компонентами. Вакцини wP складаються з цілого інактивованого мікроорганізму, а aP містять окремі очищені бактеріальні білки. При

імунізації wP спостерігалися значні місцеві реакції та був ризик неврологічних симптомів (наприклад, судом та гіпотонічні гіпореактивні епізоди), тоді як для aP кількість цих небажаних явищ була значно меншою. Тому в більшості країн з високим рівнем доходу наприкінці 1990-х — на початку XXI століття почали використовувати вакцини aP для всіх вікових груп. Вакцини wP, як і раніше, широко використовуються у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [10], зокрема і в Україні. Здавалося б, використання вакцин aP дозволило значно розширити вікові межі реципієнтів, що теоретично повинно було б підвищити ефективність вакцинації.

Вакцини aP містять один або декілька з таких очищених антигенів: ptx, FHA, пертактин (prn) та фімбрії типів 2 та 3 (fim2 та fim3). Вони відрізняються не лише за кількістю антигенів (тобто 1 (ptx), 2 (ptx та FHA), 3 (ptx, FHA та prn), 5 (ptx, FHA, prn та fim2 і fim3) компонентів) та їх концентрацією, але й за виробничими штамами бактерій, методами очищення та детоксикації (глутаральдегід, формальдегід, H₂O₂ тощо), ад'ювантами та консервантами (тіомерсал, феноксиетанол). Захисну роль кожного з aP-антигенів досі вірогідно не встановлено [3].

ВООЗ зазначає, що ліцензовані вакцини aP та wP мають однакову початкову ефективність у запобіганні захворюванням у перший рік життя, але спостерігається швидше ослаблення імунітету і, можливо, менший вплив на передачу збудника при aP порівняно з wP-вакцинами [11].

Дискусії щодо недоліків та переваг кожної з них тривають багато років. Особливо наголошується на тому, що вакцини проти кашлюку показали себе дуже ефективними в боротьбі з епідеміями цієї інфекції, але неефективними в контролі циркуляції збудника серед дітей старшого віку та дорослих, не запобігаючи виникненню майбутніх спалахів [12]. Втрата післявакцинального імунітету, яку багато дослідників вважає більш швидкою в осіб, щеплених вакцинами aP, і еволюція патогену в бік гено/фенотипів, що легше уникають післявакцинального імунітету, розглядаються як основні причини зростання захворюваності [13].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ вакцину проти дифтерії, правця та кашлюку (DTP) застосовують для імунізації таких груп населення (табл. 1).

Вакцинний кашлюковий компонент зазвичай вводиться в поєднанні з дифтерійним та правцевим анатоксинами, але зараз існують комбіновані вакцини з

Таблиця 1. Узагальнена інформація щодо вакцинації різних категорій населення згідно з рекомендаціями ВООЗ (адаптовано за [11])

Категорія населення	Вакцинація/ревакцинація	Вік/інтервали між щепленнями	Примітка
Діти	Первинна вакцинація з 3 доз	Із 6 тижнів життя із інтервалом не менше ніж 4 тижні, 3-тю дозу слід завершити до 6 міс., якщо це можливо	Якщо або початок, або завершення первинної вакцинації було відкладено, відсутні дози слід вводити при першій нагоді з інтервалом не менше ніж 4 тижні між дозами
	Ревакцинація	Зазвичай у віці 12–23 міс. Для дітей молодше 7 років можна використовувати комбінації DTwP або DTap. Для вакцинації осіб віком ≥ 7 років слід використовувати лише вакцини, що містять aP	Бустерна доза проти кашлюку рекомендована дітям віком 1–6 років, бажано протягом 2-го року життя (≥ 6 міс. після останньої дози первинної вакцинації). Такий графік має забезпечити захист протягом щонайменше 6 років для країн, які використовують вакцину wP. Для країн, які використовують вакцину aP, захист може значно знизитися до 6 років життя
	3 порушення графіка вакцинації	Якщо курс вакцинації було перервано, його необхідно відновити без повторення попередніх доз. Діти віком від 1 до < 7 років, які раніше не були вакциновані, мають отримати 3 дози вакцини за календарем 0, 1, 6 міс. Необхідно ввести 2 наступні ревакцинуючі дози з використанням комбінованих вакцин проти дифтерії та правця або Tdap з інтервалом не менше 1 року між дозами	
Вагітні		1 доза Tdap (у 2-му або 3-му триместрі і бажано не менше ніж за 15 днів до закінчення вагітності)	Національні програми можуть розглядати вакцинацію вагітних як стратегію, додаткову до планової первинної вакцинації немовлят у країнах або умовах високої або зростаючої дитячої захворюваності/смертності від кашлюку

більш широким спектром компонентів, зокрема для дітей. Вони можуть також включати антигени проти *Haemophilus influenzae* типу b, гепатиту В, інактивовану поліомієлітну вакцину. Для ревакцинації також використовують вакцини, що містять зменшені дози дифтерійного і правцевого анатоксинів. Вакцини аР ліцензовані для використання з 6-тижневого віку дитини. Рекомендовано 3 дози для первинної вакцинації з інтервалом не менше 4 тижнів між дозами, а також 1 або 2 ревакцинації. Однак існують значні відмінності у схемах у різних країнах. Можливе використання для первинного курсу 2 щеплень із наступною ревакцинацією.

Тенденції захворюваності на кашлюк

На прикладі США можна простежити, як змінювалася ситуація з кашлюком із впровадженням вакцинації та до сьогодні. У ХХ столітті кашлюк був однією з найпоширеніших дитячих хвороб і основною причиною дитячої смертності в США. У 1940-х роках відзначено понад 200 000 випадків цієї інфекції щорічно. Широке використання вакцини почалося з впровадженням комбінованої вакцини DTwP у 1948 р. Відтоді кількість щорічних випадків зменшилася на понад 90 % порівняно з епохою до вакцинації [14]. Але надалі зниження захворюваності почало заважати успіху вакцинації, оскільки побоювання рідких, але серйозних побічних ефектів wP-вакцини почали переважати побоювання щодо самої хвороби [15]. У допандемічний період (2010–2019 рр.) на тлі використання вакцини аР щорічна кількість випадків кашлюку дорівнювала 15 609–32 971. Після зниження захворюваності у 2020–2022 рр. до 2116–6124 випадків на рік у 2023 та

2024 рр. відбулося її зростання до 7063 та 35 435 випадків відповідно. Частка госпіталізованих у 2024 р. становила 4,9 %, при цьому для дітей < 6 міс. та 6–11 міс. цей показник сягав відповідно 33,4 та 11,2 %. 10 пацієнтів померло, зокрема 6 — віком < 6 міс. Серед дітей віком до 6 років із відомим вакцинальним статусом (2945 дітей) щепленими були 80,6 %: 1–2 дози мали 12,9 %, 3 і більше — 67,7 % [16, 17], що свідчить про недостатню епідеміологічну ефективність вакцинації.

Якщо простежити динаміку зареєстрованої захворюваності на кашлюк у світі протягом 1980–2023 рр., то після вираженого її зниження протягом 1980-х років, достатньо стабільного рівня у 1992–2019 рр. із періодичними коливаннями за регіонами різкий спад спостерігався під час пандемії COVID-19 (2020–2022 рр.) [18]. Із 2023 р. захворюваність почала зростати, повертаючись до допандемічних показників, а в Європейському регіоні значно перевищила попередні рівні та виявилася найвищою у світі (87 558 випадків, 53,6 % від загальної кількості зареєстрованих випадків у світі) (табл. 2). На 19 квітня 2025 р. тільки у США зареєстровано вже 8485 випадків кашлюку [19].

З іншого боку, треба зазначити, що для кашлюку характерна значна гіподіагностика, тому наведена динаміка показує лише тенденцію захворюваності на нього. Згідно з оціночними розрахунками ВООЗ у 2014 р. у світі було 24,1 млн випадків кашлюку та 160 700 смертей серед дітей молодше 5 років [21], що вже є вражаючими цифрами на тлі вакцинопрофілактики. І якщо раніше вважалося, що поширеність кашлюку зазвичай найвища серед маленьких дітей у країнах, де рівень вакцинації низький, переважно в країнах із низьким

Таблиця 2. Кількість випадків захворювання на кашлюк у світі, 2010–2023 рр. [20]

Роки	Регіони ВООЗ						Загалом
	AFRO	EMRO	EURO	AMRO/PAHO	SEARO	WPRO	
2010	4929	6286	28 212	31 504	42 826	47 477	161 234
2011	5816	8514	34 436	29 719	42 867	52 089	173 441
2012	16 839	14 540	57 539	72 328	45 847	43 237	250 330
2013	9930	8751	38 263	54 873	37 602	22 690	172 109
2014	10 098	2224	53 213	46 865	54 953	19 085	186 438
2015	7565	1358	50 591	32 116	29 813	34 622	156 065
2016	1435	1493	69 937	28 132	43 141	30 486	174 624
2017	7082	2012	63 129	29 207	33 976	27 624	163 030
2018	14 001	3528	57 219	23 638	17 532	53 322	169 240
2019	4121	2021	60 402	7761	12 057	63 483	149 845
2020	2 266	665	21 903	20 496	12 712	11 563	69 605
2021	3326	5695	2939	6709	593	11 140	30 402
2022	4643	1449	6345	3284	9614	38 978	64 313
2023	5207	4089	87 558	7183	12 108	47 243	163 388

Примітки: AFRO — Африканський регіон (African Region); AMRO/PAHO — Американський регіон/Панамериканська організація охорони здоров'я (Americas Region/Pan American Health Organization); EMRO — Східно-Середземноморський регіон (Eastern Mediterranean Region); EURO — Європейський регіон (European Region); SEARO — Південно-Східноазійський регіон (South-East Asia Region); WPRO — Західно-Тихоокеанський регіон (Western Pacific Region).

рівнем доходу, то зараз дані епіднадзора показують, що кількість його випадків зростає і в інших регіонах світу [22]. Після кількох років обмеженої циркуляції збудника кашлюку у країнах Європейського Союзу/Європейської економічної зони, особливо під час пандемії COVID-19, у 2023 р. було зареєстровано понад 25 000 випадків цієї інфекції, а з січня до березня 2024 р. — уже понад 32 000. Подібні цифри мали місце у 2016 (41 026) та 2019 рр. (34 468). Треба підкреслити, що така захворюваність реєструється при охопленні вакцинацією в 2018–2022 рр. на рівні 89,7–93,1 % [23].

За результатами досліджень, проведених в Англії та Франції, показано, що за рахунок впливу запобіжних заходів щодо запобігання COVID-19 відбулося значне зменшення амбулаторних та госпіталізованих випадків кашлюку [24, 25]. Підкреслюється, що діагностика кашлюку є заниженою, оскільки він, як правило, перебігає менш тяжко у підлітків та дорослих, у яких з віком відбувається зниження рівнів специфічного імунітету.

Протягом останнього десятиліття зареєстрована захворюваність значно варіювалася між європейськими країнами, що, ймовірно, пов'язано з відмінностями в системах нагляду, діагностичних методах та правилах звітності. Хоча захворюваність та смертність, пов'язані з кашлюком, є найвищими серед немовлят, є докази того, що дорослі віком > 50 років також мають підвищений ризик розвитку захворювання [26].

У 2023 р. кількість підтверджених випадків в Англії досягла 858, в Уельсі — 163, у Шотландії — 73. Серед лабораторно підтверджених випадків в Англії у січні 2024 р. більшість випадків (287) була у людей віком 15 років і старше, а 161 випадок — у дітей віком 10–14 років, 22 — у дітей віком до 3 міс. Протягом 1 січня — 17 березня 2024 р. в Англії та Уельсі було зареєстровано 4294 випадки кашлюку, що дозволило припустити, що цей рік стане піковим щодо цієї інфекції. Така ситуація розгорнулася на тлі достатньо високих показників охоплення 3 дозами 6-компонентної вакцини з аР (в Англії — 93 %, Уельсі — 95 %, Шотландії — 97 %) та вакцинації 58 та 70 % вагітних відповідно в Англії та Уельсі [27]. У Франції рівень захворюваності у 2024 р. оцінено як 244 випадки на 100 000 населення. Серед пацієнтів, вакцинованих принаймні 3 дозами, 7 % вакцинувалися менше 5 років тому. Середній вік пацієнтів становив 13 років, найбільш ураженою групою були діти віком від 1 до 6 років [25]. З квітня 2024 р. епідемія кашлюку триває у Фінляндії, і станом на кінець жовтня того року було зареєстровано 2215 випадків, серед яких 30,1 % (n = 667) становили діти віком 10–14 років [28].

В Іспанії, де ДТаР використовують із 2000 р., до пандемії 75 % лабораторно підтверджених випадків кашлюку припадали на вікову групу 0–14 років, причому найбільш ураженими в порядку зменшення були діти віком до 1 року, далі 5–9, 1–4 і 10–14 років. Однак у 2023 р. на національному рівні та в 2024 р. під час спалаху у м. Вальядоліду групою найбільшого ризику стали діти 10–14 років, а діти віком до 1 року та від 1 до 4 років серед захворілих становили меншість. Також групами ризику були особи віком 5–9, 15–49 років. Автори підкреслюють важливість перегляду стратегій вакци-

нації та розглядають можливість введення додаткової бустерної дози для адаптації до поточної епідемічної ситуації [29].

В Україні зараз застосовується wP-вакцина, хоча щеплення aP-вакциною можуть бути проведені за кошти батьків. Згідно з нашим прогнозом, розробленим ще на початку 2020 р. (до пандемії і до війни), захворюваність на кашлюк до 2023 р. могла зрости до 7,06 на 100 000 населення на тлі рівня охоплення вакцинацією, що спостерігався на той час. Насправді на тлі пандемії COVID-19 (у 2021 р.) та військової агресії (2022 р.) захворюваність знизилася до найменших показників за останні 40 років і становила відповідно 0,22 та 0,08 на 100 000 населення. У 2023 р. вона перевищила рівень попереднього року в 21,5 раза, досягнувши показника 1,72 на 100 000, а в 2024 р. уже була в 10,7 раза вищою, ніж у 2023 р. (18,4 на 100 000, 7545 випадків), і навіть вищою, ніж у 1972 р. Головною групою ризику були діти 1-го року життя та віком 1–4 роки, які повинні бути захищені 4 дозами вакцини згідно з Календарем профілактичних щеплень (відповідно 362,15 та 114,13 на 100 000 дітей відповідного віку). У вікових групах 5–9, 10–14 та 15–17 років захворюваність була також високою (відповідно 81,83; 89,09 та 52,25 на 100 000 дітей). Ситуація, що склалася, потребує впровадження ревакцинації aP-вакциною дітей у 6 років життя [30, 31]. Насправді наведені інтенсивні показники захворюваності останніх років є заниженими у зв'язку з міграцією та зменшенням кількості населення у країні під час широкомасштабної агресії. Водночас розрахунки продовжують проводитися на ту кількість населення, яка була в Україні на 01.01.2022 р. За 6 міс. 2025 р. в Україні, за офіційними даними, зареєстровано 842 випадки кашлюку, що в 5,8 раза менше, ніж за такий самий період 2024 р. Таким чином, після високого епідемічного підйому відбувається природне зниження захворюваності на тлі попереднього проепідемічування та відповідно підвищення популяційного імунітету. Зазначене є свідченням повернення для цієї інфекції такої епідеміологічної особливості, як виражена циклічність.

Зростання кількості випадків кашлюку, зокрема і летальних, спостерігається і в Китаї. При ретроспективному аналізі 21 107 випадків у цій країні, зареєстрованих у 2016–2022 рр., показано, що більшість пацієнтів була віком до 1 року (66,43 %). При цьому пацієнти цієї вікової групи серед госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії становили 86,95 %. 77,85 % із них були невакциновані або не повністю вакциновані [5]. Водночас охоплення вакциною ДТаР у 2009–2022 рр. було вище 98 %. Автори підкреслюють, що якби ослаблення імунітету за рахунок використання aP-вакцини було єдиною причиною, логічно було б спостерігати більше випадків серед підлітків. До пандемії COVID-19 на підставі серологічних та клінічних спостережень припускали, що зареєстровані показники кашлюку в Китаї були суттєво занижені. Серологічне дослідження показало, що насправді орієнтовний рівень інфікування на основі серопревалентності серед осіб старше 15 років був у 25 625 разів вищим,

ніж зареєстрована захворюваність. Іншим важливим епідеміологічним фактором є очевидний сплеск зареєстрованих випадків перед пандемією COVID-19 (30 027 випадків у 2019 р.), що досягнув рівнів, які не спостерігалися з кінця 1980-х років [32, 33]. У Кучжоу (Китай), де поступово перейшли від вакцини DTwP до DTap, досягнувши рівня охоплення 99 %, у 2024 р. (січень — квітень) спостерігалось значне зростання випадків кашлюку (80 на 100 000 населення) переважно серед дітей віком до 9 років з акцентом на вікову групу 5–9 років. Ситуацію у місті визнано критичною. Анамнез був відомий для 86,68 % захворілих. Серед них 89,32 % мали 4 щеплення; 5,25 % — 3; 2,03 % — 2; 3,39 % — 1 щеплення. При цьому ризик маніфестації кашлюку був у 2,87 і 1,42 раза вищим відповідно для первинного та повного курсу імунізації для тих, хто отримав самооплачувані вакцини (4- та 5-компонентні), порівняно з тими, хто вакцинувався безкоштовно [34]. Останній факт привертає особливу увагу та потребує додаткового аналізу.

Зазначається, що в Індії донедавна кашлюк не вважався серйозною проблемою охорони здоров'я завдяки імунізації немовлят. Хоча у 2014 та 2015 рр. кількість зареєстрованих випадків становила відповідно 30 732 та 31 482. Однак на Індію припадає значна частка випадків кашлюку у світі (близько 26 %). Це зумовлено зниженням імунітету, низьким охопленням ревакцинацією та поширенням штамів ptxP3, що ухиляються від післявакцинальної імунної відповіді. Формування резистентності до макролідів ще більше ускладнює ситуацію, оскільки селективний тиск впливає на генетичні зміни *B. pertussis*. Наголошується на тому, що кількість випадків кашлюку в цій країні недооцінюється через безліч факторів, як-от залежність від пасивного епіднадзора та складність діагностики. Підкреслюється гостра необхідність у ревакцинації підлітків та дорослих для вирішення проблеми зниження імунітету та еволюції штамів [35–37].

За даними іранських дослідників, серед пацієнтів, що мали кашель понад 2 тижні (110 осіб), у 6,4 % серологічно було підтверджено кашлюк. Автори звертають увагу на поширеність кашлюку в осіб, які мають постійний кашель, без класичних симптомів цієї інфекції [38].

У Тихоокеанському регіоні також спостерігається тенденція до зростання активності кашлюку, зокрема в Австралії (штат Вікторія — діти 10–12 років), Новому Південному Уельсі (5–14 років), Новій Зеландії (діти 5–14 років), Французькій Полінезії (діти до 2 років), Новій Каледонії та на Гавайських островах [39].

Таким чином, незважаючи на багаторічну вакцинопрофілактику кашлюку і суттєве зниження захворюваності порівняно з довакцинальним періодом, говорити про достатній контроль над цією інфекцією поки що не можна. Має місце тенденція інтенсифікації його епідемічного процесу на тлі вакцинопрофілактики як в окремих країнах, так і в деяких регіонах світу. Така тенденція спостерігається незалежно від виду використовуваних вакцин, хоча більш виражено — при застосуванні aP-вакцин. І хоча певний час кашлюк вважали

вакцинокерованою інфекцією, зараз краще оцінювати його вакцинопрофілактику як таку, що запобігає смертності. На сучасну епідеміологічну характеристику кашлюку виражено вплинула пандемія COVID-19, під час якої циркуляція *B. pertussis* різко знизилася, що призвело до зниження природного проепідемічування населення, а в подальшому — до інтенсифікації циркуляції збудника з різким зростанням захворюваності на кашлюк у світі незалежно від виду використовуваних вакцин. Зазначене вказує на необхідність подальших досліджень як у напрямку підвищення ефективності вакцинопрофілактики, так і моніторингу еволюційних змін збудника цієї інфекції, зокрема відповідності протективних антигенів циркулюючих *B. pertussis* і використовуваних вакцинних штамів.

Безсимптомна персистенція *B. pertussis*

На окреме обговорення заслуговує існування безсимптомної передачі *B. pertussis*, яка спостерігається на тлі вакцинопрофілактики. Філодинамічний аналіз послідовностей збудника показав більше генетичне різноманіття в загальній популяції бактерій, ніж можна було б припустити, виходячи зі спостережуваної кількості випадків інфекцій, що є закономірністю, яка очікується за наявності безсимптомної передачі. Безсимптомні випадки можуть впливати на оцінку ефективності вакцинації за результатами відсутності захворюваності протягом певного часу. За таких умов вакцинація осіб, що перебувають у тісному контакті з немовлятами, які ще за віком не були імунізовані, може бути неефективною. Це явище необхідно урахувати під час розробки подальшої стратегії вакцинації [40]. Зазначене свідчить, з одного боку, про те, що саме вакцинація запобігає маніфестним проявам хвороби при інфікуванні вакцинованих та подальшому проепідемічуванню на популяційному рівні, з іншого боку, що циркуляція збудника супроводжується прискоренням його еволюційних змін, зокрема за рахунок «прагнення» уникнути післявакцинальної імунної відповіді, та формуванням *B. pertussis* уже з такими біологічними властивостями, які здатні викликати клінічні прояви, зокрема і тяжкі, в осіб на тлі зниження рівнів специфічного імунітету. Крім того, при безсимптомній персистенції *B. pertussis* саме такі особи залишаються джерелом збудника інфекції, підтримуючи епідемічний процес під час спорадичної захворюваності та сприяючи його інтенсифікації під час циклічних підйомів.

Виявлення безсимптомних осіб є складним завданням, але воно має вирішальне значення для розуміння інтенсивності циркуляції *B. pertussis* та визначення ризиків подальшої тенденції епідемічного процесу. Для таких ситуацій золотим стандартом тривалий час залишалося культивування бактерій з носоглоткових проб, однак воно менш чутливе та потребує більше часу порівняно з молекулярною діагностикою. Водночас ефективність ПЛР може зменшуватися за рахунок обмеженого терміну колонізації збудником верхніх дихальних шляхів при безсимптомних формах інфекції. Для таких випадків також застосовують серологічні методи. Титри IgG до ptx у сироватці крові вище

100 МО/мл є маркером нещодавнього інфікування за умови введення вакцини принаймні за 1 рік до забору сироватки [41].

Також, говорячи про безсимптомні форми кашлюку, треба пам'ятати про значну частку недіагностованих клінічних випадків, що також інтенсивно впливає на подальшу еволюцію збудника, сприяючи зростанню його генетичного розмаїття.

Характеристика стану імунітету проти кашлюку в деяких країнах

Як природний, так і післявакцинальний імунітет проти кашлюку не є позитивним, тому людина протягом життя може хворіти на цю інфекцію декілька разів [10]. Незважаючи на багаторічні дослідження імунітету проти кашлюку, ця проблема продовжує вивчатися. Зазначають, що оптимальний захист від *B. pertussis*, імовірно, є багатофакторним, із залученням як гуморальних, так і клітинних реакцій. Природна інфекція та вакцинація wP викликають реакції з переважанням Т-клітин-хелперів (Th) — Th1 та Th17, а aP-вакцини — із вираженим переважанням Th2. Припускають, що в той час, як антитіла забезпечують захист від захворювання, для звільнення від бактерій та тривалого захисту необхідні імунні реакції, опосередковані Th1 та Th17 [42]. На відміну від вакцинації, природна інфекція у людей та експериментальні інфекції у тварин викликають сильні секреторні реакції IgA у носоглотці та легенях. Показано, що секреторний IgA може відігравати важливу роль у контролі кашлюку. В експерименті на мишах інфікування *B. pertussis* супроводжувалося індукцією Т-клітин пам'яті (T_{rm}), які також можуть сприяти захисту від колонізації збудником [43]. За допомогою 4 рекомбінантних антитіл оцінено захисну роль антитіл до prn у патогенезі інфекції. Репрезентативні антитіла, що зв'язують кожен епітоп, захищали мишей від експериментального зараження *B. pertussis*. Суміш антитіл з кожної групи епітопів захищала мишей від летальної дози *B. pertussis* та значно знижувала рівні колонізації легень після сублетального зараження. Кожне антитіло знижувало рівень колонізації легень *B. pertussis* у 100 разів при індивідуальному введенні. Таким чином, антитіла, що зв'язують кілька епітопів prn, захищають організм від колонізації збудником [44].

Післявакцинальний імунітет знижується протягом 4–12 років, тому вакциновані діти та дорослі можуть періодично інфікуватися. У деяких країнах, наприклад у США та Великобританії, вакцинація проти дифтерії, правця та кашлюку рекомендована та/або впроваджується для дорослих, включаючи підлітків і вагітних жінок. Згідно з результатами дослідження, в Японії частка осіб із IgG до рtx становила 90 % серед вікової групи 6–11 міс. Цей рівень знижувався з віком, досягнувши 30 % у віці 5–6 років. Однак надалі зі збільшенням віку він зростав, що свідчило про подальше природне інфікування цих дітей [8].

У Франції на підставі розробленої моделі було оцінено ефективність зміни графіка Календаря щеплень із 3 первинних доз aP-вакцини у віці 2, 3 та 4 міс. та

1-ї ревакцинації у 16–18 міс. на 2 первинні дози у віці 2 і 4 міс. та 1-шу ревакцинацію в 11 міс. Показано швидше зниження імунітету після вакцинації за новим графіком. Через 3 роки після вакцинації ризик розвитку кашлюку був у 1,7 раза вищим для дітей, вакцинованих за новим графіком, порівняно з попереднім. Середньогометричні концентрації (СГК) IgG-антитіл до рtx були на 50 і 43 % нижчими у дітей віком 2 та 3 роки відповідно, вакцинованих за новим графіком. За даними авторів, короткотривалий захист при використанні нового графіка супроводжувався зростанням випадків кашлюку у дітей віком від 2 до 5 років [45].

Дослідження, проведені у Китаї серед дітей віком 6–< 18 років, показали наявність позитивного рівня антитіл IgG проти рtx (> 62,5 МО/мл, що характеризував недавно перенесену інфекцію) у 4,9 % дітей шкільного віку. У дітей віком 6–< 8; 8–< 10; 10–< 12; 12–< 14 та 14–< 18 років цей показник становив 3,3; 3,8; 4,0; 3,3 та 10,8 % відповідно. Автори підкреслюють, що їхні дані свідчать про наявну циркуляцію збудника кашлюку та достатню поширеність цієї інфекції серед підлітків із потенційними нерозпізнаними локалізованими або шкільними спалахами [32]. Хоча, можливо, значна частка інфікованих могла не мати виражених симптомів хвороби. У відповідь на погіршення епідемічної ситуації в Китаї національний консультативний комітет з імунізації в 2019 р. подав пропозицію щодо зміни графіка імунізації проти кашлюку, а саме замінити схему введення вакцини у віці 3, 4, 5 міс. і 18–24 міс. на 2, 4, 6 і 18–24 міс. та додати 5-ту дозу у віці 4–6 років [46]. Доцільність такої пропозиції підтверджується і серологічними дослідженнями, проведеними серед дітей, із визначення IgG проти рtx. У віковій групі 0–6 років їх СГК становила 5,99 МО/мл при показнику серопозитивності ≥ 40 МО/мл та недавньому інфікуванні ≥ 100 МО/мл. СГК збільшувалася при первинній вакцинації (4–6 міс.) та ревакцинації (18–23 міс.) і потім безперервно знижувалася до найнижчого рівня у віці 6 років (3,72 МО/мл). СГК була помітно вищою в тих, хто був вакцинований комбінованою вакциною іноземного виробництва порівняно з китайською DTP. В осіб старше 6 років СГК становила 5,67 МО/мл, рівень серопозитивності — лише 6,7 %, а рівень недавнього інфікування — 1,2 %. Рівень серопозитивності збільшувався з 6 років і досягнув піку в 9 років (10,3 %) [47].

Визначення рівня IgG проти рtx у дітей у Таїланді, що народилися від матерів, вакцинованих під час вагітності, та отримали вакцину в 2, 4 та 6 міс., показало, що специфічні IgG були ≥ 10 МО/мл (порогове захисне значення) у віці 5 та 7 міс., але знизилися менше 10 МО/мл у віці 13 міс. СГК IgG проти FHA та середні геометричні титри нейтралізуючих антитіл проти рtx також були нижчими за 10 МО/мл у віці 13 міс. [48]. Таким чином, незважаючи на щеплення вагітних вакциною aP та вакцинацію народжених ними дітей 3 дозами цільноклітинної вакцини, на початку 2-го року життя діти залишаються незахищеними від кашлюку.

Питання розробки нових вакцин проти кашлюку

Ураховуючи той факт, що на даний час кашлюк втрачає вакциноконтрольованість, незважаючи навіть на високі рівні охоплення щепленнями в окремих країнах, постає питання про те, що для ефективної його профілактики потрібні нові вакцини, які б одночасно захищали від захворювання і запобігали передачі *B. pertussis*. Розглядається кілька підходів, зокрема альтернативні шляхи введення, як-от назальна імунізація, удосконалення вакцин аР шляхом додавання більшої кількості антигенів і ад'ювантів, що стимулюють Т-клітини, і розробка нових вакцин, наприклад живих атенуйованих. Серед них лише жива атенуйована вакцина поки була оцінена на безпеку та імуногенність на доклінічних моделях і перебуває на стадії подальшого вивчення. Перш ніж будь-яку з цих вакцин можна буде використовувати у дітей, необхідна широка оцінка безпеки та імуногенності на доклінічних неонатальних моделях і в ретельно розроблених клінічних випробуваннях [49].

Ми зупинимося лише на останніх повідомленнях, що стосуються цієї проблеми. Одним із варіантів є удосконалення вакцин wP за рахунок зниження їх реактогенності шляхом генетичної модифікації штамів *B. pertussis*, які продукують fim2 і fim3. У геноми вакцинних штамів були введені мутації для зниження сигнальної активності toll-подібного рецептора (TLR) TLR4 ліпиду А ліпоолігосахариду *B. pertussis*, усунення ферментативної (імуносупресивної) активності rtx та дермонекротичного токсину. Експериментальні вакцини wP з ад'ювантом із галунів, отримані з таких тричі модифікованих бактерій, показали знижену пірогенність у кролів та знижену системну токсичність у мишей, забезпечуючи при цьому захист від кашлюку, як і немодифікована вакцина wP [50].

Що стосується перспективи живих назальних вакцин, то тут ураховується той факт, що, на відміну від вакцинації, природна інфекція у людей та експериментальні інфекції у тварин викликають сильні секреторні реакції IgA у носоглотці та легенях. Секреторний IgA може відігравати важливу роль у контролі кашлюку. Крім того, дослідження на моделях мишей показали, що природна інфекція, на відміну від імунізації сучасними аР, індукує резидентні Tm, які також можуть сприяти захисту від колонізації *B. pertussis*. Оскільки ці резидентні Tm є довгоживучими, передбачається, що вакцини, які можуть їх індукувати, повинні забезпечувати тривалий імунітет [43].

Обговорюються варіанти різних видів вакцин, зокрема й рекомбінантних [48]. У рандомізованому контрольованому дослідженні при вакцинації підлітків новою рекомбінантною аР-вакциною, що включає рекомбінантний rtx та FHA, порівняно з ліцензованою аР-вакциною, що містить хімічно детоксифікований rtx, спостерігалися вищі титри антитіл та більша кількість специфічних В-клітин пам'яті. Однак автори наголошують, що, незважаючи на таку високу ефективність, можливо, вакцину доведеться вводити повторно, раніше та/або з новими ад'ювантами, щоб досягти оптимальних результатів [51].

Деякі вакцини-кандидати знаходяться на стадії доклінічної розробки, а деякі нещодавно завершили випробування фази I/фази II. Везикули зовнішньої мембрани *B. pertussis* є безпечними та ефективними для запобігання колонізації бактеріями легень, що показано в експерименті на імунізованих мишах. Вакцина на цій основі захищала мишей від легеневої інфекції, викликаній циркулюючим ізолятом із дефіцитом rnp. Така вакцина-кандидат на основі цих везикул є перспективною щодо подолання основних недоліків теперішніх аР-вакцин. Також як передову розробку розглядають живу атенуйовану вакцину BPZE1, яка успішно пройшла перше клінічне випробування на людях [13, 52, 53]. Було розроблено нову комбінацію ад'ювантів, що включають агоніст внутрішньоклітинного рецептора генів інтерферону (STING) LP1569 та агоніст TLR2 із *B. pertussis*, який синергічно індукує продукування IFN- β , IL-12 та IL-23, а також дозрівання дендритних клітин. Парентеральна імунізація мишей експериментальною аР-вакциною, що містила комбінацію таких ад'ювантів, стимулювала відповіді Th1 і Th17 та забезпечувала захист від інфікування легень *B. pertussis*. Інтраназальна імунізація тією ж вакциною викликала потужні відповіді Th17, специфічні для *B. pertussis*, та Tm, що секретують IL-17, і забезпечила високий рівень захисту від назальної колонізації, а також легеневої інфекції, який зберігався щонайменше 10 міс. [54]. Також обговорюється перспектива використання повного синтезу невідновлюваного кінцевого пентасахариду збудника кашлюку. Кон'югат синтетичного глікану з потужним імуногенним носієм, бактеріофагом Q β , призводить до отримання високих рівнів та тривалого вироблення антигліканових антитіл класу IgG, що відкриває шлях до розробки нового покоління протикашлюкових вакцин із високою активністю та біосумісністю [55].

Антитіла проти ліпополісахариду можуть зменшити персистенцію бактерій, їх циркуляцію та передачу. Олігосахаридні фрагменти з ліпополісахариду можуть стати потенційним доповненням до наявних вакцин у вигляді білкових глікокон'югатів. Важливим кроком у розробці цього типу вакцин є визначення мінімального олігосахаридного епітопу, який розпізнають антіліпополісахаридні антитіла проти *B. pertussis*. Описано повний синтез олігосахаридів, що містять від 2 до 5 моносахаридних одиниць, які відповідають пентасахаридам на невідновлюваному кінці ліпоолігосахариду, та процес їх розпізнавання антитілами мишей і кролів, утвореними у відповідь на цільноклітинну *B. pertussis*. Вперше було показано, що кінцевий дисахарид, кислота α -D-GlcNAcp-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-NAc)-D-ManAp, є мінімальною структурою, яку розпізнають антитіла, індуковані *B. pertussis* [12]. Сучасні інформаційні методи дозволяють прискорити процес розробки й оцінювання ефективності кандидатів у вакцини. Однією з таких стратегій є підхід так званої зворотної вакцинології, який допомагає швидко та з меншими ресурсами ідентифікувати білки з необхідними характеристиками. У такий спосіб вивчали протеом *B. pertussis* і пангеном за допомогою кількох інструментів *in silico*

з використанням програмного забезпечення Nerve. Порівняли 234 білки *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* та *B. holmessi*. На кінцевому етапі було відібрано 15 білків з протеому і 7 білків із пангеному як кандидати на вакцину [56].

При аналізі тих вакцин, які зараз використовуються, та тих, що розробляються, наголошується на тому, що теперішні аР-вакцини індують IgG- та Th2-відповіді, але менш ефективні в генеруванні відповідей Th1 і Th17 та не здатні запускати TRM, які підтримують довгостроковий імунітет на ділянках слизової оболонки. Навпаки, жива атенуйована кашлюкова вакцина, кашлюкові вакцини зі зовнішньої мембрани везикул та аР-вакцини, до складу яких входять нові ад'юванти, дійсно індують клітинні імунні відповіді в дихальних шляхах, особливо при доставці інтраназальним шляхом. Поглиблене розуміння механізмів стійкого захисного імунітету, особливо ролі TRM, сприятиме розробці кашлюкових вакцин наступного покоління, які не тільки захищатимуть від кашлюку, але й запобігатимуть колонізації слизових та передачі *B. pertussis* [57].

Незважаючи на широкі дослідження, захисна роль антитіл проти *B. pertussis* та В-клітин пам'яті до цього часу не повністю зрозуміла. Ці дослідження повинні продовжуватися для оптимізації не тільки схем вакцинації, але, головне, для розробки вакцин, що будуть містити протективні антигени високого рівня імунногенності, зокрема й ті, що впливають на подальшу трансмісію збудника. Таким чином, хоча вакцинація проти кашлюку активно застосовується вже близько 65 років, проблема не є вирішеною, а дослідження щодо пошуку підходів до отримання більш ефективних вакцин продовжуються.

Висновки

На сьогодні спостерігається тенденція щодо зниження вакциноконтрольованості кашлюку та зміни його епідеміологічних характеристик. Особливо виражені зміни відбулися під впливом пандемії COVID-19, що супроводжувалася спочатку різким зниженням захворюваності у світі за рахунок відповідних обмежувальних заходів, які ефективно вплинули на переривання механізму передачі збудників респіраторних інфекцій та сприяли зниженню специфічного популяційного імунітету, а пізніше — вираженим епідемічним підйомом захворюваності.

В Україні після різкого підйому захворюваності у 2024 р. (7545 випадків) із найвищими її показниками серед дітей віком до 1 року та 1–4 роки спостерігається її спад. За 6 міс. 2025 р. зареєстровано 842 випадки кашлюку, що в 5,8 раза менше, ніж за той самий період 2024 р. Зазначене свідчить про відновлення вираженої циклічності цієї інфекції.

Гіподіагностика кашлюку є повсюдною проблемою. Це підтверджується серологічними дослідженнями серед різних вікових груп як здорового населення, так і пацієнтів із тривалим кашлем. В Україні під час війни офіційні інтенсивні показники захворюваності є нижчими від фактичних ще й у зв'язку з тим фактом,

що їх розрахунки здійснюються з урахуванням населення довоєнного часу.

Стратегії вакцинопрофілактики кашлюку відрізняються в різних країнах за видом використовуваних вакцин (wP, aP або їх комбінація), строками введення, кількістю доз первинного вакцинального комплексу (2 чи 3), наявністю ревакцинації в 6 років життя та імунізації вагітних. Продовжуються дискусії щодо недоліків та переваг вакцин wP та aP, а також дослідження з розробки нових вакцин, які б, крім імунологічної ефективності, могли впливати на припинення трансмісії *B. pertussis*. Окремою та, ймовірно, провідною проблемою є мінливість збудника під впливом вакцинації та необхідність моніторингу відповідності циркулюючих варіантів *B. pertussis* та вакцинних штамів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування і проводилось у рамках дослідницької роботи «Вивчення епідеміологічних особливостей COVID-19 в Україні та впливу пандемії на кількісні та якісні характеристики епідемічного процесу інфекційних хвороб з різними механізмами передачі збудника» (номер держреєстрації 0121U000198) ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» за бюджетні кошти із фінансуванням НАМН України за КПКВ 6561040.

Внесок авторів. Задорожна В.І. — ідея, концепція та дизайн дослідження, аналіз матеріалу, остаточне затвердження версії рукопису для публікації; Винник Н.П. — відбір матеріалу для статті за напрямком «вакцинопрофілактика» та інтерпретація даних; Сергєєва Т.А. — аналіз та інтерпретація даних за напрямком «епідеміологічна характеристика кашлюку», участь у написанні та оформленні тексту статті; Подаваленко А.П. — аналіз та інтерпретація даних за напрямком «кашлюк в Україні».

Список літератури

1. Belcher T, Dubois V, Rivera-Millot A, Loch C, Jacob-Dubuisson F. Pathogenicity and virulence of *Bordetella pertussis* and its adaptation to its strictly human host. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):2608-2632. doi: 10.1080/21505594.2021.1980987. PMID: 34590541; PMCID: PMC8489951.
2. Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby J, Miller M, Halsey NA. Vaccine preventable diseases. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease control priorities in developing countries* [Internet]. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006 [cited 2025 Aug 1]. P. 389-412. Available from: <https://dcp-3.org/>.
3. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015 — Recommendations. *Vaccine*. 2016 Mar 14;34(12):1423-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.136. PMID: 26562318.
4. Liu Y, Yang Y, Zhou J, Zhang X, Gu L, Xu Y, et al. Economic burden of pertussis in children: A single-center analysis in Hangzhou, China. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2343199. doi: 10.1080/21645515.2024.2343199. PMID: 38647026; PMCID: PMC11037283.

5. Shi W, Meng Q, Hu Y, Feng G, Wang X, Yao K. Epidemiology of pertussis among pediatric inpatients in mainland China. *J Infect.* 2024 Dec;89(6):106327. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106327. PMID: 39490385.
6. Finger H, von Koenig CHW. Bordetella. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2025 Aug 1]. Chapter 31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/>.
7. Hoffman CL, Gonyar LA, Zacca F, Sisti F, Fernandez J, Wong T, et al. Bordetella pertussis Can Be Motile and Express Flagellum-Like Structures. *mBio.* 2019 May 14;10(3):e00787-19. doi: 10.1128/mBio.00787-19. PMID: 31088927; PMCID: PMC6520453.
8. National Institute of Infectious Diseases (Japan). Pertussis in Japan, as of January 2017. *IASR* [Internet]. 2017 Feb;38:23-24 [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/accessmap-2/865-iasr/7093-444te.html>.
9. Oviedo JM, Surmann K, Gorgojo JP, Valdez H, Dhople VM, Lamberti Y, et al. Shotgun proteomic analysis of Bordetella parapertussis provides insights into the physiological response to iron starvation and potential new virulence determinants absent in Bordetella pertussis. *J Proteomics.* 2019 Aug 30;206:103448. doi: 10.1016/j.jprot.2019.103448. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325608.
10. Abu-Raya B, Esser MJ, Nakabembe E, Reiné J, Amaral K, Diks AM, et al. Antibody and B-cell Immune Responses Against Bordetella Pertussis Following Infection and Immunization. *J Mol Biol.* 2023 Dec 15;435(24):168344. doi: 10.1016/j.jmb.2023.168344. Epub 2023 Nov 4. PMID: 37926426.
11. World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization — summary tables [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>.
12. Chen GW, Guo L, Huang J, Ma H, Fernandez-Castillo S, Soubal-Mora JP, et al. Synthesis of oligosaccharides from terminal B. pertussis LPS pentasaccharide and definition of the minimal epitope recognized by anti-pertussis antibodies. *Glycoconj J.* 2024 Oct;41(4-5):241-254. doi: 10.1007/s10719-024-10160-z. PMID: 39046578.
13. Hozbor D. New Pertussis Vaccines: A Need and a Challenge. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1183:115-126. doi: 10.1007/5584_2019_407. PMID: 31432399.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis Surveillance and Trends [Internet]. Atlanta: CDC; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/index.html>.
15. World Health Organization. A brief history of vaccination [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination>.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis cases by year (1922–2022) [Internet]. Atlanta: CDC; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/pertussis-cases-by-year.html>.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2024 provisional pertussis surveillance report. 2025 Jan [Internet]. Atlanta: CDC; [cited 2025 Aug 1]. Available from: https://www.cdc.gov/pertussis/media/pdfs/2025/01/pertuss-surv-report-2024_PROVISIONAL-508.pdf.
18. Elfle J. Pertussis number of cases by region worldwide 1980–2023 [Internet]. New York: Statista; 2024 Sep 24 [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1121403/pertussis-cases-worldwide-by-region/>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis: (Week 16) Weekly cases* of notifiable diseases, United States, U.S. Territories, and Non-U.S. Residents week ending April 19, 2025 [Internet]. Atlanta: CDC; 2025 Apr 19 [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/177663>.
20. World Health Organization. Pertussis reported cases and incidence [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/pertussis-reported-cases-and-incidence?CODE=Global&YEAR=>.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Whooping Cough [Internet]. Atlanta: CDC; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/php/global/index.html>.
22. Venkatesan P. Whooping cough cases rising. *Lancet Respir Med.* 2024 Aug;12(8):e50. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00204-2. PMID: 38909618.
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Increase of pertussis cases in the EU/EEA [Internet]. Stockholm: ECDC; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-pertussis-cases-eueea>.
24. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, Rai Y, Burton S, Roy P, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Bordetella pertussis infections in England. *BMC Public Health.* 2022 Feb 28;22(1):405. doi: 10.1186/s12889-022-12830-9. PMID: 35220973; PMCID: PMC8882439.
25. Matczak S, Levy C, Fortas C, Cohen JF, Béchet S, Ait El Belghiti F, et al. Association between the COVID-19 pandemic and pertussis derived from multiple nationwide data sources, France, 2013 to 2020. *Euro Surveill.* 2022 Jun;27(25):2100933. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.25.2100933. PMID: 35748301; PMCID: PMC9229195.
26. Macina D, Evans KE. Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. *Infect Dis Ther.* 2021 Dec;10(4):2071-2118. doi: 10.1007/s40121-021-00520-9. PMID: 34435338; PMCID: PMC8387212.
27. Connelly D. Whooping cough resurgence as vaccination rates slump. *Pharm J.* 2024 Mar;312(7983). doi: 10.1211/PJ.2024.1.306834.
28. Miettinen M, Barkoff AM, Nyqvist A, Savolainen-Kopra C, Antikainen J, Mertsola J, et al. Macrolide-resistant Bordetella pertussis strain identified during an ongoing epidemic, Finland, January to October 2024. *Euro Surveill.* 2024 Dec;29(49):2400765. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.49.2400765. PMID: 39639816; PMCID: PMC11650481.
29. Ávila-Franco P, González MD, Puente-Fuertes L, Eiros JM. Brote de tosferina en 2024. ¿Nuevo patrón de distribución en el contagio? ¿Se debería replantear el refuerzo de dosis en la vacunación? [Whooping cough outbreak in 2024. New distribution pattern in contagion? Should the booster doses in vaccination be reconsidered?]. *Rev Esp Quimioter.* 2025 Mar 3;38(2):133-135 [Spanish]. doi: 10.37201/req/102.2024. PMID: 39950447; PMCID: PMC11894564.
30. Podavalenko AP, Nessonova TD, Zadorozhna VI, Hrytsenko LM. Epidemiological analysis of pertussis morbidity in Ukraine. *Wiad Lek.* 2021;74(7):1628-1633. doi: 10.36740/WLek202107114.
31. Задорожна В.І., Винник Н.П., Сергеева Т.А., Подаваленко А.П. Характеристика епідемічного процесу кашлюка в Україні на тлі пандемії COVID-19 і воєнного стану. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2025;(3):6-19. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).619.
32. Du QQ, Hu YH, Meng QH, Yu D, Yao KH. Unique factors to consider when exploring the surge in reported pertussis cases in China. *Lancet Microbe.* 2024 Dec;5(12):100959. doi: 10.1016/j.lanmic.2024.100959. PMID: 39163868.

33. Sun X, Zhang T, Sun J, Zhou J, Chen Q, Jia C, et al. The seroepidemiology of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in the east of China during the COVID-19 pandemic. *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31;20(1):2331438. doi: 10.1080/21645515.2024.2331438. PMID: 38517269; PMCID: PMC10962620.
34. Xu W, Fu C, Zheng C, Gong X, Fang Q, Yin Z. Epidemiological characteristics and survival analysis of pertussis in Quzhou. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1). doi: 10.1080/21645515.2024.2420448. PMID: 39474925.
35. Chitkara AJ, Balasubramanian S, Choudhury J, Dash N, Forsyth K, Heininger U, et al. Pertussis in India: Past, Present, and Future. *Indian J Pediatr.* 2023 Apr;90(4):393-399. doi: 10.1007/s12098-022-04384-w. PMID: 36522518.
36. Medindia. Whooping cough — prevalence & deaths in India [Internet]. Chennai: Medindia; [cited 2025 Aug 1]. Available from: <https://www.medindia.net/patients/patientinfo/whooping-cough-prevalence-and-deaths.htm>.
37. Irulappan M, Jacob JJ, Madhumathi J, Lydia Jennifer S, Kumaresan V, Kumar R, et al. Pertussis in India: Vaccine-driven evolution, waning immunity, and the urgent need for Tdap boosters. *Indian J Med Microbiol.* 2025 May — Jun;55:100846. doi: 10.1016/j.ijmmb.2025.100846. PMID: 40221094.
38. Raufi R, Zareian-Jahromi F, Zangeneh S, Rajabi J, Shahriarirad R. Seroepidemiological Assessment of *Bordetella pertussis* in Jahrom, Southern Iran: A Cross-Sectional Study. *Health Care Sci.* 2025 Feb 17;4(1):44-51. doi: 10.1002/hcs2.70000.
39. Pacific Community. Increasing trends of pertussis (whooping cough): Health advisory for Pacific Island health professionals, 1 August 2024 [Internet]. Noumea: Pacific Community; 2024 Aug 1 [cited 2025 Aug 1]. Available from: https://phd.spc.int/sites/default/files/p-related-files/2024-09/Health%20advisory%20for%20PICs%20on%20increasing%20trends%20of%20pertussis_1%20August%202024.pdf.
40. Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *BMC Med.* 2015 Jun 24;13:146. doi: 10.1186/s12916-015-0382-8. PMID: 26103968; PMCID: PMC4482312.
41. Kim AR, Sette A, da Silva Antunes R. Adaptive immune response to *bordetella pertussis* during vaccination and infection: emerging perspectives and unanswered questions. *Expert Rev Vaccines.* 2024 Jan — Dec;23(1):705-714. doi: 10.1080/14760584.2024.2383745. PMID: 39037200; PMCID: PMC11306532.
42. Kapil P, Merkel TJ. Pertussis vaccines and protective immunity. *Curr Opin Immunol.* 2019 Aug;59:72-78. doi: 10.1016/j.coi.2019.03.006. PMID: 31078081; PMCID: PMC6774807.
43. Solans L, Loch C. The Role of Mucosal Immunity in Pertussis. *Front Immunol.* 2019 Jan 14;9:3068. doi: 10.3389/fimmu.2018.03068. PMID: 30692990; PMCID: PMC6339907.
44. Silva RP, DiVenere AM, Amengor D, Maynard JA. Antibodies binding diverse pertactin epitopes protect mice from *Bordetella pertussis* infection. *J Biol Chem.* 2022 Mar;298(3):101715. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101715. PMID: 35151691; PMCID: PMC8931430.
45. Paireau J, Guillot S, Ait El Belghiti F, Matczak S, Trombert-Paolantoni S, Jacomo V, et al. Effect of change in vaccine schedule on pertussis epidemiology in France: a modelling and serological study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):265-273. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00267-X. Epub 2021 Oct 18. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2024 Sep;24(9):e549. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00684-8. PMID: 34672963.
46. Yu J, He H, Zhang Y, Gao Y, Chen C, Xu J, et al. Burden of whooping cough in China (*PertussisChina*): study protocol of a prospective, population-based case-control study. *BMJ Open.* 2022 Mar 10;12(3):e053316. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053316. PMID: 35273046; PMCID: PMC8915282.
47. Zhang Z, Pan J, Chen M, Zhang T, Li J, Lu L. Seroepidemiology of pertussis in China: A population-based, cross-sectional study. *Vaccine.* 2021 Mar 19;39(12):1687-1692. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.032. PMID: 33642160.
48. Puthanakit T, Chokephaibulkit K, Anugulruengkitt S, Chaithongwongwatthana S, Phongsamart W, Wittawatmongkol O, et al. Infant Responses to Primary Immunization Following Vaccination in Pregnancy With Varying Doses of Recombinant Acellular Pertussis Vaccine Alone or Combined With Tetanus-Diphtheria. *Pediatr Infect Dis J.* 2025 Feb 1;44(2S):S56-S60. doi: 10.1097/INF.0000000000004609. PMID: 39951076.
49. Loch C. The Path to New Pediatric Vaccines against Pertussis. *Vaccines (Basel).* 2021 Mar 5;9(3):228. doi: 10.3390/vaccines9030228. PMID: 33807962; PMCID: PMC7998139.
50. Škopová K, Holubová J, Bočková B, Slivenecká E, Santos de Barros JM, Staněk O, et al. Less reactogenic whole-cell pertussis vaccine confers protection from *Bordetella pertussis* infection. *mSphere.* 2025 Apr 29;10(4):e0063924. doi: 10.1128/msphere.00639-24. PMID: 40071951.
51. Blanchard Rohner G, Chatzis O, Chinwangso P, Rohr M, Grillet S, Salomon C, et al. Boosting Teenagers With Acellular Pertussis Vaccines Containing Recombinant or Chemically Inactivated Pertussis Toxin: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2019 Mar 19;68(7):1213-1222. doi: 10.1093/cid/ciy594. PMID: 30759183.
52. Zurita ME, Wilk MM, Carriquiriborde F, Bartel E, Moreno G, Misiak A, et al. A Pertussis Outer Membrane Vesicle-Based Vaccine Induces Lung-Resident Memory CD4 T Cells and Protection Against *Bordetella pertussis*, Including Pertactin Deficient Strains. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Apr 26;9:125. doi: 10.3389/fcimb.2019.00125. PMID: 31106160; PMCID: PMC6498398.
53. Carriquiriborde F, Martin Aispuro P, Ambrosio N, Zurita E, Bottero D, Gaillard ME, et al. Pertussis vaccine candidate based on outer membrane vesicles derived from biofilm culture. *Front Immunol.* 2021 Sep 15;12:730434. doi: 10.3389/fimmu.2021.730434. PMID: 34603306; PMCID: PMC8479151.
54. Allen AC, Wilk MM, Misiak A, Borkner L, Murphy D, Mills KHG. Sustained protective immunity against *Bordetella pertussis* nasal colonization by intranasal immunization with a vaccine-adjuvant combination that induces IL-17-secreting TRM cells. *Mucosal Immunol.* 2018 Nov;11(6):1763-1776. doi: 10.1038/s41385-018-0080-x. PMID: 30127384.
55. Wang P, Ramadan S, Dubey P, Deora R, Huang X. Development of carbohydrate based next-generation anti-pertussis vaccines. *Bioorg Med Chem.* 2022 Nov 15;74:117066. doi: 10.1016/j.bmc.2022.117066. PMID: 36283250; PMCID: PMC9925305.
56. Monterrubio-López GP, Llamas-Monroy JL, Martínez-Gómez ÁA, Delgadillo-Gutiérrez K. Novel vaccine candidates of *Bordetella pertussis* identified by reverse vaccinology. *Biologicals.* 2024 Feb;85:101740. doi: 10.1016/j.biologicals.2023.101740. PMID: 38217963.
57. Chasaide CN, Mills KHG. Next-Generation Pertussis Vaccines Based on the Induction of Protective T Cells in the Respiratory Tract. *Vaccines (Basel).* 2020 Oct 21;8(4):621. doi: 10.3390/vaccines8040621. PMID: 33096737; PMCID: PMC7711671.

Отримано/Received 29.06.2025

Рецензовано/Revised 01.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2025

Information about authors

Viktoriia Zadorozhna, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Director of the State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: viz2010@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0917-2007>

Nataliia Vynnyk, PhD in Medical Sciences, Senior Research at the Laboratory of Vaccine-Preventable Infections and Vaccination Prophylaxis, Center for Epidemiological Surveillance of the State Institution "Institute of L.V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vnp2006@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5608-005X>

Tetiana Serheieva, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious Diseases, Center for Epidemiological Surveillance of the State Institution "Institute of L.V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tas1960@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6488-4042>

Alla Podavalenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Hygiene, Epidemiology, Disinfection and Occupational Diseases of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: epid@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4585-060X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study has no separate additional funding and was conducted as part of the research work "Study of the epidemiological features of COVID-19 in Ukraine and the impact of the pandemic on the quantitative and qualitative characteristics of the epidemic process of infectious diseases with different mechanisms of pathogen transmission" (state registration number 0121U000198) of the SI "Institute of L.V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine" for budget funds with funding from the National Academy of Medical Sciences of Ukraine under the PCCE 6561040.

Authors' contribution. Zadorozhna V.I. — study concept and design, material analysis, and final approval of the manuscript version for publication; Vynnyk N.P. — selection of materials related to "vaccination prophylaxis" and data interpretation; Sergeeva T.A. — analysis and interpretation of data on the epidemiological characteristics of pertussis; participation in writing and formatting the article; Podavalenko A.P. — analysis and interpretation of data on "pertussis in Ukraine".

V.I. Zadorozhna¹, N.P. Vynnyk¹, T.A. Serheieva¹, A.P. Podavalenko²

¹State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Current epidemiology of pertussis and problem issues of vaccine prophylaxis of this infection

Abstract. Background. Whole-cell and acellular pertussis vaccines are used for the prevention of the disease. Following the COVID-19 pandemic, an increase in pertussis incidence has been observed in several countries, indicating a decline in vaccine-controlled disease management. The purpose was to assess global and regional trends in the pertussis epidemic process and analyze the causes of increasing incidence, particularly among vaccinated individuals. **Materials and methods.** A systematic review of publications and reports was conducted using databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) and sources from the WHO, CDC, and ECDC. The analysis covered incidence trends, vaccine effectiveness, the rise in cases among vaccinated individuals, regional epidemiological patterns, and progress in the development of new vaccines. For Ukraine, incidence rates during the first 6 months of 2024 and 2025 were compared. **Results.** The highest increase in incidence was recorded in the WHO European Region (53.6 % of global cases). In Ukraine, following an outbreak in 2024 (7,545 cases; 18.4 per 100,000 population), 842 cases were reported in the first half of 2025 that is 5.8 times fewer, suggesting a return to the cyclical nature of the infection. Official incidence rates in

Ukraine are underestimated due to calculations based on the pre-war population size, which is particularly relevant under wartime conditions. Underdiagnosis is confirmed by serological studies among healthy individuals and patients with prolonged cough. Asymptomatic persistence of *Bordetella pertussis* and underdiagnosis of manifest forms pose significant risks for infants who have not yet been immunized. A high proportion of cases among vaccinated individuals, the emergence of antibiotic-resistant strains, and the waning of post-vaccination immunity underscore the urgent need for more effective vaccines aligned with the antigenic characteristics of circulating strains. **Conclusions.** A decline in vaccine-controlled management and changes in the epidemiological features of pertussis have been observed, particularly following the COVID-19 pandemic. In Ukraine, after a peak in 2024, incidence has decreased in 2025, indicating the cyclical nature of the infection. Underdiagnosis and statistical distortions remain pressing issues. Vaccination strategies differ across countries, and efforts to develop new vaccines considering pathogen evolution are ongoing.

Keywords: pertussis; epidemic situation; epidemic process; vaccine prophylaxis; pertussis vaccines; *Bordetella pertussis*

УДК 616.34-008.3-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1907>

Бекетова Г.В., Горячева І.П., Солдатов О.В., Шарікадзе О.В.
Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей та підлітків: мультифакторна модель патогенезу, клінічні особливості, фактори ризику та сучасні стратегії ведення

Резюме. *Актуальність.* Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей та підлітків є актуальною проблемою педіатричної гастроентерології, що характеризується зростанням її поширеності, варіативністю клінічних проявів та діагностичними труднощами, зумовленими віковими особливостями пацієнтів. *Метою* роботи було здійснення огляду сучасних наукових досліджень щодо поширеності та особливостей клінічного перебігу захворювання у дітей та підлітків, впливу факторів ризику та основних патофізіологічних механізмів на його формування, підходів до діагностики та лікування. *Матеріали та методи.* Огляд літературних джерел базувався на аналізі результатів опублікованих у відкритому доступі наукових досліджень з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та ResearchGate щодо гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, факторів ризику та патогенетичних механізмів її формування, підходів до лікування. Ми розглядали наукові дослідження, опубліковані переважно за останні 5 років. Для статті відібрано 96 наукових публікацій. *Результати.* У статті висвітлено інформацію щодо мультифакторної природи захворювання, його зв'язку з ожирінням, особливостями харчування, психоемоційними розладами та змінами мікробіому травного тракту у пацієнтів. Окрему увагу приділено специфіці клінічних проявів хвороби, її стравохідним та позастравохідним симптомам та сучасному діагностичному алгоритму, що передбачає ретельний збір анамнезу, аналіз клінічних симптомів і результатів використання інструментальних методів дослідження. Розглянуто актуальні немедикаментозні та фармакологічні підходи до терапії захворювання, підкреслено важливість міждисциплінарного підходу з урахуванням психологічного та метаболічного статусу пацієнта для запобігання розвитку ускладнень та підвищення ефективності терапії. *Висновки.* Подальші дослідження мають спрямовуватись на уточнення ролі порушень мікробіому, метаболічних і психоемоційних факторів у формуванні та прогресуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей та підлітків для оптимізації лікувальних стратегій, зменшення ризиків формування ускладнень та поліпшення якості життя. **Ключові слова:** діти; підлітки; харчування; здоровий спосіб життя; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; ожиріння; тривожність; патогенез; діагностика; лікування; огляд

Вступ

Упродовж останніх десятиліть у дитячій гастроентерології спостерігається чітка тенденція до зміщення дебюту захворювань травного тракту (ТТ) у бік молодших вікових груп пацієнтів. Виразкова, жовчнокам'яна та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ),

що традиційно розглядалися переважно як патології дорослого віку, зараз дедалі частіше діагностуються у представників педіатричної популяції зі збільшенням поширеності цієї патології в підлітковому віці [1, 2]. Вказане зумовлено поєднанням низки чинників, зокрема гормональних змін та психоемоційної ла-

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Бекетова Галина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docbeketova59@gmail.com; tel.: +380 (97) 487-48-00

For correspondence: Halyna V. Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00

Full list of authors information is available at the end of the article.

більності дітей пубертатного віку, їх урбанізованого способу життя, та зростанням рівня споживання висококалорійної їжі з низькою харчовою цінністю. Дані наукових досліджень останніх років свідчать, що ГЕРХ належить до найпоширеніших патологій в амбулаторній гастроентерологічній практиці у всіх верств населення з тенденцією до зменшення віку пацієнтів [3] і визнана актуальною медико-психосоціальною проблемою сучасної гастроентерології.

Сучасні погляди на ГЕРХ ґрунтуються на визнанні її як багатофакторного захворювання, що супроводжується розвитком комплексу клінічних симптомів, пов'язаних із регулярним закидом (рефлюксом) вмісту шлунка та/або дванадцятипалої кишки (ДПК) у стравохід [3]. Перебіг хвороби має хронічний рецидивуючий характер і може прогресувати з формуванням низки тяжких ускладнень (виразок, кровотеч, стриктур органа, стравоходу Барретта, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу в подальшому житті). Залежно від наявності морфологічних змін у дистальному відділі стравоходу ГЕРХ класифікують як ерозійну (ерозійний рефлюкс-езофагіт) або неерозійну рефлюксну хворобу (НГЕРХ) [4].

Наявність коморбідних станів, таких як ожиріння, тривожні розлади, нутритивні дефіцити, порушення мікробіому ТТ, створюють додаткові виклики для розуміння патогенетичних механізмів формування захворювання. Останніми роками, зокрема після пандемії COVID-19, зростає увага науковців до з'ясування ролі психосоціальних факторів, що можуть модулювати перебіг ГЕРХ у пацієнтів різних вікових груп, а саме дітей та підлітків, і негативно впливати на їхнє сприйняття симптомів та відповідь на терапію [5].

Мета: здійснити огляд сучасних наукових досліджень щодо поширеності й особливостей клінічного перебігу ГЕРХ у дітей та підлітків, впливу факторів ризику й основних патофізіологічних механізмів на її формування та сучасних підходів до діагностики і лікування захворювання.

Матеріали та методи

Огляд літературних джерел базувався на аналізі результатів опублікованих у відкритому доступі наукових досліджень з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та ResearchGate щодо ГЕРХ у дітей та підлітків, факторів ризику та патогенетичних механізмів формування захворювання, його діагностики та підходів до лікування. Ми розглядали наукові дослідження, опубліковані переважно за останні 5 років. Для даної статті було відібрано 96 наукових публікацій.

Результати

Епідеміологічні особливості ГЕРХ у дитячому та підлітковому віці, її витоки та фактори ризику формування

Поширеність захворювання, клінічна поліморфність, широкий спектр скарг, ризик розвитку тяжких ускладнень і потреба в довготривалому лікуванні пацієнтів визначають ГЕРХ як одну з ключових нозологій,

що потребує підвищеної уваги клініцистів [6]. Однак точні епідеміологічні дані щодо ГЕРХ у дитячій популяції залишаються недостатньо визначеними через відмінності у діагностичних критеріях та вікових особливостях клінічної картини, а також певні обмеження застосування низки інвазивних методів діагностики [7]. Вважається, що близько 60 % населення планети мають симптоми гастроезофагеального рефлюксу (ГЕР) принаймні один раз на рік, 20–30 % — один раз на тиждень [8]. Водночас, за даними метааналізу, частота виявлення проявів ГЕРХ у дітей віком від 1,5 до 18 років варіює від 0 до 38 %, у 25 % випадків такі прояви відбуваються хоча б один раз на місяць [9]. D. Kesavelu et al. (2025) відмічають зростання у підлітків частоти ГЕРХ до 20 %, що є співставним з показниками поширеності захворювання у дорослих [10].

Для лікаря важливо розуміти витоки та вікові особливості формування і проявів рефлюксу, оскільки у дітей першого року життя спостерігається фізіологічний ГЕР, який передусім трапляється після прийому їжі [7] і минає в міру дозрівання нервово-м'язових структур ТТ. ГЕР зазвичай пов'язаний із минулим, не залежним від ковтання розслабленням нижнього стравохідного сфінктера (НСС), внаслідок якого шлунковий/шлунково-кишковий вміст потрапляє у стравохід. У нормі розслаблення НСС відбувається після ковтання або первинної перистальтики стравоходу. Однак також може відбуватися тимчасове розслаблення НСС, якому не передують ковтання, що призводить до формування патологічного рефлюксу. Воно може стимулюватися підвищенням внутрішньостравохідного тиску внаслідок плачу, розтягнення шлунка та респіраторних захворювань і часто спостерігається у передчасно народжених немовлят з гестаційного віку 28 тижнів [11].

Діти є особливою категорією населення щодо ймовірності формування та високої частоти поширеності ГЕР. Це, зокрема, зумовлено їхніми віковими анатомо-фізіологічними особливостями: недостатнім розвитком кута Гіса та черевної частини НСС і його тонуусу, відносно короткою довжиною стравоходу і порушеннями перистальтики [12, 13]. Оскільки всі немовлята у стані спокою мають нижчий тонус НСС, навіть якщо він функціонує належним чином, потрібен відносно невеликий додатковий тиск усередині шлунка, щоб спричинити відкриття цієї анатомічної структури [14]. Збільшення тиску на НСС може бути при застої вмісту ТТ, надмірному розширенні шлунка та підвищеному внутрішньочеревному тиску [15].

Окрім цього, мають значення й особливості харчування маленької дитини, а саме прийом їжі рідкої консистенції та її відносно великий об'єм порівняно з розміром тіла та шлунка малюка, що викликає підвищення тиску в органі та може сприяти формуванню ГЕР. До того ж протягом перших 6 місяців життя діти більшість часу перебувають у лежачому положенні, що також призводить до менш ефективного очищення верхніх відділів ТТ від їжі великого об'єму за відсутності ефективної дії сили тяжіння [11].

Безсумнівно, характер харчування впливає на виникнення патологічного ГЕР і навіть на формування захворювання [16]. У дітей, яких годують груддю, ймовірність розвитку ГЕРХ нижча, ніж у дітей, яких годують молочною сумішшю [13]. У дослідженні Z.Y. Vanessa et al. (2022) автори продемонстрували, що немовлята, яких у віці 3 тижнів вигодовували виключно грудним молоком, мали нижчу ймовірність розвитку ГЕРХ у перший рік життя за відсутності статистично значущої різниці між різними способами природного вигодовування (годування зідженним грудним молоком чи комбіноване годування груддю та зідженним грудним молоком) [17]. Також автори відмічають, що харчування матері під час лактації впливає на здоров'я немовляти через якість грудного молока, а отже, це стосується і ймовірності розвитку ГЕРХ у немовлят.

За даними літератури, регургітація, чи зригування (ненасильницьке повернення молока або шлункового вмісту до стравоходу, глотки та рота), спостерігається щодня в 50 % всіх немовлят і проявляється у вигляді вологих відрижок після годування. У міру зростання та розвитку немовлят у них зазвичай зменшується кількість випадків ГЕР [14]. Найбільша його частота спостерігається у віці від 2 до 6 місяців (ймовірно, через збільшення об'єму їжі при кожному годуванні), стає максимальною (приблизно 50 %) серед немовлят у віці 4 місяців, а після 7 місяців життя починає знижуватися і серед дітей віком 1 рік становить лише 5–10 % [11]. Варто зазначити, що практично у всіх випадках ГЕР у немовлят минає природним шляхом [9]. Цей стан поліпшується з віком після фізіологічного подовження стравоходу, споживання твердої їжі та зменшення тимчасового розслаблення НСС [14, 18].

Рефлюкс, що викликає ускладнення, тобто ГЕРХ, зустрічається у малюків набагато рідше, ніж у дітей старшого віку, особливо підлітків. Якщо часте зригування після годування та інші симптоми зберігаються або прогресують, необхідно виключати у дитини наявність патологічного ГЕР і, відповідно, ГЕРХ. Тому важливо, щоб лікарі, стикаючись із розладами, пов'язаними з рефлюксом, могли відрізнити дітей, які хворіють на ГЕРХ і яким необхідне подальше спостереження та лікування, від дітей, у яких наявний лише фізіологічний ГЕР, що часто викликає певні діагностичні труднощі у клінічній практиці [19].

На сьогодні є недостатньо інформації щодо поширеності ГЕРХ у немовлят, оскільки захворювання у цій віковій групі важко діагностувати [14]. Проте ймовірність розвитку ГЕРХ є вірогідно більшою серед передчасно народжених дітей та немовлят з певними супутніми захворюваннями, що негативно впливають саме на стравохід, нервову систему або легені. Визначено кілька педіатричних груп високого ризику щодо формування ГЕРХ. Зокрема, це діти з неврологічним дефіцитом, певними генетичними розладами, атрезією стравоходу, ковзною кістою стравохідного отвору діафрагми (КК СОД), проблемами з легенями, включаючи муковісцидоз, алергією на білок коров'ячого молока [11, 20]. У такої категорії дітей набагато вища

поширеність тяжкого перебігу ГЕРХ і у них частіше, ніж у здорових за іншими параметрами малюків, розвиваються ускладнення [15].

На формування ГЕРХ певним чином впливає стан здоров'я матері [21], спосіб пологів [22], а також прийом антибіотиків у ранньому дитинстві та чинники навколишнього середовища [23]. Так, у своєму дослідженні H.G. Dahlen et al. (2018) показали, що пологи шляхом кесаревого розтину та перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених корелюють із підвищеним ризиком розвитку ГЕР/ГЕРХ у немовлят, імовірно через порушення становлення мікробіому ТТ [24]. До того ж у роботі M. Curien-Chotard et al. (2020) двома ключовими факторами ризику (ФР) були визначені сімейний анамнез ГЕР та пасивне куріння [25].

У більш старших верств дитячого населення виявлена гендерна різниця щодо частоти формування захворювання. Результати дослідження E. Visnes et al. (2024) демонструють нижчий ризик розвитку ГЕРХ у хлопчиків порівняно з дівчатками. Водночас наявність тютюнопаління та ожиріння у підлітків вірогідно збільшує ризик формування захворювання [26]. На думку S.M. Fernández-González et al. (2024), у підлітків частота ерозійних уражень стравоходу вища, ніж у дітей інших вікових груп, що, ймовірно, пов'язано з тривалістю неадекватно контрольованої кислотної агресії [27].

Спосіб життя та харчові впливи

Результати досліджень останніх років свідчать, що зростання частоти (18–22 %) виявлення симптомів ГЕРХ відмічене у підлітків у віці 13–17 років, особливо на тлі недотримання здорового способу життя. Вказане стосується високої частоти споживання підлітками фастфуду, їх недостатньої фізичної активності (ФА), невміння управляти стресами та підвищеної тривожності [11]. Дані метааналізу підтвердили, що найвища частота випадків захворювання в пубертатному періоді корелює з низкою поведінкових змін, зокрема зловживанням ультраобробленою їжею, газованими соловидними напоями, нерегулярними прийомами їжі та частими пропусками сніданків [28].

ГЕРХ також асоціюється з недостатньою ФА, яка характерна для сучасних підлітків [29]. Тривале перебування у сидячому положенні, надмірне використання гаджетів, відсутність регулярних фізичних навантажень погіршують перистальтику ТТ, сприяючи затримці евакуації шлункового вмісту, та підвищують ризик розвитку і збереження рефлюксу [30].

Ключову роль у зниженні тонуусу НСС також відіграє і характер харчування пацієнта з переважанням висококалорійної, жирної, смаженої та солодкої їжі, що стимулює кислотопродукцію та підвищує частоту транзитних релаксацій НСС [31, 32]. Споживання недостатньої кількості клітковини додатково знижує моторну функцію ТТ. У публікації S. Sadafi et al. (2024) продемонстрований прямий зв'язок між відсутністю відповідної віку ФА, низьким споживанням клітковини, надмірною калорійністю дієти з підвищеним ризиком розвитку ГЕРХ [29]. Нездорові звички харчу-

вання також посилюють симптоми рефлюксу у дітей з ожирінням за рахунок прийому великої кількості їжі за короткий проміжок часу, що може переважувати акомодативну здатність шлунка та збільшити у ньому внутрішньопросвітний тиск [8]. Окрім цього, високий індекс маси тіла (ІМТ), вживання алкоголю та тютюнопаління також призводять до зростання ризику формування ГЕРХ [9].

Згідно з результатами багатоцентрового дослідження М. Xie et al. (2024), пацієнти з ІМТ ≥ 30 кг/м² мали симптоми ГЕРХ вірогідно частіше, ніж діти з нормальною масою тіла [33]. При цьому у дітей з ожирінням ІМТ понад 95-го перцентилю асоціюється з симптомами ГЕРХ із частотою від 13 до 38 % [34]. Ці висновки узгоджуються зі збільшенням доказів, які підкреслюють значущий вплив нездорового способу життя та поведінки на формування ГЕРХ [35].

Зв'язок між ожирінням та ГЕРХ не можна ігнорувати в обговоренні ФР розвитку захворювання. Спостерігається статистично вірогідна асоціація між наявністю надмірної маси тіла (НМТ) або ожиріння у підлітків і ризиком розвитку клінічних симптомів ГЕРХ [26]. Очевидна також залежність між ГЕРХ та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки (МАЗХП), що підтверджена результатами декількох когортних досліджень [36, 37].

У цьому плані значний негативний вплив мала пандемія COVID-19 і пов'язані з нею зміни способу життя (зменшення ФА, збільшення тривалості перебування вдома, харчова дезорганізація), що створили передумови для потенційного зростання частоти НМТ і симптомів ГЕРХ серед дітей, однак систематизовані дані з цього приводу поки що обмежені. Водночас рандомізоване клінічне дослідження продемонструвало, що інфікування SARS-CoV-2 опосередковано підвищує ризик формування ГЕРХ через збільшення ІМТ і може додатково впливати на частоту виникнення відповідних скарг у дітей, які хворіли на COVID-19 [38]. Також у контексті пандемії COVID-19 нові дані D. Zhang et al. (2024) показують, що у дітей, які перенесли SARS-CoV-2, ризик виникнення гастроінтестинальних симптомів, включно з ГЕРХ, підвищується на 25 % в перші 6 місяців та лишається вищим (до 28 %) протягом наступних кількох років та входить у перелік проявів постковідного синдрому [5].

Останніми роками у всьому світі дедалі поширенішими стають психоемоційні чинники, зокрема тривожні розлади, психосоматичні реакції, емоційна лабільність, які вважаються визнаними незалежними ФР розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів, а також ГЕРХ [1, 39]. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), депресія стане першим глобальним тягарем захворювань у період до 2030 року [40]. Результати дослідження М. Zaman et al. (2023) вказують на причинно-наслідковий зв'язок між проявами ГЕРХ та рівнем тривожності або депресії, коли психоемоційні розлади можуть посилювати соматичні скарги незалежно від вираженості епізодів рефлюксу [41]. При цьому дослідження останніх років підтверджують, що діти з ожирінням, яке також є ваго-

мим ФР формування ГЕРХ, мають на 43 % вищий ризик розвитку тривоги та депресії, ніж діти у загальній популяції [8].

Згідно з даними A. Galler et al. (2024), до 31 % дітей і підлітків з реєстрів Німеччини й Австрії, які страждають на ожиріння, мають супутню тривожність, а 24,3 % — приховані та клінічно значущі прояви депресії [42].

Патогенетична модель ГЕРХ

У популяції населення молодого віку патогенетична модель ГЕРХ ґрунтується на складній взаємодії анатомічних, моторних, секреторних та запальних механізмів, що змінюються залежно від наявності/відсутності коморбідних станів та поведінкових факторів.

У нормі фізіологічну функцію стравоходу забезпечує кілька захисних механізмів, зокрема:

- антирефлюксна бар'єрна система гастроєзофагеального з'єднання і НСС;
- ефективне очищення стравоходу (езофагеальний кліренс);
- резистентність слизової оболонки (СО) стравоходу;
- моторна активність, що забезпечує евакуацію шлункового вмісту й контроль кислотності.

Порушення будь-якого з цих механізмів сприяє виникненню ГЕР і можливому закріпленню його з формуванням патології [43]. Таким чином, патогенез ГЕРХ охоплює чотири ключові механізми: функціональна неспроможність НСС, агресивність рефлюксату (кислота, пепсин, жовч), зниження кліренсу стравоходу та зменшення захисних властивостей його СО, що призводять до порушень регуляції з подальшим формуванням захворювання.

Найважливішу роль у підтриманні антирефлюксного бар'єру відіграє НСС, який є потовщенням м'язового шару з унікальним нейром'язовим контролем і автономною функцією. У нормі після ковтання НСС короткочасно розслаблюється, пропускаючи харчовий болюс у шлунок, після чого знову змикається. У пацієнтів із ГЕРХ спостерігається зниження тону або навіть повна атонія НСС, що створює умови для спонтанного або постурального рефлюксу (табл. 1).

Такі часті транзиторні релаксації НСС виникають незалежно від ковтання й особливо важливі у фазах перепадів внутрішньошлункового тиску, наприклад, при переїданні або значному фізичному навантаженні [44]. На сьогоднішні доведені механізми розслаблення НСС є зниження його тону, що індуковане стимуляцією блукаючого нерва, ковтанням, розтягненням стравоходу, та спонтанне тимчасове розслаблення (за відсутності ковтання) [45]. Тонус НСС також знижується під впливом гастроінтестинальних гормонів і простагландинів, що вивільняються при запальних процесах будь-якої локалізації.

КК СОД також часто пов'язана з імовірністю розвитку ГЕРХ, оскільки вона негативно впливає на фізіологічну функцію НСС.

Розуміння ролі міогенних факторів, нейронних ланцюгів та нейромедіаторів, що беруть участь у підтримці базального тону, розслабленні та індукції спонтанної тимчасової релаксації НСС, має важливе значення для розробки клінічних та фармакологічних підходів до антирефлюксної терапії [45].

Таким чином, ГЕРХ є складним функціонально-морфологічним процесом, у якому ключову роль відіграють як порушення бар'єрної функції СО стравоходу, так і надмірна агресія шлункового вмісту на тлі недостатності компенсаторних механізмів. Саме це визначає різноманітність клінічних форм і складність ведення таких пацієнтів, особливо в підлітковому віці, коли симптоми ГЕРХ можуть маскуватися під інші стани.

Вплив агресивних факторів рефлюксату на слизову оболонку стравоходу

Провідним патогенетичним фактором формування захворювання визнаний також кислотний ГЕР [46]. Проте у близько 15–20 % випадків спостерігається лужний або змішаний рефлюкс, що зумовлений дуоденогастроезофагеальним закидом. Такий рефлюксат містить жовчні кислоти, панкреатичні ферменти (трипсин, пепсин), дуоденальний секрет та інші ліпофільні сполуки з вираженим детергентним впливом [47]. Результати дослідження вказують, що лужний і змішаний рефлюкси чинять агресивнішу дію на СО стравоходу, ніж ізольований вплив шлункової кислоти [48]. Ці форми рефлюксу супроводжуються вираженим запальним пошкодженням, що сприяє глибшим

морфологічним змінам, включаючи кишкову метаплазію. Підвищений вміст ліпофільних жовчних кислот у лужному рефлюксаті асоціюється з активацією циклооксигенази-2, що посилює проліферативні процеси та ризик розвитку диспластичних змін СО стравоходу.

Отже, у пацієнтів з ГЕРХ доцільно враховувати можливість дуоденального компонента рефлюксу як додаткового фактора пошкодження СО стравоходу, а одночасну присутність жовчних кислот і шлункового вмісту розцінювати як ризик збільшення тяжкості пєребігу ГЕРХ [49].

Ефективність стравохідного кліренсу

Ще однією з ключових патогенетичних ланок ГЕРХ є тривалий контакт агресивного вмісту шлунка зі СО стравоходу. Зниження ефективності стравохідного кліренсу подовжує експозицію рефлюксату на стравохідний епітелій, сприяючи прогресуванню його ушкоджень [50]. Кліренсом вважають здатність стравоходу до самоочищення, що реалізується через серію пропульсивних перистальтичних скорочень, фізіологічне ковтання слини, їжі й рідини, секрецію залоз підслизової оболонки, а також гравітаційний ефект у вертикальному положенні тіла. Порушення стравохідного кліренсу частіше спостерігаються у пацієнтів із супутньою езофагеальною дисмоторикою [51]. Ускладнюючим фактором виступає також зниження нейтралізуючого ефекту слини, що стає наслідком дисфункції слинних залоз, яка формується при неврологічних захворюваннях, ендокринній патології (цукровий діабет, гіпотиреоз, тиреотоксикоз), системних

Таблиця 1. Найчастіші причини недостатності НСС

Причина	Механізм реалізації
Ковзна кіста стравохідного отвору діафрагми	Нівелює закривальну дію щодо кардії, діафрагмальних ніжок
Збільшення внутрішньочеревного тиску	При надмірному розтягуванні шлунка їжею (переїдання) або повітрям (аерофагія при стресах, квапливій і надмірній їжі)
Підвищення внутрішньошлункового тиску	За рахунок спазму воротаря і гіпертонусу шлунка (виразкова хвороба, особливо з локалізацією виразки в ДПК)
Дієтичні порушення (надмірне вживання жирного м'яса, тугоплавких жирів (сало), борошняних виробів, гострих приправ, смажених страв, шоколаду, кави, чаю, газованих напоїв, цитрусових, м'яти перцевої	Продукти, що сприяють тривалій затримці харчової грудки в шлунку
Прийом лікарських засобів (міотропні спазмолітики, блокатори кальцієвих каналів, β-адреноміметики, холінолітики, нітрати, опіати, α-адреноблокатори, дофамін, барбітурати, теофілін, кофеїн, цитрамон, прогестерон тощо)	Викликають розслаблення НСС
Захворювання органів травлення запальної природи (гастрит, дуоденіт, холецистит, панкреатит, виразкова хвороба)	За рахунок дії прозапальних цитокінів, простагландинів E ₁ і E ₂ , які утворюються при запальних процесах
Тютюнопаління	Нікотин знижує тонус НСС
Вживання алкоголю	Зниження тонусу НСС, пошкодження СО стравоходу та НСС

хворобах сполучної тканини (склеродермія), а також при прийомі препаратів з антихолінергічною дією [49].

При тривалій кислотній агресії можуть розвиватися морфологічні зміни СО стравоходу. Хоча тяжкі стани у педіатрії є достатньо рідкісними, але при надмірному хронічному перевантаженні кислотами СО стравоходу можливі тяжкі ураження її епітелію з формуванням ерозій, виразок, стриктур і навіть метаплазії за типом стравоходу Барретта тощо [12].

Дослідження останніх років змістили фокус уваги на вивчення факторів стосовно СО стравоходу, що можуть лежати в основі сенсорних механізмів, задіяних у підвищеній чутливості пацієнтів з ГЕРХ, зокрема до активації кислотою шлунка кислотно-чутливих іонних каналів з посиленням сенсibiliзації периферичних аферентних нервових закінчень. Ці периферичні механізми вісцеральної гіперчутливості можуть пояснити гетерогенність симптомів, що спостерігаються у частини пацієнтів з ГЕРХ [52, 53].

Моторна дисфункція стравоходу

Ураження нервових сплетень стравоходу також є важливим патофізіологічним механізмом, що знижує ефективність його моторної функції, посилює гіпокінезію, уповільнює евакуацію рефлюксату і сприяє ураженню СО органа з формуванням ерозійного езофагіту [51, 54]. Додаткову роль у розвитку моторних порушень відіграє дисбаланс гастроінтестинальних гормонів, зокрема гастрину, секретину, холецистокініну, мотиліну, вазоактивного інтестинального пептиду, енкефалінів, з формуванням дискоординації скоротливої активності верхніх відділів ТТ.

Окрему групу чинників, що можуть негативно впливати на тонус НСС або моторику ТТ, становлять певні медикаментозні засоби [55], зокрема β_2 -агоністи, антагоністи кальцієвих каналів, деякі антидепресанти, що можуть сприяти зниженню функції антирефлюксного бар'єра. Особливо це стосується дітей підліткового віку, які не дотримуються рекомендацій щодо прийому лікарських засобів (випадають недостатню кількість води під час прийому препаратів та приймають їх перед сном) [56]. Саме спосіб застосування препарату часто має вирішальне значення у запобіганні його негативним впливам, тому слід надавати детальну інформацію членам сім'ї та пацієнтам про умови прийому таких таблетованих медикаментозних засобів, як доксициклін, тетрациклін, нестероїдні протизапальні препарати, що негативно впливають на СО верхніх відділів ТТ, зокрема стравоходу [57].

Таким чином, розвиток ГЕРХ зумовлений низкою порушень комплексу антирефлюксних механізмів захисту, що стосуються рухової активності органа, бар'єрної функції НСС, кліренсу стравоходу та резистентності його СО.

Вплив ожиріння на патогенез ГЕРХ

Окрему увагу в сучасних дослідженнях приділено впливу ожиріння як значущого модифікатора патогенетичних механізмів при ГЕРХ [26]. Вплив НМТ/ожиріння реалізується через декілька інтегрованих меха-

нізмів, що включають як механічні, так і метаболічні компоненти.

Механічний компонент, що сприяє розвитку ГЕРХ, — це зворотний гастроезофагеальний градієнт [49]. Він характеризується підвищенням внутрішньочеревного тиску внаслідок надмірного накопичення вісцеральної жирової тканини, що призводить до збільшення транзиторних розслаблень НСС [11]. Саме зниження тонусу НСС у поєднанні з механічною компресією сприяє частішому виникненню рефлюксних епізодів зі шлунку у стравохід у хворих на ожиріння [46]. Результати сучасних досліджень підтвердили, що внутрішньошлунковий тиск є вірогідно вищим у пацієнтів з ожирінням і тісно корелює з ІМТ та обводом талії [33].

Більше того, окрім механічного впливу, важливу роль у формуванні ГЕРХ відіграють метаболічні фактори та запальні зміни, що додатково знижують резистентність СО стравоходу до агресивного впливу рефлюксату. У пацієнтів з ожирінням спостерігається хронічне субклінічне запалення з підвищенням рівня прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1 β , TNF- α), що може впливати на нейрогуморальну регуляцію моторики верхніх відділів ТТ [11, 58].

На сьогодні доведено, що ожирінню у підлітків притаманна інсулінорезистентність і порушення мікробіому ТТ, що також асоціюються з порушенням моторики, послабленням езофагеального кліренсу та транспорту рефлюксату через стравохід [59].

На сьогодні не викликає сумніву той факт, що здоровий мікробіом є запорукою формування та збереження здоров'я у всіх верств населення. Варто зазначити, що у дітей з ожирінням вірогідно частіше, ніж у їх однолітків з нормальною масою тіла, виявляють порушення кишкового мікробіому, що може додатково знижувати захисну функцію СО стравоходу та поглиблювати запальний процес в органі. Склад мікрофлори стравоходу також значно варіюється у пацієнтів з ГЕРХ та без неї [60]. Нещодавні дослідження S. Sandipan et al. (2024), засновані на результатах застосування найсучаснішого методу геномного секвенування, зосередилися на ролі порушень мікробіому саме стравоходу у формуванні ГЕРХ порівняно зі здоровими особами. Авторами отримані докази того, що неерозивна клінічна форма ГЕРХ пов'язана зі зміщенням компонентів мікробіому стравоходу від *Fusobacteria*, *Actinobacter* spp. до *Proteobacteria* та *Bacteroidetes* зі значними метаболічними розладами. Таке нове розуміння патогенетичної ролі порушень мікробіому стравоходу при ГЕРХ та її поєднанні з ожирінням відкриває подальші можливості для формування сучасних терапевтичних підходів та підвищення їх ефективності [8].

Результати роботи S. Ciężki et al. (2024) продемонстрували, що зміни у складі мікробіому ТТ асоціюються зі зниженням продукування коротколанцюгових жирних кислот і послабленням захисного муцинового бар'єра, що підвищує вразливість епітелію СО стравоходу до дії рефлюксату [61]. Також у дослідженнях R. Lu et al. (2025) доведено, що порушення кишкової мікробіоти при ГЕРХ у пацієнтів з НМТ/ожирінням

може відігравати значну роль у розвитку депресивної поведінки пацієнтів, зокрема через зміну їх метаболічного профілю [62].

Вищезгадані чинники модифікують ключові патогенетичні ланки GERX, призводячи до поєднання підвищеного внутрішньочеревного тиску, порушень моторики, метаболічних і мікробіотичних змін та формують підґрунтя вірогідно частішого розвитку захворювання у дітей з НМТ й ожирінням.

Психоемоційний статус та його вплив на розвиток GERX у дитячому і підлітковому віці

Як відомо, підлітковий період є критичним етапом психосоціального розвитку, який супроводжується гормональною перебудовою дитини, змінами у функціонуванні вегетативної нервової системи та психоемоційній реактивності. Ці процеси можуть суттєво впливати на гастроінтестинальну регуляцію, змінюючи як вісцеральну чутливість стравоходу, так і його моторну активність [63]. Психоемоційні розлади у підлітків здатні не лише модифікувати сприйняття симптомів, а й безпосередньо впливати на функцію органів травлення через стрес-індуковану активацію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, що забезпечує двосторонню комунікацію між головним мозком і ТТ [62, 64, 65].

Хронічний емоційний дистрес здатний сприяти порушенню шлункової секреції й моторики ТТ, а також підвищувати вразливість СО стравоходу до ушкоджень [66]. Часто при спорадичному рефлюксі у дітей і особливо підлітків може виникати абдомінальний біль, який не корелює з ендоскопічною картиною СО стравоходу, але значно погіршує якість життя пацієнта [67]. У дослідженнях S. Sandipan et al. (2024) встановлена кореляція між збільшенням маси тіла та психологічним стресом [8]. При цьому більш виражені психологічні порушення, зокрема високий рівень тривожності, демонструють дівчата-підлітки з ерозійним езофагітом та НМТ або ожирінням на фоні симпатикотонії та знижених функціональних можливостей [68].

Отже, формування GERX у дитячому та підлітковому віці зумовлене взаємодією численних патогенетичних впливів, ідентифікація яких є важливою передумовою для індивідуалізованого підходу до її лікування та зумовлює необхідність ретельної клінічної оцінки.

Клінічні прояви та особливості перебігу GERX у дітей і підлітків

Різноманітні й численні клінічні прояви GERX у педіатричній популяції характеризуються індивідуальністю поєднань, різним ступенем тяжкості стравохідних та позастравохідних проявів, а нерідко й безсимптомним перебігом захворювання. Значною мірою клінічна симптоматика залежить від вікових особливостей та емоційного фону дитини, наявності супутніх захворювань та індивідуальної реактивності СО стравоходу. Перебіг GERX у немовлят має свої клінічні відмінності, а у підлітків з огляду на завершення їх соматичного росту, пубертатну перебудову та пси-

хоемоційні навантаження, що характерні для цього періоду дитинства, захворювання часто має стертий або нетиповий перебіг, що ускладнює своєчасну його діагностику.

Так, S.M. Bingham et al. (2020) зазначають, що у малюків GER та GERX часто вважаються одним спектром захворювань, а не окремими станами [69]. До поширених симптомів GERX у немовлят належать часті зригування та блювання, гикавка, труднощі з ковтанням та інтенсивний плач [14, 19]. Малюки, у яких патологічний рефлюкс став причиною розвитку GERX, мають додаткові позастравохідні симптоми: дратівливість, відмова від годування та/або респіраторні симптоми (рецидивуючий кашель або хрипи, стридор, задуха) [12]. Рідше спостерігається синдром Сандіфера, що характеризується спастичною торсійною дистонією з вигином спини, заворотом шиї та підняттям підборіддя і є специфічною ознакою GERX у маленьких дітей [7]. Також особливостями клінічного перебігу GERX у немовлят є недостатній набір маси тіла або її втрата та розвиток залізодефіцитної анемії [70].

Усі клінічні ознаки GERX у дітей та підлітків розподіляють на стравохідні та позастравохідні симптоми.

До стравохідних проявів GERX належать:

- печія (піроз) як найпоширеніший клінічний симптом;
- відрижка та регургітація кислого чи гіркого вмісту;
- відчуття стороннього тіла («грудки») у горлі;
- ретростернальний біль або печіння;
- дисфагія (порушення акту ковтання);
- одиофагія (болісне ковтання);
- ретростернальний дискомфорт;
- гіперсаливація (як результат активації езофаго-слинного рефлексу) та симптом так званої вологої подушки, що є наслідком пасивної нічної регургітації.

Варто зазначити, що при типовому перебігу захворювання домінують скарги на печію — відчуття печіння за грудниною з іррадіацією ретростернально, що посилюється після прийому їжі, при фізичних навантаженнях або у горизонтальному положенні. Результати дослідження J.M. Colombo et al. (2021) свідчать, що у клінічній практиці лікар повинен регулярно оцінювати наявність печії у дітей з болем у животі, а її наявність може сигналізувати про необхідність більш персоналізованого підходу до ведення пацієнтів з функціональними гастроінтестинальними розладами [67]. Зазначені симптоми можуть бути періодичними або слабко вираженими, що часто призводить до їх недооцінки як самими пацієнтами, так і лікарями, особливо у педіатричній практиці. Саме епізодичність клінічних проявів ускладнює раннє виявлення патології та зумовлює запізнєлі призначення цілеспрямованого лікування.

На окрему увагу заслуговують позастравохідні прояви GERX, які у дітей зустрічаються нерідко, але їх складно ідентифікувати як пов'язані саме з рефлюксом (табл. 2).

До позастравохідних проявів GERX належать респіраторні (хронічний кашель, осиплість голосу, рецидивуючий фарингіт, бронхоспазм), що особливо

актуальні при порушенні нейророзвитку або високому ризику аспірації у немовлят та дітей раннього віку, а також скарги на біль у животі без чіткої локалізації [12, 9]. Їх наявність зумовлена мікроаспіраціями шлункового вмісту або рефлюксним впливом на прилеглі органи [71]. Нерідко у клінічній картині позастравохідні прояви захворювання виходять на передній план, особливо коли ГЕРХ перебігає на тлі коморбідних захворювань.

Дослідження останніх років V. Sofokleous et al. (2025) демонструють поступове зростання частоти виявлення у дітей ларингофарингеального рефлюксу, який визначається як ретроградна міграція гастродуоденального вмісту, що рухається за межі верхнього стравохідного сфінктера, досягаючи глотки та гортані [72]. Саме цей вид рефлюксу визнають імовірною причиною або ускладнюючим фактором численних скарг та розладів верхніх відділів дихальної системи та ТТ.

Вивчення скарг, тривалості та умов їх виникнення дозволяє сформувати первинне уявлення про клінічний перебіг захворювання. Важливо враховувати, що нетиповий перебіг ГЕРХ ускладнює діагностику та підвищує ризик неправильно призначеної терапії [9, 73].

Суттєво ускладнює клінічну діагностику висока частота функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) у дитячому віці, які можуть маскувати клінічні прояви ГЕРХ або співіснувати з нею [63]. Результати дослідження J.M. Colombo et al. (2021) підтверджують, що поєднання клінічних симптомів низки ФГІР та ГЕРХ передбачає більшу тяжкість перебігу захворювання та значне зниження якості життя пацієнтів, а також корелює з наявністю порушень сну та високим рівнем тривожності [67]. Так, Н. Wu et al.

(2024) надали докази того, що наявність ГЕРХ у пацієнта збільшує ризик розвитку ФГІР, зокрема синдрому подразненого кишечника [74].

У підлітків симптоми ГЕРХ часто мають хвилюючий перебіг і супроводжуються значною частотою психосоматичних скарг, що на тлі психоемоційного перенавантаження хворих потребує їх мультидисциплінарного супроводу за участі лікаря першого контакту, дитячого гастроентеролога, психолога та за необхідності психіатра [65].

Огляд сучасної наукової літератури підтверджує, що діти з психоемоційними розладами мають вищу частоту гастроінтестинальних скарг навіть за відсутності ендоскопічно верифікованих уражень стравоходу. За даними M. He et al. (2022), підвищений рівень тривожності, що характерний для пубертатного періоду, не лише впливає на інтенсивність сприйняття пацієнтом симптомів, але й асоціюється з вищим ризиком тяжкого перебігу ГЕРХ незалежно від ендоскопічної картини СО стравоходу [40]. У дітей та підлітків на тлі високого рівня тривожності частіше відзначаються суб'єктивні скарги на печію, дискомфорт у надчреві, ділянці та утруднене ковтання. При цьому вказані симптоми не завжди корелюють із ступенем морфологічних змін у стравоході, проте вагомо погіршують якість життя хворих [40, 75].

У своїй роботі J.M. Colombo et al. (2021) зазначають, що у деяких випадках симптоми ГЕР виникають у поєднанні з надмірною функціональною чутливістю пацієнта до фізіологічного або незначного кислотного навантаження, що супроводжується суттєвим суб'єктивним дискомфортом, попри відсутність об'єктивних ушкоджень СО та незалежно від фактичної частоти епізодів рефлюксу [67]. В окремих

Таблиця 2. Позастравохідні клінічні симптоми ГЕРХ

Синдром	Клінічні симптоми	Рефлюкс-індукована патологія
Оториноларингофарингеальний	— хронічна захриплість; — постійна дисфонія; — зриви голосу; — болі в горлі, ділянці шиї; — надмірне слизоутворення у гортані; — гіперсалівація; — відчуття грудки у глотці (Globus sensation)	— хронічний ларингіт; — хронічний фарингіт; — хронічний риніт; — ларингеальний круп; — отити; — оталгія
Бронхолегеневий	— надсадний кашель; — задишка; — напади ядухи; — нічні апное	— бронхіальна астма; — хронічний бронхіт; — повторні пневмонії; — ідіопатичний пневмофіброз
Стоматологічний	— печіння язика, щік; — порушення смакових відчуттів; — ураження твердих тканин зубів	— карієс з подальшим розвитком халітозу; — дентальні ерозії
Кардіологічний	— болі у лівій половині грудної клітки; — порушення серцевого ритму (пов'язані та не пов'язані з патологією серця (псевдостенокардичні))	— порушення моторики стравоходу; — болі за грудниною, біля серця; — порушення ритму серця
Шлунковий	— розпирання та переповнення шлунка; — передчасне (швидке) насичення; — здуття живота після їжі; — неспецифічний біль	— гастропарез

випадках саме тривожність або психосоматичні реакції стають тригерами або посилювачами вираженості клінічних проявів ГЕРХ [64]. Результати дослідження Н.А.А. Ahmed (2024) підтверджують тісний зв'язок між посиленням симптомів ГЕРХ у пацієнтів за наявності стресу та порушень режиму сну [76].

Таким чином, клінічні прояви ГЕРХ у дітей та підлітків не можна зводити до стандартного набору симптомів. Ретельна оцінка скарг, аналіз характеру їх виникнення, тривалості та взаємозв'язку з харчуванням і способом життя дають можливість сформулювати диференційоване уявлення про перебіг захворювання в кожному окремому випадку. Інтеграція результатів психологічної оцінки пацієнтів з ГЕРХ у педіатричній практиці, зокрема в підлітковому віці, має стати обов'язковим компонентом персоналізованої стратегії їх ведення.

Сучасні підходи й алгоритми верифікації діагнозу ГЕРХ у дітей і підлітків

Згідно з міжнародними консенсусними документами ГЕРХ розглядається як клінічний діагноз, що базується на ретельному зборі анамнезу, ідентифікації типових симптомів, пов'язаних із ГЕР, а також на клінічній відповіді на пробну терапію та результатах інструментальних досліджень [3]. У дитячому віці процес діагностики ускладнюється віковими особливостями клінічних проявів захворювання та обмеженням щодо застосування інвазивних методів дослідження, особливо у дітей раннього віку [7, 77].

Інструментальні методи дослідження, зокрема езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС), дозволяють виявити морфологічні ознаки рефлюкс-езофагіту (відповідно до Лос-Анджелеської класифікації), а також низку ускладнень, що можуть супроводжувати ГЕРХ, зокрема виразки, стравохід Барретта чи пептичні стриктури [78]. Ендоскопія з біопсією СО стравоходу залишається провідним методом підтвердження діагнозу ерозійної клінічної форми ГЕРХ у випадках підозри на ускладнений її перебіг або при неефективності емпіричної терапії [7, 20].

Водночас відсутність ендоскопічних чи гістологічних змін СО стравоходу не виключає ГЕРХ. У дітей старшого віку та підлітків за наявності тривожних симптомів (значна втрата маси тіла, хронічна анемія, блювання з домішками крові, дисфагія) ЕГДС залишається методом вибору діагностики. У складних діагностичних випадках або при підозрі на некіслотний рефлюкс застосовується добове рН-імпедансмоніторування, що дає змогу виявити як кислотні, так і слабкокіслотні/лужні епізоди ГЕР [7, 79].

При типовій симптоматиці ГЕРХ у дітей шкільного віку допускається емпіричне призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) як пробної терапії на 4–8 тижнів, позитивна клінічна відповідь на яку підтвердить діагноз. Однак така стратегія не є визнаною за наявності позастравохідних проявів захворювання та у немовлят і дітей раннього віку [20].

У пацієнтів з ГЕРХ та НМТ/ожирінням, особливо за наявності ознак метаболічного синдрому, доціль-

ним є лабораторний скринінг із визначенням низки біохімічних маркерів (АЛТ, АСТ, гаммаглутамілтранспептидаза, фракції білірубину) з метою виключення МАСХП [36].

Диференційна діагностика ГЕРХ у дітей та підлітків

При проведенні диференційної діагностики ГЕРХ слід враховувати такі стани та захворювання, що можуть супроводжуватися дисфагією:

- первинні захворювання стравоходу (ахалазія, езофагоспазм, атонія);
- функціональні та органічні ураження нервової і м'язової систем;
- стриктури стравоходу внаслідок патологічних змін у суміжних анатомічних органах (пухлини й кісти середостіння, сторонні тіла, задній медіастиніт, плевропульмональний фіброз, аномалії судин, збільшення щитоподібної залози);
- психічні розлади.

Водночас вкрай важливо розуміти, які нетипові та невідкладні (тривожні) симптоми можуть вказувати на альтернативний діагноз та свідчити про можливі причини виникнення проявів захворювання у пацієнта, зокрема:

- втрата ваги;
- млявість;
- лихоманка;
- надмірна дратівливість;
- початок блювання > 6 місяців або його тривалість > 12–18 місяців;
- вибухання тім'ячка у немовлят;
- судом;
- здуття живота;
- нічне блювання чи блювання з домішками жовчі або рецидивуюче криваве блювання;
- діарея;
- ректальна кровотеча [12].

Вказані дані допомагають лікарю розширити діагностичний пошук у пацієнтів, клінічні прояви у яких не відповідають типовому перебігу ГЕРХ.

Отже, діагностичний підхід до ГЕРХ у дітей та підлітків повинен бути комплексним, індивідуалізованим, ґрунтуватися на ретельному зборі анамнезу, зваженому застосуванні інструментальних методів дослідження з адаптацією до віку пацієнта, морфофункціональних і клінічних факторів перебігу захворювання. Якісна оцінка анамнестичних скарг та клінічних симптомів, доповнена за потреби цілеспрямованим використанням інструментальних методів дослідження, залишається основою верифікації діагнозу ГЕРХ у педіатричній популяції та якісної диференційної діагностики.

Стратегії ведення та лікування пацієнтів з ГЕРХ

Сучасне ведення пацієнтів з ГЕРХ базується на принципах етапності та міждисциплінарного підходу з урахуванням віку, вираженості симптомів, наявності ускладнень і супутніх захворювань. Водночас у педіатричній практиці зберігається значна гетерогенність у

застосуванні як немедикаментозних, так і фармакологічних підходів, що зумовлює потребу в їх оновленні відповідно до сучасних даних, заснованих на доказах.

Лікування GERX у дітей є комплексним і включає немедикаментозні заходи, фармакологічні впливи та у поодиноких випадках хірургічне втручання. Основне завдання терапії полягає в усуненні клінічних проявів захворювання, запобіганні розвитку ускладнень і поліпшенні якості життя пацієнтів.

Немедикаментозні втручання

На першому етапі ведення пацієнта ключову роль відіграють немедикаментозні втручання, серед яких пріоритетними стають зниження маси тіла у разі НМТ/ожиріння, усунення з раціону продуктів, що знижують тонус НСС, позиційна терапія, усвідомлене дотримання здорового способу життя та корекція харчових звичок, що є фундаментальними складниками терапевтичної стратегії GERX у пацієнтів всіх вікових груп [65, 80].

Дієтична модифікація

Досягнення ефективності дієтичної корекції потребує індивідуалізованого підходу з урахуванням віку та клінічних особливостей перебігу GERX у пацієнта. Хворим слід уникати необґрунтованих харчових обмежень, оскільки ефективність більшості елімінаційних дієт не має достатнього підтвердження у сучасних доказових джерелах [81]. Надмірна рестрикція раціону може призвести до погіршення якості життя пацієнта, незбалансованого харчового профілю та формування низки дефіцитів, що стосуються як макро-, так і мікронутрієнтів [82].

На сьогодні залишаються актуальними класичні рекомендації, що включають уникнення переїдання, квапливого споживання їжі з переважанням білкових продуктів над жирowymi, оскільки білки сприяють підвищенню тонусу НСС, а також правильний вибір технології приготування їжі, зокрема її запікання, приготування на грилі або на парі. До продуктів, що підлягають обмеженню, належать ті, що подразнюють СО стравоходу, знижують тонус НСС, уповільнюють евакуацію шлункового вмісту або спричиняють метеоризм [83].

Попри поширеність рекомендацій щодо виключення шоколаду, кофеїну, прянощів, томатів, цитрусових та газованих напоїв, на сьогодні недостатньо переконливих доказів їх негативного впливу на перебіг GERX, тому елімінація таких продуктів має здійснюватися індивідуально, на основі виявлених тригерів у конкретного пацієнта [80, 84]. Нещодавні огляди наукових досліджень окреслили деякі механізми уникнення дієтичних тригерів, хоча докази є слабкими і ці тригери не завжди корелюють із вираженістю симптомів GERX [81, 83].

Проведений авторами дослідження аналіз раціонів харчування пацієнтів з GERX характеризувався вищими показниками калорійності і більшою кількістю споживаних жирів порівняно з контрольною групою практично здорових дітей відповідного віку [32].

Низьке споживання харчових волокон визначено додатковим фактором, пов'язаним з GERX у дітей з НМТ й ожирінням. Порівняно з пацієнтами, які страждають на неерозійну клінічну форму GERX, у раціоні хворих на ерозійний езофагіт є вище споживання енергії, білка і загального жиру на тлі низького рівня поліненасичених жирів.

На сьогодні все частіше при GERX та інших захворюваннях застосовують низьковуглеводні або низько-FODMAP-дієти, проте доказова база їх ефективності залишається суперечливою [82, 85]. Водночас результати дослідження P. Rivière et al. (2021) підтвердили роль FODMAP-дієти у зменшенні вираженості шлунково-кишкових проявів, включаючи симптоми GERX у пацієнтів, хоча прямий зв'язок між ними досі вивчається і потребує уточнення [86].

Більшу доказову підтримку мають рекомендації щодо модифікації режиму харчування: зменшення розміру порцій їжі, контроль споживання простих цукрів, уникнення нічного харчування (прийом їжі має завершуватися щонайменше за 2–3 години до сну) [80]. Що стосується впливу різних напоїв на перебіг GERX, то в аналізі даних проспективного дослідження R.S. Mehta et al. (2020) виявлено, що споживання кави, чаю або газованої води було пов'язане з підвищенням ризиком посилення вираженості її симптомів. Водночас споживання води, соку або молока не було пов'язане з посиленням симптомів рефлюксу, а вживання води замість кави, чаю або газованих напоїв вірогідно зменшило ризик виникнення клінічних проявів GERX [87].

У багатьох публікаціях особливу увагу рекомендовано приділяти положенню тіла після прийому їжі, особливо вночі, коли очищення стравоходу утруднене через зниження частоти перистальтичних актів ковтання та зменшення слиновиділення і зниження нейтралізуючого ефекту слини [66]. Важливо пояснювати батькам хворих дітей, що підняття лише голови за допомогою високих подушок може підвищити внутрішньочеревний тиск і посилити прояви рефлюксу. Тому рекомендується підняття узголів'я ліжка під кутом 15–20°. Після прийому їжі дітям слід утримуватись від фізичної активності, різких нахилів тулуба та горизонтального положення протягом щонайменше 1,5–2 годин і пам'ятати, що гравітаційний фактор є важливим фізіологічним захисним механізмом проти виникнення нічного рефлюксу [80]. При цьому у пацієнтів з підвищеною вісцеральною гіперчутливістю на тлі дисбалансу у функціонуванні осі «кишечник — мозок» клінічні симптоми GERX можуть бути не лише інтенсивнішими, але й стійкішими до традиційної медикаментозної терапії [42].

Отже, дотримання здорового способу життя та раннє немедикаментозне втручання, що сприяє здоровим звичкам, здатне допомогти зменшити наслідки GERX у пацієнтів молодого віку, а також дітей і підлітків [1].

Напрями медикаментозного лікування

Згідно з сучасними гайдлайнами і систематичними оглядами, застосування ІПП у дітей першого року

життя можливе в разі верифікованої GERX із ураженням СО стравоходу чи за наявності ускладнень [88]. За відсутності тривожних ознак GER у немовлят розглядають як фізіологічний стан, що не потребує фармакотерапії. Таку позицію викладено у спільних рекомендаціях NASPGHAN й ESPGHAN, де наголошено, що у немовлят з типовим перебігом регургітації пріоритет мають немедикаментозні заходи [20].

Однак за наявності симптомів GERX, що не зникають при використанні немедикаментозних втручань, слід розглянути питання про медикаментозне лікування [11, 77]. Поточні міжнародні рекомендації щодо лікування GERX у дітей віком до 1 року рекомендують розглядати можливість застосування ІПП лише за відсутності ефекту від використання засобів лікування першої лінії (уникнення перегодовування, застосування загущувачів) та стратегій другої лінії, таких як виключення коров'ячого молока (через визнаний зв'язок між алергією на білок коров'ячого молока та формуванням проявів GERX) [11, 20, 77].

ІПП є препаратами, що найчастіше призначають у світі. Їх використання також схвалено і в педіатрії, зокрема для короткочасного лікування симптоматичної GERX та загоєння уражень СО стравоходу за наявності ерозійного езофагіту [89].

Отже, фармакотерапія GERX у дітей та підлітків показана при наявності клінічно значущих симптомів або морфологічно підтверджених змін СО стравоходу. ІПП залишаються препаратами першої лінії у медикаментозному лікуванні педіатричних пацієнтів із верифікованою GERX [27]. Їх ефективність була підтверджена в численних клінічних дослідженнях, які продемонстрували переваги ІПП над блокаторами H_2 -рецепторів гістаміну щодо контролю симптомів захворювання, зокрема за наявності ерозійного езофагіту та зниження частоти рецидивів як при ерозійній, так і при неерозійній клінічній формі GERX [47]. Рекомендована тривалість курсу ІПП у дитячій практиці становить від 4 до 8 тижнів залежно від клінічної відповіді пацієнта. У випадках легкої симптоматики або епізодичних проявів GERX без ендоскопічних змін СО стравоходу можливе нетривале застосування антацидів або альгінатів як засобів симптоматичного полегшення проявів захворювання [7].

Водночас, хоча ІПП залишаються першою лінією медикаментозного лікування GERX, численні публікації обговорюють питання щодо побічних ефектів, сумніви щодо безпеки їх тривалого застосування та зростання стурбованості щодо надмірного призначення цієї групи препаратів, що свідчить про важливість оцінки стану пацієнта, дотримання рекомендацій, заснованих на доказах, та подальшого дослідження ефективності і безпеки медикаментозного лікування захворювання [80, 90–92].

На думку V. Savarino et al. (2020), у фармакологічній терапії GERX немає власне інноваційних особливостей, якщо тільки інтерес до ліків не здатний посилити захисні властивості СО стравоходу та/або її захист [93]. Ці сполуки можуть бути корисними в поєднанні з ІПП у пацієнтів з НGERX з частковою відповіддю

на антисекреторні препарати. У роботі D.A. Katzka et al. (2020) зазначають, що, хоча ескалація терапії ІПП може бути доцільною для лікування проявів езофагіту високого ступеня активності, її застосування до інших фенотипів GERX, де може домінувати модулюючий вплив тривоги, посиленої моторики, вісцеральної гіперчутливості та нестравохідних факторів, є досить сумнівним [94]. Отже, з огляду на те, що GERX — це хронічне рецидивуюче захворювання, її лікування потребує індивідуального підходу до кожного конкретного випадку з ретельним аналізом провідних патогенетичних чинників.

Додатково також доцільно акцентувати увагу на тому, що, хоча патофізіологічна роль порушень моторики стравоходу у прогресуванні езофагіту є доведеною, застосування прокінетичних засобів у дітей обмежене через недостатню доказову базу щодо їх ефективності та безпеки. Сучасні дані не демонструють переконливих доказів на користь застосування прокінетиків при GERX у педіатричних пацієнтів [49].

Особливу увагу при веденні пацієнтів дитячого та підліткового віку слід приділяти хворим з супутніми психоемоційними розладами, що мають тісний зв'язок із якістю життя та перебігом GERX [95, 96]. У низці випадків тривожні та депресивні розлади залишаються нерозпізнаними у контексті ведення таких пацієнтів, оскільки увага лікаря здебільшого зосереджена на гастроінтестинальних проявах захворювання [66]. Як наслідок, психоемоційна коморбідність не отримує належної терапевтичної корекції, що може сприяти зниженню ефективності стандартного лікування та тяжчому перебігу захворювання. З огляду на можливий вплив тривожних станів на суб'єктивне сприйняття тяжкості клінічних проявів GERX, а також на вегетативну регуляцію функції ТТ обґрунтованим є забезпечення мультидисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів [67]. Залучення до діагностично-лікувального процесу фахівців з психотерапії або дитячої психіатрії дозволить своєчасно ідентифікувати та усунути тривожні компоненти, що потенційно можуть модифікувати перебіг GERX [66].

Хірургічне втручання при GERX

Фундоплікація розглядається як метод вибору лише у випадках тяжкого, резистентного до медикаментозної терапії рефлюксу або за наявності ускладнень (стриктур стравоходу, рефрактерних виразок, рецидивуючої кровотечі). Слід зазначити, що і хірургічне втручання з часом еволюціонувало і тепер переважно виконується лапароскопічними методами з впровадженням інноваційних методик [12, 80].

Хоча більшість дітей із неускладненим перебігом GERX добре реагує на модифікацію способу життя і медикаментозну терапію, зокрема ІПП, у частини пацієнтів симптоми зберігаються або рецидивують після відміни лікування. Така клінічна динаміка потребує ретельного моніторингу, повторного оцінювання факторів ризику та проведення додаткових діагностичних процедур [27].

Таким чином, стратегія ведення ГЕРХ у дітей та підлітків повинна базуватись на поетапному й водночас гнучкому алгоритмі, що враховує індивідуальні клінічні особливості перебігу захворювання, вік дитини, наявні супутні захворювання та потенційні ризики.

Висновки

1. ГЕРХ у умовах сьогодення визнана медико-психосоціальною проблемою у всьому світі та є мультифакторним захворюванням, у розвитку якого поєднуються порушення антирефлюксних механізмів, вплив нутритивних, психоемоційних та метаболічних чинників.

2. У модифікації перебігу ГЕРХ та формуванні її ускладнень у дітей і особливо у підлітків ключову роль відіграють ожиріння, недостатня фізична активність, особливості харчування і психологічного статусу та стресові навантаження.

3. Сучасна діагностика ГЕРХ ґрунтується на комплексній оцінці анамнезу, клінічних проявів і результатів інструментальних досліджень, при цьому інвазивні методи мають застосовуватися з урахуванням вікових та клінічних обмежень.

4. Фундаментальними засадами ведення пацієнтів з ГЕРХ є немедикаментозні стратегії, зокрема модифікація способу життя та індивідуалізована корекція харчування.

5. Фармакотерапія захворювання повинна призначатися за наявності чітких показань та відповідати принципам персоналізованої медицини, що заснована на доказах, з урахуванням метаболічних та психоемоційних особливостей дитячого і підліткового віку, стану мікробіому ТТ для підвищення ефективності терапії, запобігання хронізації процесу та розвитку ускладнень, а також поліпшення якості життя пацієнтів.

6. Підвищення настороженості серед лікарів щодо ГЕРХ у дітей різних вікових груп, своєчасне виявлення факторів ризику та розробка індивідуалізованих стратегій їх ведення з урахуванням віку, коморбідних станів і психоемоційного статусу пацієнта залишаються ключовими завданнями сучасної педіатричної практики.

Подальші дослідження повинні бути спрямованими на уточнення ролі порушень мікробіому, метаболічних і психоемоційних факторів у формуванні та прогресуванні ГЕРХ, що сприятиме удосконаленню діагностичних алгоритмів та оптимізації лікувальних стратегій, дозволить зменшити ризики формування ускладнень та поліпшить довгострокові результати.

Список літератури

1. Thejavath AS, Rajender A, Shriram C. Assessment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Symptoms and Associated Lifestyle Factors Among Young Adults: A Community-Based Cross-Sectional Study. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. 2024;14(4):1153-1156. doi: 10.5083/ejcm/2024.
2. Beketova HV, Moshchych OO, Pogorielova KH, Kobylinska LI. Retrospective analysis of the frequency and characteristics of gastroesophageal reflux disease in children for 20 years. *Child's health*. 2025;20(2):107-116. doi: 10.22141/2224-0551.20.2.2025.1800.

3. Azer SA, Goosenberg E. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) [Updated 2025 Jul 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554462/>.
4. Marabotto E, Savarino V, Ghisa M, et al. Advancements in the use of 24-hour impedance-pH monitoring for GERD diagnosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;65:102264. doi: 10.1016/j.coph.2022.102264.
5. Zhang D, Stein R, Lu Y, et al. Pediatric Gastrointestinal Outcomes During the Post-Acute Phase of COVID-19: Findings from RECOVER Initiative from 29 Hospitals in the US. *medRxiv [Preprint]*. 2024 Jul 9:2024.05.21.24307699. doi: 10.1101/2024.05.21.24307699. PMID: 38826331; PMCID: PMC11142297.
6. Zheng Z, Shang Y, Wang N, et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *International Journal of Biological Sciences*. 2021;17(15):4154-4164. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65066>.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.06.2023 р. № 1179 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у дітей».
8. Sandipan S, Sudipta M. Pediatric Obesity and Non-Hepatobiliary Gastrointestinal Disorders: A Comprehensive Review. *Gastroint Hepatol Dig Dis*. 2024;7(4):1-8.
9. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jun;68(6):811-817. doi: 10.1097/MPG.0000000000002280. PMID: 31124988.
10. Kesavelu D, Franklyn N, Venkatraghavan C, Narayan D, Ravindra PK, Wasim A. Prevalence and Severity of Gastroesophageal Reflux Disease in Indian Children Presenting with Symptoms of Acid Reflux: A Real-world Evidence Study. *Turk Arch Pediatr*. 2025 Jan 27;60(3):341-343. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2025.24140. PMID: 39873348; PMCID: PMC12093388.
11. Sintusek P, Mutalib M, Thapar N. Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World J Gastrointest Endosc*. 2023 Mar 16;15(3):84-102. doi: 10.4253/wjge.v15.i3.84. PMID: 37034973; PMCID: PMC10080553.
12. Puri NB, Sanchez R. Gastroesophageal Reflux in Children. *Curr Treat Options Peds*. 2025;(11):10. <https://doi.org/10.1007/s40746-024-00321-5>.
13. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context*. 2019 Jun 17;8:212591. doi: 10.7573/dic.212591. PMID: 31258618; PMCID: PMC6586172.
14. Eman FB, Sudarshan J. The enigma of gastroesophageal reflux disease among convalescing infants in the NICU: It is time to rethink. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2020;7(1):28-32. ISSN 2352-6467. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.03.001>.
15. Britt Frisk Pados, Emma S. Davitt Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Nonpharmacologic Strategies for Symptom Management. *Nursing for Women's Health*. 2020;24(2):101-114. ISSN 1751-4851. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2020.01.005>.
16. Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep*. 2020;10:15792. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>.
17. Vanessa ZY McLoughlin, Noor HA Suaini, Kewin Siah, et al. Prevalence, risk factors and parental perceptions of gastroesophageal reflux disease in Asian infants in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2022;51:263-71. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2021411>.
18. Francis D, Chawla A, LaComb JF, et al. Gastroesophageal reflux and PPI exposure alter gut microbiota in very young infants. *Front Pediatr*. 2023 Oct 31;11:1254329. doi: 10.3389/fped.2023.1254329.

19. Vandenplas Y, Orsi M, Benninga M, Gatcheco F, Rosen R, Thomson M. Infant gastroesophageal reflux disease management consensus. *Acta Paediatr.* 2024;113:403-410. <https://doi.org/10.1111/apa.17074>.
20. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Mar;66(3):516-554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889. PMID: 29470322; PMCID: PMC5958910.
21. Soderborg TK, Carpenter CM, Janssen RC, Weir TL, Robertson CE, Ir D, et al. Gestational diabetes is uniquely associated with altered early seeding of the infant gut microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:603021. doi: 10.3389/fendo.2020.603021.
22. Princival L, Rebelo F, Williams BL, Coimbra AC, Crovesy L, Ferreira AL, et al. Association between the mode of delivery and infant gut Microbiota composition up to 6 months of age: a systematic literature review considering the role of breastfeeding. *Nutr Rev.* 2021;80:113-27. doi: 10.1093/nutrit/nuab008.
23. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, Al Mamun A, Rasali D, Rose C, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med.* 2020;8:1094-105. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30052-7.
24. Dahlen HG, Foster JP, Psaila K, et al. Gastro-oesophageal reflux: a mixed methods study of infants admitted to hospital in the first 12 months following birth in NSW (2000-2011). *BMC Pediatr.* 2018 Feb 12;18(1):30. doi: 10.1186/s12887-018-0999-9. PMID: 29429411; PMCID: PMC5808415.
25. Curien-Chotard M, Jantchou P. Natural history of gastroesophageal reflux in infancy: new data from a prospective cohort. *BMC Pediatr.* 2020 Apr 7;20(1):152. doi: 10.1186/s12887-020-02047-3. PMID: 32264869; PMCID: PMC7137340.
26. Visnes ES, Hallan A, Bomme M, et al. Prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux symptoms among adolescents, the HUNT study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2024;59(7):816-820. <https://doi.org/10.1080/00365521.2024.2349646>.
27. Fernández-González SM, Moreno-Álvarez A, Solar-Boga A. Proton Pump Inhibitors in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Children (Basel).* 2024 Mar 1;11(3):296. doi: 10.3390/children11030296. PMID: 38539331; PMCID: PMC10969042.
28. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:5814. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>.
29. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterol.* 2024 Feb 5;24(1):64. doi: 10.1186/s12876-024-03143-9. PMID: 38317085; PMCID: PMC10840240.
30. Chuting Yu, Tinglu Wang, Ye Gao, et al. Association between physical activity and risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science.* 2024;13(5):687-698, ISSN 2095-2546. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2024.03.007>.
31. Abu El Haija M, Agostoni C. Children With Gastroesophageal Reflux Disease Consume More Calories and Fat Than Controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jun;70(6):761-762. doi: 10.1097/MPG.0000000000002656. PMID: 32443028.
32. Borodina G, Morozov S. Children With Gastroesophageal Reflux Disease Consume More Calories and Fat Compared to Controls of Same Weight and Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jun;70(6):808-814. doi: 10.1097/MPG.0000000000002652. PMID: 32443037.
33. Xie M, Deng L, Fass R, Song G. Obesity is associated with higher prevalence of gastroesophageal reflux disease and reflux related complications: A global healthcare database study. *Neurogastroenterol Motil.* 2024 Apr;36(4):e14750. doi: 10.1111/nmo.14750. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38297487.
34. Andrásdi Z, Müller KE, Gaál Z, Nemes É, Felszeghy E. Health related quality of life is associated with gastroesophageal reflux symptoms in overweight children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2024;37(1):27-32. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0315>.
35. Zhang M, Hou ZK, Huang ZB, Chen XL, Liu FB. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021 Apr 15;17:305-323. doi: 10.2147/TCRM.S296680. PMID: 33883899; PMCID: PMC8055252.
36. He Y, Duan ZJ, Wang CF, Wei YS, Cai MX. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Increases the Risk of Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:199-207. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S339428>.
37. Didenko V, Yagmur V, Melanich S, Demeshkina L, Simonova O. Lifestyle modification in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease and non-alcoholic fatty liver disease. A clinical case. *Gastroenterologia.* 2023;56(4):252-257. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.4.2022.517>.
38. Wang Z, Zhou H, Zhang S, Wang F, Huang H. The causal relationship between COVID-19 and seventeen common digestive diseases: a two-sample, multivariable Mendelian randomization study. *Hum Genomics.* 2023 Sep 26;17(1):87. doi: 10.1186/s40246-023-00536-x. PMID: 37752570; PMCID: PMC10523605.
39. Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA clinical practice update on functional heartburn: Expert review. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2286-2293. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.034>.
40. He M, Wang Q, Yao D, Li J, Bai G. Association Between Psychosocial Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(2):212-221. <https://doi.org/10.5056/jnm21044>.
41. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Chan WW, Talley NJ. Association Between Anxiety/Depression and Gastroesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2023 Dec 1;118(12):2133-2143. doi: 10.14309/ajg.0000000000002411. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37463429.
42. Galler A, Thönnies A, Joas J, et al. Clinical characteristics and outcomes of children, adolescents and young adults with overweight or obesity and mental health disorders. *Int J Obes.* 2024;48:423-432. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01449-4>.
43. Shaqran TM, Ismaeel MM, Alnuaman A, et al. Epidemiology, Causes, and Management of Gastro-esophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(10):e47420. doi: 10.7759/cureus.47420.
44. Shahnaz F, Wicaksono YS, Rahman HA. Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Literature Review. *Archives of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.* 2023;2(2):46-60. doi: 10.58427/apghn.2.2.2023.46-60.
45. Rosen RD, Winters R. Physiology, Lower Esophageal Sphincter. [Updated 2023 Mar 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557452/>.
46. Raza D, Mohiuddin F, Khan MH, Fawad M, Raza SM. Childhood gastroesophageal reflux disease: A comprehensive review of

- disease, diagnosis, and therapeutic management. *World J Clin Pediatr.* 2025;14(2):101175 PMID: 40491743. doi: 10.5409/wjcp.v14.i2.101175.
47. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease (Archived). 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 28722967.
 48. Türker SN, Barış Z, Şeker NS, Aydemir Y. Histopathological differences in pediatric duodenogastric reflux: a comparative study. *Eur J Pediatr.* 2025 May 14;184(6):343. doi: 10.1007/s00431-025-06163-z. PMID: 40369331; PMCID: PMC12078397.
 49. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann NY Acad Sci.* 2021 Feb;1486(1):3-14. doi: 10.1111/nyas.14501. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33015827; PMCID: PMC9792178.
 50. Yang W, Huang Y, He L, et al. Utilizing Esophageal Motility Tests in Diagnosing and Evaluating Gastroesophageal Reflux Disease. *Diagnostics.* 2024;14(14):1467. <https://doi.org/10.3390/diagnostics1414146>.
 51. Rosen R. Novel Advances in the Evaluation and Treatment of Children With Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Front Pediatr.* 2022 Apr 1;(10):849105. doi: 10.3389/fped.2022.849105. PMID: 35433543; PMCID: PMC9010502.
 52. Ustaoglu A, Woodland P. Sensory Phenotype of the Oesophageal Mucosa in Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(3):2502. <https://doi.org/10.3390/ijms24032502>.
 53. Hockley JRF, Barker KH, Taylor TS, et al. Acid and Inflammatory Sensitisation of Naked Mole-Rat Colonic Afferent Nerves. *Mol. Pain.* 2020;16:1744806920903150. doi: 10.1177/1744806920903150.
 54. Corovic I, Maksic M, Radojevic D, Vucelj S, et al. Esophageal Motility Disorders and Dysphagia: Understanding Causes and Consequences. *IntechOpen.* 2024. doi: 10.5772/intechopen.1006838.
 55. Ghamar-Shoostari A, Rahimian Z, Poustchi H, et al. Polypharmacy and pattern of medication use among patients with gastroesophageal reflux disease: results from Pars Cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):439. doi: 10.1186/s12876-023-03086-7.
 56. Dincer BT, Urganci N, Gulec SG. Drug-induced Esophagitis as Rare Cause of Dysphagia in Adolescent Patients: Four Case Reports. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2025 Feb 7;59(2):255-257. doi: 10.14744/SEMB.2024.59196. PMID: 40756294; PMCID: PMC12314455.
 57. Hu S-W, Chen A-C, Wu S-F. Drug-Induced Esophageal Ulcer in Adolescent Population: Experience at a Single Medical Center in Central Taiwan. *Medicina.* 2021;57(12):1286. <https://doi.org/10.3390/medicina57121286>.
 58. Shutova NA, Kuzmina IYu. Role of adipose tissue and adipokines in chronic inflammation development on metabolic syndrome background. *International Medical Journal.* 2021;1:83-87. doi: 10.37436/2308-5274-2021-15.
 59. Luo Y, Luo D, Li M, Tang B. Insulin Resistance in Pediatric Obesity: From Mechanisms to Treatment Strategies. *Pediatr Diabetes.* 2024 Jun 28;2024:2298306. doi: 10.1155/2024/2298306. PMID: 40302954; PMCID: PMC12016791.
 60. Wang K, Wang S, Chen Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and risk of gastroesophageal reflux disease: a genetic correlation and bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2024 Feb 21;15:1327503. doi: 10.3389/fimmu.2024.1327503. PMID: 38449873; PMCID: PMC10914956.
 61. Ciężki S, Odyjewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Not Only Metabolic Complications of Childhood Obesity. *Nutrients.* 2024 Feb 15;16(4):539. doi: 10.3390/nu16040539. PMID: 38398863; PMCID: PMC10892374.
 62. Lu R, Zhou H, Yuan J, Ding Z. Microbiota-gut-brain axis and anxiety or depression: A perspective from bibliometric and visual analysis. *Medicine (Baltimore).* 2025 Jul 4;104(27):e43221. doi: 10.1097/MD.00000000000043221. PMID: 40629564; PMCID: PMC12237383.
 63. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R. Breaking the cycle: Psychological and social dimensions of pediatric functional gastrointestinal disorders. *World J Clin Pediatr.* 2025;14(2):103323. doi: 10.5409/wjcp.v14.i2.103323. PMID: 40491742.
 64. Kumar A, Vallabhaneni P. Anxiety disorders presenting as gastrointestinal symptoms in children — a scoping review. *Clin Exp Pediatr.* 2025 May;68(5):344-351. doi: 10.3345/cep.2024.01732. Epub 2025 Jan 13. PMID: 39810509; PMCID: PMC12062388.
 65. Özenoğlu A, Anul N, Özcelikçi B. The relationship of gastroesophageal reflux with nutritional habits and mental disorders. *Human Nutrition & Metabolism.* 2023;33:200203. ISSN 2666-1497. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2023.200203>.
 66. Li Q, Duan H, Wang Q, et al. Analyzing the correlation between gastroesophageal reflux disease and anxiety and depression based on ordered logistic regression. *Sci Rep.* 2024;14:6594. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57101-2>.
 67. Colombo JM, Deacy AD, Schurman JV, Friesen CA. Heartburn in children and adolescents in the presence of functional dyspepsia and/or irritable bowel syndrome correlates with the presence of sleep disturbances, anxiety, and depression. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 2;100(13):e25426. doi: 10.1097/MD.00000000000025426. PMID: 33787652; PMCID: PMC8021315.
 68. Бекетова Г., Мошч О., Малиновська Д., Бекетова Н., Мошч О. Особистісна та ситуативна тривожність, вегетативний статус та функціональні можливості підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Східноукраїнський медичний журнал.* 2025;13(2):513-525. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(2\):513-525](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2):513-525).
 69. Bingham SM, Muniyappa P. Pediatric gastroesophageal reflux disease in primary care: evaluation and care update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(5):100784. doi: 10.1016/j.cpped.2020.100784.
 70. Jaime Belkind-Gerson Gastroesophageal reflux in young children Revised/verified Sep 2023. Modified Jan 2025. <https://www.msmanuals.com/uk/professional/pediatrics/gastrointestinal-disorders-in-neonates-and-infants/gastroesophageal-reflux-in-infants>.
 71. Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020 Aug 7;9(8):2559. doi: 10.3390/jcm9082559. PMID: 32784573; PMCID: PMC7465150.
 72. Sofokleous V, Papadopoulou AM, Giotakis E, Delides A, Kyrodimos E, et al. Pediatric Laryngopharyngeal Reflux in the Last Decade: What Is New and Where to Next? *J Clin Med.* 2023 Feb 10;12(4):1436. doi: 10.3390/jcm12041436. PMID: 36835970; PMCID: PMC9962831.
 73. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 2024;(73):361-371. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330616.
 74. Wu H, Li J, Li F, Lun W. Causal association of gastroesophageal reflux disease on irritable bowel syndrome: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Genet.* 2024 Mar 27;15:1328327. doi: 10.3389/fgene.2024.1328327. PMID: 38601073; PMCID: PMC11004226.
 75. Bai P, Bano S, Kumar S, et al. Gastroesophageal Reflux Disease in the Young Population and Its Correlation With Anxiety and Depression. *Cureus.* 2021 May 28;13(5):e15289. doi: 10.7759/cureus.15289. PMID: 34194886; PMCID: PMC8236209.

76. Ahmed HAA, Yousef A, El-Kurdy R, Murad MA, Abdelwahab SM, Shiba HAA. Psychological factors, lifestyle habits, and their association with gastroesophageal reflux disease among Egyptian university students: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Nov 22;103(47):e40477. doi: 10.1097/MD.00000000000040477. PMID: 39809207; PMCID: PMC11596765.
77. Jacobson JC, Pandya SR. A narrative review of gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul 25;6:34. doi: 10.21037/tgh-20-245. PMID: 34423155; PMCID: PMC8343508.
78. Calabrese F, Poletti V, Auriemma F, et al. New Perspectives in Endoscopic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 14;13(12):2057. doi: 10.3390/diagnostics13122057. PMID: 37370952; PMCID: PMC10297682.
79. Butt I, Kasmin F. Esophageal pH Monitoring. 2023 Feb 6. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 31971729.
80. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007; PMCID: PMC8754510.
81. Ahuja A, Pelton M, Raval S, Kesavarapu K. Role of Nutrition in Gastroesophageal Reflux, Irritable Bowel Syndrome, Celiac Disease, and Inflammatory Bowel Disease. *Gastro Hep Advances*. 2023;2(6):860-872, ISSN 2772-5723. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.06.010>.
82. Lakananurak N, Pitisuttithum P, Susantitaphong P, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. The Efficacy of Dietary Interventions in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*. 2024 Feb 5;16(3):464. doi: 10.3390/nu16030464. PMID: 38337748; PMCID: PMC1085732.
83. Tack J, Tornblom H, Tan V, Carbone F. Evidence-Based and Emerging Dietary Approaches to Upper Disorders of Gut-Brain Interaction. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jun 1;117(6):965-972. doi: 10.14309/ajg.0000000000001780. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35417429; PMCID: PMC9169754.
84. Tosetti C, Savarino E, Benedetto E, De Bastiani R; Study Group for the Evaluation of GERD Triggering Foods. Elimination of Dietary Triggers Is Successful in Treating Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci*. 2021 May;66(5):1565-1571. doi: 10.1007/s10620-020-06414-z. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32578044.
85. Plaidum S, Patcharatrakul T, Promjampa W, Gonlachanvit S. The Effect of Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAP) Meals on Transient Lower Esophageal Relaxations (TLESR) in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Patients with Overlapping Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutrients*. 2022 Apr 22;14(9):1755. doi: 10.3390/nu14091755. PMID: 35565722; PMCID: PMC9101233.
86. Rivière P, Vauquelin B, Rolland E, et al. Low FODMAPs diet or usual dietary advice for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: An open-labeled randomized trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Sep;33(9):e14181. doi: 10.1111/nmo.14181. Epub 2021 May 29. PMID: 34051134.
87. Mehta RS, Song M, Staller K, Chan AT. Association Between Beverage Intake and Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;18(10):2226-2233.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.040. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786327.
88. Ketil Størdal, Carolyn E. Beck Reducing the use of proton pump inhibitors in infants with gastroesophageal reflux symptoms Canadian Family Physician March 2025;71(3):170-172. doi: <https://doi.org/10.46747/cfp.7103170>.
89. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, Romano C. A Narrative Review on Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Children. *Front. Pharmacol*. 2022;13:839972. doi: 10.3389/fphar.2022.839972.
90. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021 Jan 18;13(1):e12759. doi: 10.7759/cureus.12759. PMID: 33614352; PMCID: PMC7887997.
91. Tatsuguchi A, Hoshino S, Kawami N, et al. Influence of hypergastrinemia secondary to long-term proton pump inhibitor treatment on ECL cell tumorigenesis in human gastric mucosa. *Pathol Res Pract*. 2020 Oct;216(10):153113. doi: 10.1016/j.prp.2020.153113. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32853950.
92. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. *JAMA Pediatr*. 2020 Jun 1;174(6):543-551. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0007. PMID: 32176276; PMCID: PMC7076540.
93. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Apr;13(4):437-449. doi: 10.1080/17512433.2020.1752664. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32253948.
94. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ*. 2020 Nov 23;371:m3786. doi: 10.1136/bmj.m3786. PMID: 33229333.
95. Khader Y, Abu Khudair S, Tanaka E, et al. Psychosocial, emotional and behavioral problems, quality of life, and mental health care seeking behaviors among children and adolescents in Jordan: a national school-based survey. *Front. Public Health*. 2024;12(12):1409158. doi: 10.3389/fpubh.2024.1409158.
96. Kovács KE, Boris P, Nagy BE. Psychological Well-Being and Life Satisfaction in Children and Adolescents with Chronic Illness: The Role of Depression, Nonproductive Thoughts, and Problematic Internet Use. *Children*. 2025;12(5):657. <https://doi.org/10.3390/children12050657>.

Отримано/Received 19.07.2025

Рецензовано/Revised 31.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.09.2025

Information about authors

Halyna Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Iryna Horiacheva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: rutenia@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6666-5775>

Oksana Soldatova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: osoldatova097@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9283-5691>

Olena Sharihadze, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Director of the Institute of Postgraduate Education, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: derma-nmapo@ukr.net, ipo@nuozu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

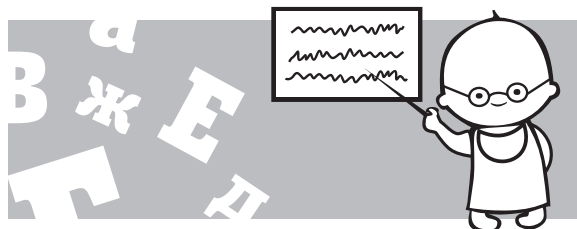
*H.V. Beketova, I.P. Horiacheva, O.V. Soldatova, O.V. Sharikadze
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: multifactorial model of pathogenesis, clinical features, risk factors, and modern management strategies

Abstract. Background. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents is a relevant issue in modern pediatric gastroenterology, characterized by increasing prevalence, variability of clinical manifestations, and diagnostic challenges due to age-specific features of patients. The purpose was to summarize current data on the prevalence and characteristics of the clinical course in children and adolescents, influence of risk factors and the main pathophysiological mechanisms on its formation, approaches to diagnosis and treatment. **Materials and methods.** The literature review was based on the analysis of the results of published open access scientific studies using the information search systems PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar and ResearchGate on gastroesophageal reflux disease, risk factors and pathogenetic mechanisms of its formation, treatment approaches. We mainly considered studies published within the last five years. A total of 96 articles were included for analysis. **Results.** Gastroesophageal reflux disease has a multifactorial nature and is associated with obesity, dietary habits, psycho-emotional disorders, and alterations in the gastrointestinal microbiome. Special

attention is paid to the specificity of the clinical manifestations of the disease, its esophageal and extraesophageal symptoms and the modern diagnostic algorithm, which involves comprehensive evaluation of medical history, analysis of clinical features and results of using instrumental research methods. Current non-drug and pharmacological interventions to the therapy of the disease are considered; the importance of an interdisciplinary approach taking into account the psychological and metabolic status of a patient to prevent the development of complications and increase the effectiveness of therapy is emphasized. **Conclusions.** Further research should be directed at clarifying the role of microbiome disturbances, metabolic, and psycho-emotional factors in the development and progression of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents, with the aim of optimizing treatment strategies, minimizing complications, and enhancing quality of life.

Keywords: children; adolescents; nutrition; healthy lifestyle; gastroesophageal reflux disease; obesity; anxiety; pathogenesis; diagnostics; treatment; review



Кабанцева А.В., Панченко О.А., Цапро Н.П., Сердюк І.А.

ДНП «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України», м. Київ, Україна

Комплексна травма війни в підлітка: діагностика та відновлення (клінічний випадок)

Резюме. Актуальність. Стан здоров'я дитячого населення є важливим показником благополуччя суспільства і держави. Воєнні дії виступають потужним деструктивним фактором, створюють надзвичайно стресові умови, що суттєво шкодять фізичному та психічному здоров'ю дітей. Дитячий організм не має достатньо фізіологічних і психологічних ресурсів для опору тривалому стресу, а це призводить до значних психосоматичних порушень. Розуміння глибини цих порушень в організмі дітей і підлітків унаслідок перенесеного стресу надасть можливість прогнозувати наслідки пережитої трагедії як для конкретної дитини, так і для наступних поколінь. **Мета:** на прикладі клінічного випадку подати її проаналізувати фізичні, а також психічні складові травми війни і на основі цього визначити основні підходи до медико-психологічної реабілітації. **Матеріали та методи.** Пацієнт А., 14 років, під час обстрілу отримав мінно-вибухову травму правої сідничної ділянки, а також став свідком загибелі батька і бабусі. Оптимальне відновлення фізичного, соматичного і психічного здоров'я підлітка здійснено за алгоритмом надання комплексної медико-психологічної клінічної реабілітації, що включала медичний, фізичний, психологічний, соціальний блоки. **Результати.** Травма війни в поданому клінічному випадку характеризується тяжким перебігом, оскільки поєднує мінно-вибухову травму з гострим комбінованим фізичним і психологічним стресом, а також супроводжується горюванням після загибелі рідних, що відбувається на фоні тривалого впливу інших зовнішніх деструктивних факторів. У результаті проведеного курсу комплексної медико-психологічної клінічної реабілітації в підлітка спостерігалася позитивна динаміка щодо поліпшення психоемоційного (певне зниження психоемоційного напруження — з 8 до 5 балів, поліпшення усвідомлення, посилення контролю над власним тілом і думками) і соматичного стану (підвищення рівня активності, нормалізація показників глюкози, калію, артеріального тиску і частоти серцевих скорочень). **Висновки.** Отже, травма війни потребує інтегрованого підходу до діагностики, лікування і реабілітації, що охоплює фізичні, медичні, психологічні, соціальні аспекти здоров'я пацієнта. Ефективна комплексна медико-психологічна клінічна реабілітація є важливою умовою відновлення здоров'я дітей, які зазнали тяжких стресових впливів війни. Проведення реабілітаційних заходів потребує сімейно-орієнтованого підходу з наданням необхідного обсягу реабілітаційної допомоги всім членам родини, яка втратила рідних.

Ключові слова: війна; діти; поранення; втрата рідних; стрес; клінічна психологія; медико-психологічна клінічна реабілітація

Вступ

Стан здоров'я дитячого населення є важливим показником благополуччя суспільства і держави. Воєнні події є потужним деструктивним фактором впливу на психічне здоров'я [1]. Воєнні дії створюють надзвичайну ситуацію та позбавляють можливості задоволення

багатьох потреб дітей, навіть базові потреби не завжди можуть бути задоволені. Відповідно до модернізованої піраміди людських потреб А. Маслоу (1954), поданої проф. О. Панченком (2017), до таких потреб, зокрема, належать: доступ до їжі, води, тепла і безпека [2]. Часто батьки разом з дітьми залишаються на територіях, де

ведуться бойові дії, через невідомість, страх залишитися без житла, їжі; неможливість прийняття рішень через організаційну неврегульованість з боку державних інституцій у цих питаннях [3]. Діти всієї України вже понад три роки зазнають впливу воєнних подій, а дитяче населення Сходу України зіштовхується з цими проблемами майже 11 років, і це не одноразова дія сильних стресорів, а постійне багаторічне перебування під їх впливом.

Згідно з патогенезом стресу, дія будь-якого дуже сильного стресора чи групи стресорів через викид кортикотропін-рилізінг-гормону через гіпоталамус, гіпофіз викликає запуск двох гормональних осей в організмі: адреналін-норадреналінової та кортизолової [4, 5]. Будь-які зміни гормонального фону відповідають змінам в органах і системах і супроводжуються змінами поведінки, настрою, емоцій, когнітивними порушеннями. Не має значення характер стресора, головне — тривалість дії. У ситуаціях безпосереднього перебування під обстрілами, вибухами, отримання поранень або втрати близьких дитина отримує травматичний досвід, що супроводжується болем, почуттям втрати, розвитком гострого стресового розладу (ГСР), що із часом переходить в інші психічні, соматичні й психосоматичні розлади. За таких умов дитина часто не здатна впоратися з пережитим навіть за підтримки родини, оскільки психофізіологічні ресурси її організму обмежені [6–8].

За результатами досліджень [9–11], довготривалий стрес змінює роботу імунної системи, сприяє виникненню посттравматичного стресового розладу (ПТСР), нейроендокринних порушень. Знижений рівень кортизолу, за результатами дослідження R. Yehuda зі співавт., як і підвищений рівень кортизолу, за S. Engel зі співавт. [12, 13], вважають прогностичним біомаркером підвищеного ризику ПТСР. Зв'язок між ПТСР і кортизолом відображає складні механізми стресу й адаптацію організму до стресових ситуацій. Ці зміни можуть проявлятися вже на етапі гострого стресового розладу, який часто передує ПТСР. ГСР включає тяжкі гострі посттравматичні стресові реакції, розвивається протягом перших днів або тижнів після травмувальної події та супроводжується інтенсивними тривожними реакціями, дисоціативними симптомами, порушенням сну, гіперзбудженням [14, 15]. Саме в цей період відбувається найактивніше залучення гормональних механізмів адаптації, і рівень кортизолу є важливим показником стресової реакції організму. Якщо симптоми ГСР не регресують самостійно, тривають понад місяць і при цьому не надається спеціалізована медико-психологічна допомога, це суттєво підвищує ризик формування ПТСР.

Тому ситуація загрози життю збільшує попит на спеціалізовану медико-психологічну допомогу. Доступ до спеціалізованих послуг, а саме кваліфікована медична, психологічна допомога, є однією зі складових піраміди інтервенцій з психічного здоров'я та психосоціальної підтримки в умовах надзвичайної ситуації [16].

Розуміння глибини порушень в організмі дітей і підлітків унаслідок перенесеного стресу надасть можливість прогнозувати, які наслідки матиме пережита трагедія для самої дитини та наступних поколінь.

Мета роботи: на прикладі клінічного випадку подати й проаналізувати фізичні, а також психічні складові травми війни і на основі цього визначити основні підходи до медико-психологічної реабілітації.

Матеріали та методи

Для оцінки ефективності лікування пацієнта застосовувалися такі методи й методики дослідження: клінічні, лабораторні (клінічний, біохімічний, імунологічний аналіз крові, вміст глюкози в капілярній крові, аналіз крові на кальцій, калій); функціональні (електрокардіограма, реоенцефалографія). Методологічною основою психологічних досліджень слугували методи спостереження, бесіди, анкетування й тестування. Зокрема, використовувалися «Анкета інтеграції дитини шкільного віку» [17], «Дитячий опитувальник неврозів» (ДОН) [18], «Дитяча шкала впливу подій» (CRIES-8) [19], тест для виявлення емоційного стану дітей М. Люшера [20].

Дослідження, лікування та реабілітація проводилися згідно з письмовою згодою матері із суворим дотриманням принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людей» і Загальній декларації про біоетику та права людини ЮНЕСКО та були ухвалені комісією з питань біоетики ДНП «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України» (протокол № 1 від 13.03.2025).

Результати

Анамнез хвороби. У червні 2024 року під час російської атаки внаслідок вибуху касетної бомби в селищі Довга балка Краматорського району Донецької області підліток А., 14 років, отримав мінно-вибухову травму правої сідничної ділянки, після чого був доставлений до відділення екстреної медичної допомоги багатопрофільної лікарні інтенсивного лікування. Хворого оглянули чергові лікарі, зокрема травматологи та хірурги. Під час огляду підліток проявляв ознаки гострої реакції на стрес: кричав, плакав, метушився, не підпускав до себе лікарів, боявся відпустити руку матері, на прохання медичного персоналу і самої матері реагував частково.

Після проведеного рентгенологічного дослідження, що показало наявність осколка в місці ушкодження, підлітка госпіталізували до травматологічного відділення. Лікування в стаціонарі тривало з 20.06.2024 по 02.07.2024.

З медичної документації відомо, що при огляді місця травми виявлена рана розміром 2 на 3 см. Краї рани нерівні, присутня кровотеча. Хворому проведена первинна хірургічна обробка рани й накладена асептична пов'язка (за даними виписки з медичної карти стаціонарного хворого). Цього ж дня пацієнт був прооперований, але через глибину знаходження осколка не був видалений. У день виписки з травматологічного відділення 02.07.2024 мати разом із сином звернулися до ДНП «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України» (далі — центр) для амбулаторної комплексної медико-психологічної клінічної реабілітації.

Особливістю випадку є *anamnesis morbi*: юнак постраждав від вибуху касетної бомби на подвір'ї приватного будинку і став безпосереднім свідком загибелі

батька та бабусі, яка закрила його собою (це було друге влучення боєприпасу на подвір'я, у цей час розбирали завали садиби). Окрім втрати рідних, юнак переніс і інші втрати: напередодні, 19.06.2024, при обстрілі села загинув син хрещеної матері, а після цього (через 4 дні) загинув хрещений батько.

Тому, з огляду на особливості даного клінічного випадку, оптимальним для відновлення фізичного, соматичного і психічного здоров'я пацієнта було визнано надання необхідної допомоги за алгоритмом комплексної медико-психологічної клінічної реабілітації, що складається з трьох етапів і містить 7 кроків реабілітаційного процесу (авт. розробка А.В. Кабанцевої). У рамках даного алгоритму проведено таку роботу.

Перший етап — об'єктивізація стану. Проведено консультації лікаря з фізичної та реабілітаційної медицини, лікаря-педіатра, кардіореєвматолога, клінічного психолога, лікаря-психіатра дитячого. Виконано заплановані дослідження, здійснено об'єктивізацію стану пацієнта з визначенням основного та супутніх діагнозів.

На другому етапі, основному, мультидисциплінарною реабілітаційною командою індивідуалізовано програму комплексної медико-психологічної клінічної реабілітації лікаря психіатра-психотерапевта О.А. Панченка відповідно до конкретного клінічного випадку (далі — програма реабілітації). До реабілітаційної бригади увійшли: лікар з фізичної та реабілітаційної медицини (ФРМ), лікар-педіатр, дитячий психіатр, клінічний психолог, фізичний терапевт. Під час виконання програми реабілітації проводився постійний патронат пацієнта лікарем ФРМ, систематичний контроль показників стану здоров'я (артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), рівень глюкози).

Третій етап, заключний, полягав в оцінюванні ефективності виконаної програми, формуванні й наданні рекомендацій.

Консультація лікаря з фізичної та реабілітаційної медицини (02.07.2024, 06.07.2024). Підліток на прийомі з мамою. Жодних скарг у перший день пацієнт не висловлював, окрім того, що стомився і не бажав спілкуватися. Мама відзначила, що в сина є страх за її життя, страх залишитися одному, страх виходити на вулицю з будинку, страх вибухів, постійна швидка втомлюваність. Із часом, на повторному консультуванні (через 4 дні), були з'ясовані інші скарги пацієнта: сум, тривога, розпач від втрати рідних, сонливість, біль і неприємне відчуття в ділянці серця, підвищення АТ до 140/90 мм рт.ст., періодичний головний біль, порушення засинання, зниження апетиту.

Консультація клінічного психолога (02.07.2024, 04.07.2024). Підліток на прийомі знаходився з мамою. Психологічний стан пацієнта тяжкий: сидів сутулячись, погляд сумний і відсторонений, дивився в одну точку. На контакт майже не йшов, переважно мовчав. Постійно тримав маму за руку, рухи повільні, емоцій не проявляв. Під час маминої розповіді про перебування сина в травматологічному відділенні та причини госпіталізації хлопець став говорити неохоче про свій страх. У перший день прийом тривав 20 хвилин, після чого пацієнт відмовився далі спілкуватися, поскаржившись на втому і

відсутність зацікавленості. Відзначалася швидка емоційна виснаженість хлопця. При другій зустрічі пацієнт почував себе краще, був більш контактний, хоча зберігалася малослівність, небажання відповідати на питання стосовно скарг і стану здоров'я. Запитання з приводу сімейної трагедії юнаку не ставилися для запобігання ретравматизації. Бажання говорити про свої відчуття і про подію не проявляв.

У розмові з мамою з'ясовано, що після трагедії юнак плакав лише 2 рази, майже не говорив про загинувших рідних, відмовлявся йти на кладовище до батька, у розмовах обходив тему втрати.

Проведене первинне психодіагностичне обстеження було спрямоване на вивчення психоемоційного стану, настрою, впливу травматичних подій, проявів невротичного генезу (тривоги, депресії, астенії, вегетативних порушень, порушень сну). За суб'єктивними відчуттями пацієнта результати психодіагностики засвідчили наявність психоемоційного напруження на рівні 8 балів, зниження працездатності, реакції відходу від активної діяльності, незадоволення фізіологічних потреб, особливо щодо відчуття безпеки. Посилений рівень самоконтролю. Аналіз профілю невротичного стану за ДОН показав високий рівень тривоги (17 балів), середній рівень порушення сну (15 балів), вегетативних розладів (14 балів), порушення поведінки (15 балів), астенії (15 балів). Слід відзначити, що встановлені показники середнього рівня межують з високим. Відсутність скарг може пояснюватися високим рівнем самоконтролю або недостатньою усвідомленістю актуального самопочуття, що становить загрозу щодо розвитку ПТСР. Тому психологічна допомога передбачала вживання заходів, спрямованих на запобігання ПТСР, як-от стабілізація стану, поліпшення самопочуття, фокусування на внутрішніх відчуттях та усвідомленості, посилення психологічних ресурсів, формування оптимальних копінг-стратегій.

Консультація педіатра (03.07.2024). Підліток на прийомі з мамою. Скарги: прискорене серцебиття, біль у сидячому положенні в ділянці поранення, підвищена спрага (вживання рідини до 3 літрів), головний біль, високе відчуття тривожності, зміна настрою. Уперше підвищення цукру крові до 6,3 ммоль/л зафіксовано в травматологічному відділенні після поранення й пережитого стресу, контроль динаміки не проводився до моменту звернення в центр, консультацію дитячого лікаря-ендокринолога не отримував.

З анамнезу життя: пацієнт від нормальних фізіологічних пологів, друга дитина в сім'ї. Ріс і розвивався за віком. Хворів на гострі респіраторні захворювання. Часто були безпричинні епізоди ацетонемії, але дитину не обстежували. Підвищення АТ відзначається останні 4 роки періодично до 140–145/85 мм рт.ст. (мешкав 11 років поблизу передової в зоні проведення Антитерористичної операції/Операції об'єднаних сил). Травми: поранення — 20.06.2024, операції — 20.06.2024, судом не мав, втрати свідомості не мав, часткова втрата пам'яті на події в день отримання поранення.

Епідеміологічний анамнез. Щеплений за віком. Туберкульоз, венеричні захворювання, ВІЛ/СНІД, гепатити —

мама заперечувала. На дитячі інфекційні хвороби не хворів. Глистяні інвазії мама не підтверджувала. Алергічних реакцій не було.

Сімейний анамнез. У батька була артеріальна гіпертензія, на цукровий діабет ніхто не хворів.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості. Очі згаслі, беземоційний, відповіді відсутні або короткі: так чи ні. Високого зросту — 180 см, вага 80 кг. АТ: ліва рука — 128/85 мм рт.ст., права рука — 120/80 мм рт.ст., ЧСС 88–112 уд/хв, частота дихання (ЧД) 19/хв. Шкіра бліда, губи рожеві. Лімфатичні вузли за типом мікроаденії, рухомі. Зів рожевий, чистий, мигдалики II ступеня. Носове дихання вільне. Перкуторно над легеньми легеневиий звук, дихання везикулярне. Межі серця вікові, тони серця ритмічні, тахікардія, нижній систолічний шум на верхівці. Верхівковий поштовх серця посилений у 5-му міжребер'ї. Живіт м'який, безболісний, печінка й селезінка не збільшені. Синдром Пастернацького негативний, сечовипускання безболісне, випорожнення 1 раз на день. Пальпація сідниць — чутлива, є болючість у місці поранення, хірургічний рубчик від проведеної операції. Неврологічний статус: поведінка адекватна, обличчя симетричне, очні щілини симетричні, менінгеальних ознак на момент огляду не було. Зіниці D = S, рух очних яблук у повному обсязі, горизонтальний ністагм, язик медіально розташований. У позі Ромберга стійкий, пальценосову пробу виконує, тремор рук незначний, тремор повік. Рекомендовано консультації лікарів кардіоревматолога дитячого, невропатолога дитячого, ендокринолога дитячого, УЗД нирок, надниркових залоз, щитоподібної, паращитоподібних і підшлункової залоз.

Консультація кардіоревматолога дитячого (03.07.2024): скарги в пацієнта відсутні, але при обстеженні виявлено стійкий підйом АТ, стійку тахікардію. Межі серця вікові, тони серця ритмічні, тахікардія, нижній систолічний шум на верхівці. Верхівковий поштовх серця посилений у 5-му міжребер'ї. Живіт м'який, безболісний, печінка і селезінка не збільшені. АТ 135/85 мм рт.ст., ЧСС 86–110 уд/хв. Підвищення показників мало постійний характер, що свідчило про перебування дитини в стані стресу та тривоги впродовж великого проміжку часу.

Консультація лікаря-психіатра дитячого (10.07.2024). Дана консультація була проведена з відтермінуванням, після численних бесід з мамою стосовно її стигматизації щодо лікаря-психіатра. Психіатричний статус: загальний стан задовільний, свідомість ясна, контакту доступний. Орієнтувався в місці та просторі. На питання відповідав за змістом, ввічливо, але формально (так або ні). Ініціативу в розмові не проявляв. Мовлення приглушене. Зовнішній вигляд охайний, вираз обличчя сумний, постійно смикав одяг, торкався волосся, потирав пальці. Міміка обличчя збідніла, поза сутула. Настрій знижений. Наявні млявість, загальмованість, тривожність, страх повторної травматизації, відчуття небезпеки, настороженість щодо гучних побутових звуків. Емоційно лабільний, сенситивний. Увага нестійка, переважає швидка втомлюваність. Пам'ять знижена на поточні події. Мислення дещо сповільнене. Наявні прояви астеничного стану. Поведінка впорядкована, порушення

сприйняття не виявлено. Маячних ідей не висловлював. Суїцидальних висловлювань, думок не відзначав.

На підставі всебічного обстеження хворого мультидисциплінарною реабілітаційною командою сформовано діагноз пацієнта: «Мінно-вибухова травма. Вогнепальне (осколкове) проникне поранення з ушкодженням правої сідничної ділянки. Металева уламкове стороннє тіло м'яких тканин сідниць. Гостра реакція на стрес. Вегетативно-вісцеральна дисфункція». Супутній діагноз: «Порушення серцевого ритму. Артеріальна гіпертензія. Гіпотиреоз? Автоімунний тиреоїдит?».

Зважаючи на результати клінічного огляду та оцінку функціонального стану дитини, рекомендовано проведення комплексної медико-психологічної клінічної реабілітації, що включала медичний, фізичний і психологічний блоки. Програма реабілітації включала:

— медичний блок: дієтичний стіл № 9, режим щадний, денний сон, медикаментозна терапія (гіпотензивна, кардіотрофічна, седативна, вітамін D₃); фізіотерапія (електросон, гідромасаж);

— блок фізичної реабілітації: різні види ручного масажу (окрім зони сідниць і попереку), проведення кінезіотерапії та механотерапії;

— психологічний блок: індивідуальні заняття з клінічним психологом із застосуванням елементів травмофокусованої терапії, когнітивно-поведінкової терапії, позитивної психотерапії, техніки релаксації, арттерапії, музикотерапії та ароматерапії;

— соціальний блок: відновлення комунікації з іншими людьми, розширення кола взаємодії, посилення відчуття приналежності до суспільства, повернення довіри до світу, усвідомлення соціальних норм і правил, умови та причини їх змін, відновлення життя в громаді.

Соціальний блок реалізовувався як окремо, так і частково в усіх інших блоках, у більшості випадків — під час занять із клінічним психологом. До уваги бралася здатність підлітка висловлювати свої думки та почуття, розуміти свої потреби, слухати інших, розуміти їхні потреби й будувати конструктивні діалоги; здатність створювати й підтримувати позитивні, побудовані на взаємній повазі стосунки з родиною, друзями та іншими людьми; вміння пристосовуватися до соціальних норм, правил та очікувань, що існують у суспільстві; прагнення брати участь у громадському житті; наявність соціальної підтримки як мережі близьких людей, які можуть надати емоційну та практичну підтримку. Те, що викликало складнощі реалізації, опрацьовувалося спільно з клінічним психологом.

Психологічний блок реабілітації ґрунтувався на сімейно-орієнтованому підході. Зустрічі проводилися окремо з підлітком і мамою, а також спільно.

Психологічна робота щодо відновлення психічного здоров'я підлітка будувалася з особливою чутливістю, гнучкістю відповідно до актуального стану і зі співчуттям щодо травматичного досвіду. Застосовувалися такі основні принципи:

— принцип безпеки (забезпечення фізичної безпеки, емоційної безпеки, прогнозованості взаємодії);

— принцип стабілізації (регуляція емоцій, відновлення рутини, відновлення контакту з тілом);

— принцип травмофокусованого підходу (урахування травматичного досвіду, запобігання ретравматизації, покрововість відновлення);

— принцип системного підходу (робота із сім'єю, робота з матір'ю над її власним станом, розуміння реакцій дитини і методи підтримки);

— принцип підтримки ресурсів і стійкості (виявлення й посилення психологічних ресурсів, зміцнення соціальної підтримки, відновлення впевненості та віри у власні сили);

— принцип розвитку Я-концепції (відновлення позитивного образу «Я», відчуття власної ідентичності та спрямованості на майбутнє);

— принцип довгострокової перспективи (профілактика віддалених наслідків).

Кожна психологічна зустріч мала три частини: вступну (налагодження контакту, привітання, обговорення результатів і наявних запитань, що виникли в період між зустрічами, проведення психологічної розминки), основну (основний психотерапевтичний вплив), завершальну (релаксація, ароматерапія, проміжні підсумки, прощання).

З огляду на психоемоційний стан юнака першим кроком психологічної роботи стало зниження внутрішнього напруження. Акцент робився на відчуттях і проявах у моменті («тут і зараз»). Застосування методу вільних асоціацій і метафор дозволяло підлітку будувати порівняння і без зайвого навантаження більше відчувати власні бажання та потреби щодо поліпшення стану. Тілесно-орієнтовані техніки допомогли відновити зв'язок з тілом, оскільки через пережиті травматичні події, як відзначав хлопець, «тіло стало начебто замороженим». Проводилося навчання технік поліпшення самоконтролю та саморегуляції (дихальні вправи, техніки заземлення). Вони допомагали справлятися з гострими стресовими реакціями, панікою, тривогою, які виникали під час обстрілів. Спільно з підлітком складався план оптимального розпорядку дня для відновлення рутини (навчання, дозволи, домашні обов'язки). Це повертало юнаку відчуття контролю над власним життям. Він почав більше говорити про свої емоції, спогади з другого тижня реабілітації. Відзначав наявність суми та сильного хвилювання за маму, травматичних подій майже не торкався. Підлітку надавалася можливість самостійно контролювати темп і глибину розкриття інформації про травматичний досвід.

Для розширення «вікна толерантності» до стресу проводилися техніки пошуку й усвідомлення сильних сторін, а також збільшення психологічних ресурсів. Обговорювалися емоції, поведінка й когнітивні процеси, а саме те, що їх зниження безпосередньо зумовлене травматичним досвідом і вони можуть відновлюватися в перспективі при роботі над ними та загальним психоемоційним станом. Застосовувалися арттерапевтичні техніки для опрацювання негативних емоцій і відчуттів. Реалізація творчості та створення умов для дискусії сприяли розвитку емоційного інтелекту й підвищенню загального рівня знань про свій внутрішній світ. Кожне заняття включало елементи, що допомагали відновлювати позитивний образ «Я», відчуття власної ідентичності та позитивний погляд на майбутнє.

Сім'я — ключова система підтримки для дитини, тому здійснювалася психологічна робота з мамою над її власним станом, розумінням реакцій дитини і методами підтримки. З мамою та підлітком проводилися бесіди щодо усвідомлення хронічної фази психотравми, зокрема досягалося розуміння того, що наслідки травми війни можуть проявлятися через місяці та роки, а отже, необхідне планування довгострокової підтримки. З цією метою фахівці реабілітаційної команди навчили матір розпізнавати ознаки можливих віддалених проблем (хронічні психічні й соматичні зміни стану здоров'я) і надали чіткі рекомендації щодо подальших дій у разі їх виявлення.

Протягом усього періоду психологічної реабілітації в підлітка зберігалася психоемоційне напруження, що проявлялося з різною інтенсивністю. Під час виконання технік і зосередження на вправах напруження ставало меншим, натомість у періоди меншої залученості напруження знову посилювалося. На початку підліток відвідував заняття з мінімальною ініціативою, але через декілька занять мотивація збільшилася, і вже в другій половині курсу відвідував заняття із задоволенням, зацікавленістю та вмотивованістю. На одній з останніх зустрічей відзначив, що вони дають можливість трішки розслабитися, відчути тимчасове поліпшення свого стану.

Під час проведення програми реабілітації відзначалася така динаміка стану пацієнта.

2-й день реабілітації: АТ 130/82 мм рт.ст., ЧСС 108 уд/хв, пацієнт відповідав на запитання односкладно, ідучи на процедури, постійно тримав маму за руку. Після процедур зберігався головний біль і біль у ділянці поранення.

4-й день реабілітації: АТ 125/80 мм рт.ст., ЧСС 102 уд/хв, без висловлювання скарг, відповідав на питання, під час бесіди з лікарем у хлопця періодично з'являлася посмішка, він продовжував тримати маму за руку, швидко втомлювався на процедурах.

5-й день реабілітації: АТ 118/80 мм рт.ст., ЧСС 92–100 уд/хв, ЧД 18/хв. Зі скарг — порушений сон, втомлюваність, незначний головний біль. Неврологічний статус: обличчя симетричне, очні щілини симетричні, черепно-мозкові нерви — менінгеальні ознаки на момент огляду відсутні. Зіниці D = S, рух очних яблук у повному обсязі, горизонтальний ністагм, язик знаходиться медіально. У позі Ромберга стійкість, пальценосову пробу виконував, тремор рук незначний, наявний тремор повік.

8–14-й дні реабілітації: стан поступово покращувався. Відчуття спраги, полідипсія, запах ацетону у видихуваному повітрі відсутні. АТ 120/80 мм рт.ст., ЧСС 90–100 уд/хв, ЧД 17/хв.

15–19-й день реабілітації: відзначалася позитивна динаміка. Пацієнт став контактним, спілкувався відвертіше, ніж на початку реабілітації, але так само обирав короткі відповіді й поспішав додому. Постійно потирав руки, смикав пальці. Найбільш приємні враження виникали від фізичної реабілітації та зустрічей із клінічним психологом. АТ 110/70–80 мм рт.ст., ЧСС 72 уд/хв. Зберігалися страхи, тривога за себе й маму, за майбутнє, поряд із цим відзначалося незначне поліпшення сну. Наголошував, що після зустрічей із клінічним психологом само-

стійно може знижувати хвилювання і не доводити стан до панічної атаки під час обстрілів. Показники глюкози прийшли до норми — 4,1 ммоль/л, юнак попросив дозволити йому їсти цукерки. Неврологічний статус: обличчя симетричне, очні щілини симетричні, черепно-мозкові нерви — менінгеальних ознак на момент огляду не було. Зіниці D = S, рух очних яблук у повному обсязі, горизонтальний ністагм зменшився, язик знаходився медіально. У позі Ромберга стійкий, пальценосову пробу виконував, тремор рук незначний, тремор повік зберігався.

20-й день реабілітації: у хлопчика та матері переважало відчуття фізичної небезпеки, обстріли відбувалися кожної доби, що спонукало ховатися в будинку. Через потужні нічні обстріли юнак сонливий, млявий, втомлений. Наполягав на бажанні швидше покинути село, де проживав з мамою, хвилювався, але намагався триматися без паніки.

21–25-й день реабілітації: спостерігалася стабільна позитивна динаміка.

27-й день реабілітації: скарги відсутні. Маса тіла 75 кг (зменшилася на 5 кг), АТ 118/75 мм рт.ст., ЧСС 86–98 уд/хв, ЧД 17/хв. Тони серця приглушені, ритмічні, короткий систолічний шум. Живіт м'який, безболісний. Неврологічний статус — обличчя симетричне, очні щілини симетричні, черепно-мозкові нерви — менінгеальних ознак на момент огляду немає. Зіниці D = S, рух очних яблук у повному обсязі, горизонтальний ністагм не визначався, язик знаходився медіально. У позі Ромберга стійкість, пальценосову пробу виконував, тремор рук незначний, тремор повік став меншим.

Через постійні обстріли міста й села, що створювали постійно відчуття фізичної небезпеки, пацієнт відмовився від подальших заходів реабілітації.

Консультація клінічного психолога (02.08.2024). З метою визначення динаміки проведено повторну психодіагностику. За отриманими результатами встановлено підвищення працездатності, деяке зниження психоемоційного напруження (з 8 до 5 балів), підвищення активної діяльності. Фізичні потреби залишалися не задоволеними, особливо щодо відчуття безпеки. Аналіз профілю невротичного стану за ДОН показав середній рівень тривог (13 балів). Прояви порушення сну (10 балів), вегетативних розладів (12 балів), порушення поведінки (10 балів), астенії (12 балів), депресії (11 балів) мали середній і нижчий від середнього рівні. Під час клінічної бесіди пацієнт і його мама відзначали певне поліпшення психоемоційного стану обох. Зберігалися тривожність і страх воєнних подій через наявну фізичну загрозу життю та здоров'ю.

Консультація педіатра (02.08.2024). Відзначалося поліпшення загального соматичного та психоемоційного стану підлітка. Маса тіла знизилась на 5 кг з початку реабілітації і після завершення курсу становила 75 кг при зрості 180 см. Дотримання дієти сприяло нормалізації показників глюкози в крові. На фоні потужного впливу пережитої травматичної події, постійної фізичної небезпеки, наявної загальної астенизації та тривожних передчуттів сформувався невроз нав'язливих рухів. Шляхом комплексної терапії (медикаментозна, фізична, психологічна) нормалізувалися АТ (у межах 110–120/70–80 мм

рт.ст.) і частота серцевих скорочень (68–90 уд/хв). Однак зберігалися неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ) і гіпоксія міокарда на фоні кардіотрофічної терапії. Зберігалася гіперкальціємія на фоні гіпокальціємії, що потребує подальшої корекції. Ліквідувалася незначна гіперкаліємія.

У табл. 1 наведені результати лабораторних досліджень у динаміці. Вибір, періодичність забору матеріалу й оцінка переважних показників здійснювалися членами мультидисциплінарної реабілітаційної команди за клінічним профілем.

Інструментальні методи дослідження. Дослідження проводилися в перший та останній день реабілітації.

Електрокардіографія в динаміці: перший день — ЧСС 80–100 уд/хв, синусовий ритм, елевация ST +2 мм у V3–V4, зубець Т високий у V3–V4, НБПНПГ; останній день реабілітації — ЧСС 57–73 уд/хв, ритм — дихальна аритмія, НБПНПГ.

Реоенцефалографія в динаміці: у перший та останній день реабілітації зберігався гіпотонічний тип.

УЗД нирок, надниркових залоз, щитоподібної, паращитоподібних і підшлункової залоз, консультації лікарів невропатолога та ендокринолога дитячого не проводилися у зв'язку з відсутністю відповідних фахівців у місті через проведення евакуаційних заходів. Від звернення до фахівців в інше місто мати й дитина відмовилися.

У результаті проведеного курсу комплексної медико-психологічної клінічної реабілітації в підлітка спостерігалася позитивна динаміка в поліпшенні психоемоційного (певне зниження психоемоційного напруження, покращилося усвідомлення, посилювався контроль над власним тілом і думками) та соматичного стану (підвищення рівня активності, нормалізація показників глюкози, калію, артеріального тиску і частоти серцевих скорочень). Поряд із цим зберігалися окремі ознаки порушень серцевої діяльності та кальцієвого обміну, що пов'язано з наявністю більш глибоких причин порушень метаболізму кальцію.

Після завершення курсу медико-психологічної клінічної реабілітації пацієнту надано рекомендації щодо необхідності евакуації до більш безпечних регіонів держави, подальшого продовження курсу реабілітації, медикаментозної підтримки, контролю глюкози крові, дотримання дієти, застосування психологічних знань і підтримки сформованих навичок. Також пацієнту надано перелік необхідних дообстежень і консультацій вузькопрофільних фахівців, зокрема лікарів ендокринолога дитячого, окуліста дитячого, невролога дитячого, травматолога дитячого.

Обговорення

Отримані дані свідчать про надзвичайну складність і багатофакторність впливу травми війни на дитячий організм. Поєднання фізичної (мінно-вибухового поранення) і психічної (горе втрати та хронічний стрес) травм призводить до тривалих і тяжких наслідків. Фізична травма значно посилює перебіг психічної. Дана комбінація призводить до психосоматичних порушень, що мають значно тяжчий перебіг порівняно з такими в дорослих через функціональну незрілість адаптаційних систем організму та вищу емоційну вразливість [6].

Результати клінічних і лабораторних обстежень підтверджують роль стресу в патогенезі ендокринних порушень, зокрема гіпофункції щитоподібної залози, надниркових залоз і підшлункової залози. Важливим маркером стрес-індукованих змін також є стан серцево-судинної системи. Вплив стресу проявляється порушенням серцевого ритму, у тому числі розвитком тахікардії та інших синдромів, підвищенням артеріального тиску [21], що, власне, і спостерігалось в пацієнта в даному клінічному випадку. Це вказує на необхідність моніторингу вегетативної та нейроендокринної регуляції в процесі реабілітації.

З огляду на комплексний патогенез вказаних порушень ефективна допомога дитині під час війни можлива лише при застосуванні інтегрованого, мультидисциплінарного підходу, де безпека є першочерговою умовою відновлення здоров'я особистості. У поданому

клінічному випадку реалізовано курс медико-психологічної клінічної реабілітації, що відповідає сучасним науковим підходам. Згідно з даними досліджень [1, 22], саме поєднання медичної, фізичної та психологічної терапії є найбільш ефективним у реабілітації дітей, які зазнали травм війни. Окрема увага в контексті комплексної психологічної допомоги надається когнітивно-поведінковій терапії, ефективність якої при роботі з дітьми, які пережили травматичні події, зокрема в умовах війни, підтверджується низкою досліджень [23, 24].

Одним із критичних чинників ефективності реабілітації є створення для дитини безпечного середовища, яке включає евакуацію разом із членами родини, а реабілітаційні заходи мають бути спрямовані не лише окремо на дитину, але й на всю родину як єдину психосоціальну систему.

Таблиця 1. Динаміка результатів лабораторних методів дослідження

Показник	Динаміка результатів			Стан показників
Глюкоза, ммоль/л	03.07.2024	17.07.2024	30.07.2024	Підвищено, згодом норма
	6,0	5,4	4,7	
Глікозильований гемоглобін, ммоль/л	10.07.2024		30.07.2024	Норма
	5,2		5,2	
Клінічний аналіз крові	03.07.2024		30.07.2024	
Еритроцити, × 10 ¹² /л	4,7		4,9	Норма
Гемоглобін, г/л	140		144	Норма
Гематокрит, %	42		42	Норма
Тромбоцити, × 10 ⁹ /л	216		216	Норма
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	5,4		5,4	Норма
Нейтрофіли паличкоядерні, %	4		3	Норма
Нейтрофіли сегментоядерні, %	65		66	Норма
Еозинофіли, %	4		4	Норма
Лімфоцити, %	23		25	Норма
Моноцити, %	4		2	Норма
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	3		3	Норма
Біохімічний аналіз крові	03.07.2024		30.07.2024	
Загальний білок, г/л	77		77	Норма
Вміст кальцію, ммоль/л	2,1		2,1	Знижено
Вміст калію, ммоль/л	5,0		4,4	Норма
Аналіз крові імунологічний	04.07.2024		30.07.2024	
Кортизол (160–400)*, нмоль/л	81		185	Знижено, згодом норма
Тиреотропний гормон (ТТГ) (0,2–2,0)*, мМО/л	5,5		5,5	Підвищено
Аналіз сечі загальний	Колір, прозорість, питома вага, реакція, білок, глюкоза, еритроцити, лейкоцити, епітелій перехідний, циліндри, слиз, солі, бактерії			Норма
Аналіз сечі за Сулковичем	++++		++++	Підвищено

Примітка: * — норми показників клініко-діагностичної лабораторії, у якій проводилися лабораторні дослідження.

Висновки

Травма війни в поданому клінічному випадку характеризується тяжким перебігом, оскільки поєднує мінно-вибухову травму з гострим комбінованим фізичним і психологічним стресом, а також супроводжується горюванням після загибелі рідних, що відбувається на фоні тривалого впливу інших зовнішніх деструктивних факторів. У даному випадку можна цілком упевнено говорити про комплексну травму із синергетичним ефектом, що значно ускладнює процес одужання і погіршує загальний стан соматичного здоров'я особистості з фізичною травмою.

Початкові результати обстежень даного пацієнта, зокрема підвищення рівня глюкози до 6,3 ммоль/л, ТТГ — до 5,5 мМО/л, зниження кортизолу до 81 нмоль/л, втрата кальцію до 2,1 ммоль/л, порушення ЧСС у вигляді тахікардії, НБПНПГ, підвищення АТ свідчать про значний вплив стресу на організм, що проявився порушеннями у функціонуванні ендокринної (надниркові залози, щитоподібна й підшлункова залози) та серцево-судинної систем, які виступають маркерами впливу стресу.

Поєднання різних деструктивних факторів впливу і патогенетичних механізмів вимагає інтегрованого підходу до діагностики, лікування й реабілітації, що охоплює фізичні, медичні, психологічні, соціальні аспекти здоров'я пацієнта. Фізична безпека — базовий і ключовий компонент відновлення стану здоров'я дитини. Без фізичної безпеки неможливо досягнути високої ефективності реабілітаційних заходів. Проведення реабілітаційних заходів потребує сімейно-орієнтованого підходу з наданням необхідного обсягу реабілітаційної допомоги всім членам родини, яка втратила рідних.

Необхідно звернути увагу, що постраждала дитина може не говорити про свої переживання, емоції, скарги. «Красномовне мовчання» говорить значно більше про стан дитини. У подібних випадках спостереження (за поведінкою дитини, її статуєю, рухами) є основним методом, а проведення тестування — додатковий метод диференціації актуальних проблем і вибору підходів, тактики реабілітації та абілітації.

Діти, які зазнали травми війни, підлягають обов'язковому скринінговому обстеженню психоемоційного й соматичного стану навіть за відсутності скарг для запобігання наслідкам впливу деструктивних факторів і своєчасного виявлення негативних змін у стані здоров'я.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи «Методологічні засади короткострокової реабілітації й абілітації дітей та підлітків, які зазнали гострого стресу під час війни» за державним замовленням (номер держреєстрації 0123U100337).

Внесок авторів. Кабанцева А.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Панченко О.А. — аналіз отриманих даних, рецензування; Цапро Н.П. — аналіз отриманих даних, написання статті; Сердюк І.А. — пошук літератури, написання статті.

Список літератури

- Bürgin D, Anagnostopoulos D, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(6):845-853. doi: 10.1007/s00787-022-01974-z.
- Maslow AH. A theory of human motivation. *Psychological Review*. 1943;50(4):370-396. doi: 10.1037/h0054346.
- Paltiel O, Manor O, Calderon Margalit R, Baron Epel O, Bar Zeev Y, Berry E et al. Children on the Gaza-Israel Border: Victims of War. *Public Health Reviews*. 2024;45:1607192. doi: 10.3389/phrs.2024.1607192.
- Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):383-395. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith.
- Hinds JA, Sanchez ER. The Role of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. *Stresses*. 2022;2(1):146-155. doi: 10.3390/stresses2010011.
- Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull*. 2011;137(6):959-997. doi: 10.1037/a0024768.
- Panchenko O, Sliwinski Z, Kabantseva A, Tsapro N. Collaboration of specialists in the rehabilitation of spine pathology. *Fizjoterapia polska*. Agencja Wydawnicza Medsportpress. 2021;4(21):96-102. <http://fizjoterapiapolska.pl/article/wspolpraca-specjalistow-w-zakresie-rehabilitacji-patologii-kregoslupa/>
- Panchenko O, Kabantseva A, Sliwinski Z. Emotional condition of children in eastern Ukraine. *Fizjoterapia polska*. Agencja Wydawnicza Medsportpress. 2021;4(21):184-188. <http://fizjoterapiapolska.pl/article/stan-emocjonalny-dzieci-we-wschodniej-ukrainie/>
- Kuzmenko A, Makarenko S. Influence of Stress Factors on the Development of Post-Traumatic Stress Disorder in Children: Risk Factors. *International Journal of Statistics in Medical Research*. 2024;13:166-180. doi: 10.6000/1929-6029.2024.13.15.
- Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. *J Clin Med*. 2024;13(21):6394. doi: 10.3390/jcm13216394.
- Ishikawa Y, Furuyashiki T. The impact of stress on immune systems and its relevance to mental illness. *Neuroscience Research*. 2022;175:16-24. doi: 10.1016/j.neures.2021.09.005.
- Tselikman V, Dremencov E, Maslennikova E, Ishmatova A, Manukhina E, Yehuda R et al. Post-Traumatic Stress Disorder Chronification via Monoaminoxidase and Cortisol Metabolism. *Hormone and metabolic research*. 2019;51(9):618-622. doi: 10.1055/a-0975-9268.
- Engel S, Laufer S, Klusmann H, Schulze L, Schumacher S, Knaevelsrud C. Cortisol response to traumatic stress to predict PTSD symptom development — a systematic review and meta-analysis of experimental studies. *European Journal of Psychotraumatology*. 2023;14(2):2225153. doi: 10.1080/20008066.2023.2225153.
- Walker JR, Teague B, Memarzia J, Meiser-Stedman R. Acute stress disorder in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of prevalence following exposure to a traumatic event. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2020;2:100041. doi: 10.1016/j.jadr.2020.100041.
- Kassam-Adams N, Palmieri PA, Rork K, Delahanty DL, Kenardy J, Kohser KL et al. Acute Stress Symptoms in Children: Results From an International Data Archive. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51(8):812-820. doi: 10.1016/j.jaac.2012.05.013.

16. Керівництво МПК з психічного здоров'я та психосоціальної підтримки в умовах надзвичайної ситуації. Київ: Університетське видавництво ПУЛЬСАРИ, 2017. 36с. https://interagencystandingcommittee.org/sites/default/files/migrated/2018-10/iasc_guidelines_on_mental_health_and_psychosocial_support_in_emergency_settings_checklist_for_field_use_iasc_2017_-_ukrainian_language_version_0.pdf.

17. Кабанцева А.В. Анкета інтеграції дитини шкільного віку. 2022. https://www.rdc.org.ua/download/methodological-developments/methodical-set/QUESTIONNAIRE_for_the_child.pdf.

18. Терещенко Л.А., Кесьян Т.В. Психологічна діагностика взаємодії суб'єктів освітнього простору: методичні рекомендації. Київ: Інститут психології імені Г.С. Костюка НАПН України, 2023. 63 с. <https://lib.iitta.gov.ua/id/eprint/738004>.

19. Застосування діагностичних мінімумів в діяльності працівників психологічної служби: практичний посібник / авт.-упор.: І.І. Ткачук, Н.В. Пророк, Н.В. Лунченко, В.М. Горленко, В.Д. Острова, Н.В. Сосновенко; за заг. ред. В.Г. Панка. 2-ге вид., доповн. і переробл. Київ: УНМЦ практичної психології і соціальної роботи, 2024. 100 с. <https://ru.scribd.com/document/775952930/Diagnostychnyi-Minimum-2024>.

20. Грицюк І.М., Магдисяк Л.І. Дослідницькі методи в різних галузях практичної психології: навч. посіб. Луцьк: Вежа-Друк, 2022. 248 с.

21. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015;308(12):H1476-H1498. doi: 10.1152/ajpheart.00859.2014.

22. Психологічна підтримка та допомога дітям, які пережили травматичні події. Навчально-методичний посібник / Автори-упорядники: Н. Вааранен-Валконен, Н. Заварова, за заг. ред. О. Калашиник. Київ, 2022. https://files.znu.edu.ua/files/Bibliobooks/Inshi74/0054602.pdf?utm_source=chatgpt.com.

23. Зливков В., Лукомська С., Євдокимова Н., Ліпінська С. Діти і війна: монографія. Київ; Ніжін: Видавець ПП Лисенко М.М., 2023. 221 с. https://opac.kpi.ua/estorage/i/Dity_i_viina_2022_VL_Zlyvkov.pdf.

24. Gkintoni E, Kourkoutas E, Yotsidi V, Stavrou PD, Prinianaki D. Clinical Efficacy of Psychotherapeutic Interventions for Post-Traumatic Stress Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review and Analysis. *Children (Basel)*. 2024;11(5):579. doi: 10.3390/children11050579.

Отримано/Received 01.06.2025

Рецензовано/Revised 14.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 31.07.2025 ■

Information about authors

Anastasiia Kabantseva, PhD in Psychological Sciences, Scientific Secretary, Head of the Department of Clinical Psychology, Scientific-Practical Medical Rehabilitation-Diagnostic Center of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: avk111-111@ukr.net; phone: +380 (99) 328-04-34; <https://orcid.org/0000-0001-7678-6052>

Oleh Panchenko, Academician of NAESU, MD, DSc, PhD, Doctor of Public Administration Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, General Director of the Scientific-Practical Medical Rehabilitation-Diagnostic Center of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: oap@ukr.net; phone: +380 (50) 900-00-07; President of Ukrainian Professional Psychiatric League; <https://orcid.org/0000-0001-9673-6685>

Nataliia Tsapro, Pediatrician, Pediatric Cardio-Rheumatologist, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Scientific-Practical Medical Rehabilitation-Diagnostic Center of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliatsapro@gmail.com; phone: +380 (99) 237-02-11; <https://orcid.org/0009-0000-2347-109X>

Iryna Serdiuk, PhD in Public Administration Sciences, Acting Deputy General Director for Innovation, Research and Education, Scientific-Practical Medical Rehabilitation-Diagnostic Center of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: irina-serduk@ukr.net; phone: +380 (99) 056-76-10; <https://orcid.org/0000-0001-9840-7340>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study was carried out within the framework of the research work "Methodological principles of short-term rehabilitation and habilitation of children and adolescents who experienced acute stress during the war" under a state order (state registration number 0123U100337).

Authors' contribution. A.V. Kabantseva — research concept and design, analysis of the obtained data; O.A. Panchenko — analysis of the received data, review; N.P. Tsapro — analysis of the obtained data, writing an article; I.A. Serdiuk — literature search, article writing.

A.V. Kabantseva, O.A. Panchenko, N.P. Tsapro, I.A. Serdiuk

Scientific-Practical Medical Rehabilitation-Diagnostic Center of MHU, Kyiv, Ukraine

Complex war trauma in an adolescent: diagnosis and rehabilitation (clinical case)

Abstract. Background. The health status of the child population is an important indicator of the well-being of society and the state. Armed conflict acts as a powerful destructive factor, creating extremely stressful conditions that significantly harm the physical and mental health of children. A child's body does not have sufficient physiological and psychological resources to resist prolonged stress, which leads to significant psychosomatic disorders. Understanding the depth of these disorders in the bodies of children and adolescents as a result of experienced stress will make it possible to predict the consequences of the tragedy for both an individual child and future generations. Aim: on the example of a clinical case, to present and analyze the physical and mental components of war trauma, and on this basis, to determine the main approaches to medical and psychological rehabilitation. **Materials and methods.** Patient A., 14 years old, sustained a mine-explosive injury to the right gluteal area during shelling and also witnessed the death of his father and grandmother. Optimal recovery of the physical, somatic, and mental health of the teenager was carried out according to the algorithm of providing comprehensive medical and psychological clinical rehabilitation, which included medical, physical, psychological, and social blocks. **Results.** War trauma in this clinical case is character-

ized by a severe course, as it combines a mine-explosive injury with acute physical and psychological stress, and is also accompanied by grief over the death of close relatives, which occurs against the background of prolonged exposure to other external destructive factors. Comprehensive medical and psychological clinical rehabilitation promoted positive dynamics in the teenager: improved psycho-emotional state (a certain decrease in psycho-emotional stress from 8 to 5 points), improved awareness, increased control over own body and thoughts, as well as and somatic condition: increased activity level, normalization of glucose and potassium levels, blood pressure, and heart rate. **Conclusions.** Thus, war trauma requires an integrated approach to diagnosis, treatment, and rehabilitation, covering the physical, medical, psychological, and social aspects of the patient's health. Effective comprehensive medical and psychological clinical rehabilitation is an important condition for restoring the health of children who have experienced severe stress impacts of war. Rehabilitation measures require a family-oriented approach with the provision of necessary amount of rehabilitation assistance to all family members who have lost loved ones. **Keywords:** war; children; injuries; loss of relatives; stress; clinical psychology; medical and psychological clinical rehabilitation



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055