

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів  
ISSN 2224-0551 (print)  
ISSN 2307-1168 (online)

# Здоров'я<sup>®</sup> ДИТИНИ

ZASLAVSKY<sup>®</sup>  
Publishing house  
mif-ua.com

Том 21, № 3, 2026

Том 21, № 3, 2026

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



---

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 21, № 3, 2026**

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 21, № 3, 2026**

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](mailto: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 28.05.2026 р., протокол № 6*

*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. 8,60  
Зам. 2026-сн-153. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: [medredactor.vdz@gmail.com](mailto:medredactor.vdz@gmail.com)  
(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)  
Тел.: +38 (067) 325-10-26  
[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)  
<https://childshealth-journal.com>

Видавець Заславський О.Ю.  
[oleksandrzaslavsky@gmail.com](mailto:oleksandrzaslavsky@gmail.com)  
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)  
**Кривоустов 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, 2026  
© Донецький національний медичний університет, 2026  
© Заславський О.Ю., 2026



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 21, № 3, 2026

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 28.05.2026, Protocol № 6

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 8.60.  
Order 2026-ch-153. 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  
<https://childshealth-journal.com>

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
oleksandrzaslavsky@gmail.com  
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, 2026  
© Donetsk National Medical University, 2026  
© Zaslavsky O.Yu., 2026

## Зміст

## Оригінальні дослідження

- Шостакович-Корецька Л.Р., Будаєва І.В., Білоконь О.О., Серневич О.В.  
Лінійний ІgА-бульозний дерматоз: ретроспективна клінічна серія випадків із запропонованим діагностичним алгоритмом у дітей та дорослих ..... 5
- Аряєв М.Л., Кенгельян Т.Р., Сеньківська Л.І.  
Корекція психоемоційних порушень у дітей з гемобластозами та коморбідним ожирінням ..... 11
- Геник-Березовська С., Кіцера Н., Лук'яненко Н., Кеч Н., Тенета М., Гельнер Н., Дробчак М., Бакум Х., Глобус В.  
Материнські фактори ризику, пов'язані із вродженими вадами розвитку в новонароджених: дослідження типу «випадок — контроль» у Львівській області (Україна) у 2002–2025 роках ..... 16
- Christin Andriani, Putu Siska Suryaningsih  
Клінічні предиктори тривалості перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених у лікарні вторинної ланки в Індонезії ..... 25
- Ніконова В.В., Ніконов В.В.  
Морфофункціональне ремоделювання міокарда в підлітків із первинною артеріальною гіпертензією: результати річного проспективного спостереження ..... 35
- Ameer Isam Alaasam, Nadia Abdulhussein Salih, Asmaa Hassan Khudhair, Alaa Jumaah Manji Nasrawi  
Характер антибіотикочутливості ізолятів *Salmonella typhi* із широкою лікарською стійкістю серед дітей у Наджафі (Ірак): перехресне госпітальне дослідження ..... 44
- Apriansah M.N.A., Samosir S.M., Noviandi R., Gunawan P.I.  
Фактори, що впливають на якість життя дітей з епілепсією віком 2–4 роки ..... 50

## Огляд літератури

- Лисунець О.В., Дідик Н.В., Токарева Н.М.  
Постковідний синдром у дітей та підлітків: клінічні прояви та напрями реабілітації (огляд літератури) ..... 57

## Contents

## Original Researches

- L.R. Shostakovych-Koretska, I.V. Budaeva, O.O. Bilokon, O.V. Sernevich  
Linear IgA-bullous dermatosis: a retrospective clinical case series with a proposed diagnostic algorithm in children and adults ..... 5
- M.L. Aryayev, T.R. Kenhelian, L.I. Senkivska  
Correction of psycho-emotional disorders in children with hemoblastosis and comorbid obesity ..... 11
- S. Henyk-Berezovska, N. Kitsera, N. Lukyanenko, N. Kech, M. Teneta, N. Helner, M. Drobchak, Kh. Bakum, V. Hlohus  
Maternal risk factors associated with birth defects in newborns: a case-control study in the Lviv Region (Ukraine) in 2002–2025 ..... 16
- Christin Andriani, Putu Siska Suryaningsih  
Clinical predictors of length of stay among neonates admitted to a NICU in a secondary referral hospital in Indonesia ..... 25
- V.V. Nikonova, V.V. Nikonov  
Myocardial morphofunctional remodeling in adolescents with primary hypertension: results of a one-year prospective follow-up study ..... 35
- Ameer Isam Alaasam, Nadia Abdulhussein Salih, Asmaa Hassan Khudhair, Alaa Jumaah Manji Nasrawi  
Antibiotic susceptibility pattern of extensively drug-resistant *Salmonella typhi* isolates among children in Najaf, Iraq: a cross-sectional hospital-based study ..... 44
- M.N.A. Apriansah, S.M. Samosir, R. Noviandi, P.I. Gunawan  
Factors influencing the quality of life of children with epilepsy aged 2–4 years ..... 50

## Review of Literature

- O.V. Lysunets, N.V. Didyk, N.M. Tokarieva  
Post-COVID-19 syndrome in children and adolescents: clinical manifestations and rehabilitation strategies (literature review) ... 57

## Лінійний ІgА-бульозний дерматоз: ретроспективна клінічна серія випадків із запропонованим діагностичним алгоритмом у дітей та дорослих

**Резюме. Актуальність.** Лінійний ІgА-бульозний дерматоз (ЛАБД) — рідкісне автоімунне субепідермальне везикуло-бульозне захворювання, що може виникати у дітей та дорослих і часто імітує інфекційні або алергічні дерматози. У клінічній практиці інфекціоніста ЛАБД нерідко потрапляє до диференційного ряду з вітряною віспою, рецидивуючим оперізуєчим герпесом, медикаментозними токсикодерміями та іншими автоімунними бульозними дерматозами. **Мета:** на підставі аналізу власної серії клінічних випадків та актуальних доказових джерел сформувані практичний алгоритм диференційної діагностики інфекційних і автоімунних везикуло-бульозних захворювань з акцентом на доступні діагностичні кроки в умовах обмежених ресурсів. **Матеріали та методи.** Дослідження має дизайн ретроспективної клінічної серії випадків і включає 5 пацієнтів із клінічно встановленим діагнозом ЛАБД (2 дитини 3 і 5 років; 3 дорослих 19, 25, 27 років). Усім пацієнтам проводили клінічну оцінку, базові лабораторні дослідження; за показаннями — ПЛР-дослідження вмісту везикули на ДНК VZV та HSV-1/2 для виключення інфекційної природи хвороби. На основі аналізу літератури і власних даних узагальнені сучасні підходи до клінічної морфологічної та імунопатологічної верифікації ЛАБД (біопсія + ППФ/НІФ, лінійний ІgА). Звітність підготовлено відповідно до рекомендацій CARE 2013 та STROBE. **Результати.** У 4 з 5 хворих можливий тригер передував за 1–3 місяці (ГРВІ, лакунарний тонзиліт; прийом НПЗП/парацетамолу або ібупрофену). Для всіх пацієнтів була характерна відсутність гарячки та токсичного синдрому. Висипання поліморфні, з тенденцією до кільцеподібних/дугоподібних елементів («нитки перлів»), із помірним свербежем у 4/5 хворих. Ураження слизових не спостерігали, за винятком ерозивного хейліту у дитини 3 років. Запропоновано покроковий алгоритм діагностики з обов'язковим виключенням VZV/HSV-інфекцій перед призначенням медикаментозної імуносупресії та пріоритетом застосування прямої імунофлуоресценції як золотого стандарту діагностики. **Висновки.** ЛАБД є хворобою міждисциплінарного диференційного пошуку. В умовах обмеженої доступності імунопатологічної верифікації хвороби доцільно використовувати структурований алгоритм: 1) оцінка клінічної морфології висипань та можливих тригерів; 2) виключення герпесвірусних інфекцій (VZV/HSV) при бульозних висипаннях; 3) консультація дерматолога; 4) направлення на біопсію з ППФ; 5) оцінка тяжкості; 6) індивідуалізований вибір терапії з урахуванням тяжкості та безпеки.

**Ключові слова:** лінійний ІgА-бульозний дерматоз; діагностичний алгоритм; ПЛР; VZV; HSV; пряма імунофлуоресценція

### Вступ

Клінічні прояви ЛАБД різноманітні і включають відсутність загального токсичного синдрому і температурної реакції, везикуло-бульозні висипання, розташовані на всій шкірі без певної локалізації (тулуб, кінцівки, геніталії, обличчя), зокрема на волосистій

частині голови [1–4]. У 50 % хворих везикульозна висипка може уражати слизові оболонки, особливо в ротовій порожнині та на губі. Везикули можуть бути як на нормальній шкірі, так і з зоною гіперемії, іноді імітуючи токсичний епідермальний некроліз, особливо при медикаментозній етіології, наприклад при застосу-

ванні ванкоміцину. Основною характерною ознакою є кільцеподібне розташування елементів, що нагадують «нитки перлів». Виявляються атипичні форми, включаючи екзематозну, пруріго нодуляріс, уртикарну, морбіліформну і за типом себорейного дерматиту. Може бути свербіж і печія. Резидуальні елементи висипу на шкірі загоюються без рубців, але висип на слизових оболонках, як правило, утворює рубці; особливо це характерно для десквамативного гінгівіту та везикульозного ураження очей, яке спричинює появу кератиту та формування полуди.

Дослідження та діагностика ЛАБД [5–8] можливі завдяки сучасним методам, як-от імуногістохімія, яка виявляє, що ушкодження шкіри спричинюється антитілами IgA до антигенів базальної мембрани, зокрема субодиниці 97 кДа у ВРАG2. Ультразвукове дермасканування виявляє субепідермальні везикули, набряк і інфільтрати, а конфокальна мікроскопія — пухирці та інфільтрати. Гістологічне дослідження біопсії шкіри проводиться стандартним забарвленням гематоксиліном і еозином, а також використовується імуногістологічне дослідження з прямою імунофлуоресценцією (ПІФ), яке виявляє субепідермальні везикули та клітинні інфільтрати, зокрема нейтрофіли та еозинофіли. Існують два варіанти імуногістохімічної фіксації IgA — у lamina lucida, яка розташовується на епідермальному боці, та у sublamina densa — на дермальній мембрані. Гістологічна картина не є специфічною, оскільки подібні ознаки спостерігаються при пемфігоїді та пухирчатці, що значно ускладнює діагностику. У зв'язку з цим рекомендовано проведення прямої [8] та непрямой імунофлуоресценції (НІФ) необробленої та/або розщепленої сольовим розчином шкіри або імуноелектронної мікроскопії. При ПІФ зазвичай спостерігають лінійне відкладення IgA вздовж зони базальної мембрани, рідше виявляють поєднану присутність IgG, IgM або С3-комплемента. Повинна проводитися клініко-морфологічна диференційна діагностика з автоімунними бульозними дерматозами, як-от бульозний пемфігоїд, герпетиформний дерматит Дюрінга, набутий бульозний епідермоліз, слизово-шкірний пемфігоїд та ін. Ключова відмінність ЛАБД — це лінійні IgA-депозити вздовж базальної мембрани на ПІФ. За доступності корисними є PIF із salt-split skin [5] та serration-analysis [6] для уточнення рівня розщеплення і диференціації з IgA/ЕВА-підтипами ЛАБД. Медикаментозна токсикодермія та ТЕН-подібні (toxic epidermal necrolysis-like) реакції: у випадках із масивним епідермальним відшаруванням потрібна особлива обережність, оскільки описані ТЕН-подібні фенотипи ванкоміцин-індукованого лінійного IgA-дерматозу. Критично важливими є ретельний збір медикаментозного анамнезу, негайне припинення прийому підозрюваного препарату, підтвердження діагнозу методом ПІФ та міждисциплінарне ведення пацієнта.

Лікування ЛАБД включає монотерапію сульфонами (дапсон, сульфапіридин) або їх комбінацію з пероральними глюкокортикостероїдами. При резистентності додають цитостатики, наприклад азатиоприн. Резистентність може виникати через комбіновану фік-

сацію IgA та IgG на мембрані, що викликає кумулятивну імунну відповідь. Відміна провокуючого препарату іноді веде до одужання; наприклад, у випадку ванкоміцин-індукованого ЛАБД, коли хворий одужав через 2 тижні після його відміни.

Для лікаря ключовими є: 1) обґрунтоване включення ЛАБД у диференційний ряд за наявності у хворого везикуло-бульозних висипань без гарячки; 2) необхідність виключення VZV/HSV-інфекцій перед призначенням системних глюкокортикостероїдів на основі верифікації ДНК вказаних вірусів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); 3) направлення на біопсію шкіри з ПІФ за доступності.

Паралельно важливо оцінювати анамнестичні вірогідні тригери хвороби, насамперед лікарські засоби (ванкоміцин [4], НПЗП), а також асоціації із запальними захворюваннями кишечника або іншими патологічними станами.

**Мета роботи:** на підставі аналізу власної серії клінічних випадків та актуальних доказових джерел сформувати практичний алгоритм диференційної діагностики інфекційних і автоімунних везикуло-бульозних захворювань з акцентом на доступні кроки в умовах обмежених ресурсів рутинної практики.

## Матеріали та методи

Дослідження має дизайн ретроспективної клінічної серії випадків. Звітність підготовлено відповідно до рекомендацій CARE 2013 та STROBE.

Під наглядом перебувало 5 хворих з клінічно встановленим діагнозом «лінійний IgA-бульозний дерматоз» (2 дитини та 3 дорослих).

Критерії включення:

- клінічні прояви, сумісні з ЛАБД;
- відсутність гарячки та системного інтоксикаційного синдрому;
- характерна морфологія висипань (кільцеподібні/дугоподібні елементи);
- негативні результати ПЛР на VZV/HSV (за наявності показань).

Критерії виключення:

- з дослідження виключалися пацієнти з підтвердженою герпесвірусною інфекцією (VZV/HSV), іншими автоімунними бульозними дерматозами або недостатнім обсягом клінічних даних для встановлення діагнозу.

До встановлення цього діагнозу пацієнти перебували під наглядом різних фахівців із діагнозами: алергодерматоз, вітряна віспа, хронічний рецидивуючий оперізуючий герпес, хронічна рецидивуюча кропив'янка, а також отримували відповідну терапію, яка була не ефективною.

Діагностичний підхід у нашому дослідженні включав: збір анамнезу (тригери, медикаменти, інфекції), дерматологічний огляд з описом морфології елементів на шкірних покровах, наявності ураження слизових оболонок, оцінку загального стану і консультацію дерматолога. Проводилася диференційна діагностика інфекційних захворювань, які маніфестують везикуло-бульозною висипкою, з використанням серологічних і ПЛР-тестів. Акцент був зроблений на VZV- та HSV-

1/2-інфекціях, оскільки ці герпетичні інфекції найчастіше підозрюються у таких хворих. Відповідно до цього плану було проведено ПЛР-дослідження на наявність ДНК VZV та HSV-1/2 матеріалу з везикул та бул.

Після виключення інфекційної та іншої природи захворювання діагноз ЛАБД встановлювався на підставі клінічної картини, характерної морфології висипань, анамнестичних даних та результатів виключення інфекційних захворювань (VZV/HSV).

Пряма імуофлуоресценція та гістологічна верифікація діагнозу у пацієнтів не здійснювалися через обмежену доступність цих методів у рутинній практиці. Діагностичний підхід базувався на клінічних критеріях і принципі виключення альтернативної патології. Літературні дані добиралися за принципами доказовості: сучасні настанови EADV S2k [3], великі серії випадків, систематичні огляди та релевантні клінічні повідомлення щодо лікування резистентних форм.

Статистичний аналіз мав описовий характер і включав подання даних у вигляді абсолютних значень, частот та відсотків. У зв'язку з малим обсягом вибірки ( $n = 5$ ) проведення аналітичної статистики не передбачалося.

**Етичні аспекти.** Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації (2013) та Наказу МОЗ України № 764 від 03.08.2022 р. Протокол дослідження був схвалений локальною комісією з питань етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 36 від 18.03.2026 р.). Усі пацієнти або їх законні представники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та публікацію клінічних даних.

## Результати та обговорення

Ключові клінічні спостереження у серії випадків узагальнено в табл. 1. У 4 з 5 пацієнтів перед дебютом хвороби протягом 1–3 місяців спостерігалися «застуд-

ні» захворювання (ГРВІ, тонзиліт); частими супутніми препаратами були парацетамол і ібупрофен. У всіх хворих на момент появи ЛАБД були відсутні гарячка, токсичний синдром і системна симптоматика.

ПЛР була проведена за показаннями у 4 хворих; всі результати були негативними, що дає підстави вважати захворювання автоімунним. Лише в одного хворого з кільцеподібним висипом ПЛР не виконали через відсутність необхідних показань.

Висипання на шкірі хворих були поліморфними: везикули, папули, бляшки (рис. 1), схильні до дугоподібного/кільцеподібного (рис. 2) розташування та формування «розеток/ниток перлів». Помірний свербіж спостерігався у 4/5 хворих. Слизові оболонки у більшості хворих не уражалися, за винятком ерозивного хейліту у дитини 3 років.

У клінічній практиці інфекціоніста і сімейного лікаря подібні випадки з везикуло-бульозною екзантемою найчастіше помилково розцінюються як вітряна віспа або герпесвірусні ураження, особливо за наявності везикул. Саме тому ПЛР-виключення наявності ДНК VZV/HSV-1/2 з везикул має пріоритетну діагностичну доцільність, особливо перед початком системної імуносупресії.

На користь ЛАБД вказували такі критерії діагностики: відсутність гарячки та токсичного системного синдрому, тривалий рецидивний перебіг, кільцеподібне групування везикуло-бульозних елементів, неефективність противірусної терапії (ацикловір), виключення VZV/HSV-інфекцій на підставі негативних результатів ПЛР.

## Лікування та моніторинг безпеки

Загальні принципи терапії: 1) відмінити/усунути потенційний тригерний препарат або фактор [6–11];

**Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів з лінійним ІgА-бульозним дерматозом ( $n = 5$ )**

Пацієнт	Вік/стать	Ймовірний тригер	Тривалість	Клінічні ознаки	Ураження слизових	ПЛР VZV/HSV	ПіФ	Площа ураження BSA (%)	Терапія	Динаміка
1	3 роки/чол.	ГРВІ, НПЗП	~ 2 тиж.	Везикули, «розетки»	Ерозивний хейліт	Негативно	Не виконувалась	< 10	ГКС	Клінічна ремісія
2	5 років/чол.	ГРВІ	~ 2–3 тиж.	Кільцеподібні	Ні	Не виконувалась	Не виконувалась	< 10	Без терапії	Самоелімінація
3	19 років/чол.	–	До 4 тиж.	Кільцеподібні	Ні	Негативно	Не виконувалась	10–20	ГКС	Клінічна ремісія
4	25 років/жін.	ГРВІ, НПЗП	До 1 міс.	«Нитки перлів»	Ні	Негативно	Не виконувалась	10–20	ГКС	Клінічна ремісія
5	27 років/чол.	Тонзиліт	До 1 міс.	Поліморфні	Ні	Негативно	Не виконувалась	10–20	ГКС	Клінічна ремісія

**Примітка:** оцінка площі ураження (BSA) мала клінічно орієнтовний характер. ПіФ не виконувалася у зв'язку з обмеженою доступністю методу.



**Рисунок 1. Клінічні прояви ЛАБД у пацієнта (19 років): кільцеподібне групування везикул/папул у вигляді «нитки перлів»**



**Рисунок 2. Клінічні прояви ЛАБД у дитини 3 років: висипання у вигляді «розеток» та «перлів»**

2) оцінити тяжкість (площа ураження шкіри, свербіж/біль, ерозії, ураження слизових оболонок, очей) і ризики ускладнень; 3) обрати терапію із найкращим співвідношенням ефективність/безпека.

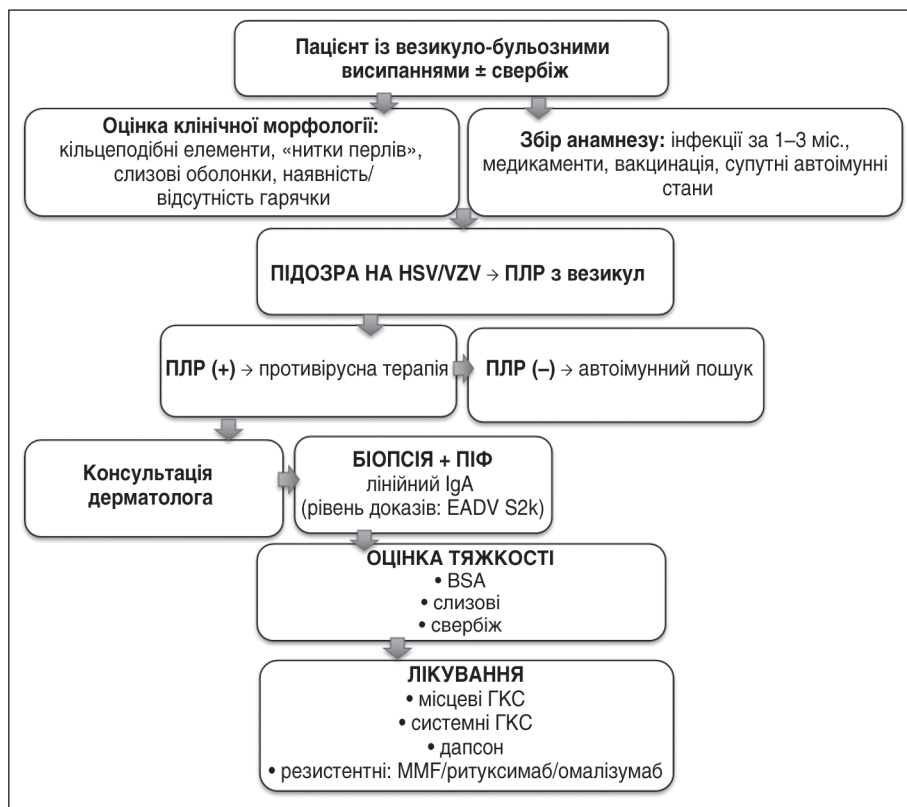
Легкі форми можуть контролюватися місцевими ГКС та симптоматичною терапією. Препаратом першої лінії у багатьох протоколах є дапсон/сульфони [8, 19], але вони потребують контролю гемограми, мають ризик дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, гемолізу/метгемоглобінемії. При середньотяжкому та тяжкому перебігу застосовують системні ГКС; у ре-

зистентних випадках, за даними літератури, використовували циклоспорин, мікофенолату мофетил [9], інтравенозний імуноглобулін, ритуксимаб та омалізумаб (індивідуально) [10–15]. Індивідуальний мультидисциплінарний підхід до лікування є запорукою досягнення успішних результатів [16–18].

У нашій серії клінічного спостереження терапевтичний алгоритм включав системні глюкокортикостероїди курсом до 4 тижнів (пероральний преднізолон із урахуванням циркадного ритму або пульс-терапія дексаметазоном). Самоелімінацію протягом  $\approx$  2,5 тижня спостерігали лише в одного пацієнта (дитина 5 років).

Згідно з серією випадків і сучасними рекомендаціями запропоновано блок-схему діагностичного алгоритму (рис. 3), яка зосереджена на простих кроках: виключення альтернативних захворювань, раннє виключення герпесвірусних інфекцій при бульозних висипаннях і, у разі наявності лабораторних можливостей, пріоритетне направлення на біопсію з ПІФ.

Пропонований алгоритм для практики лікаря (інфекціоніста, сімейного лікаря, педіатра) в умовах обмежених ресурсів адаптовано з EADV S2k 2024 [1, 19] та власних даних.



**Рисунок 3. Алгоритм діагностичного пошуку при підозрі на лінійний IgA-бульозний дерматоз**

Класи рівнів доказовості (адаптовано з EADV S2k 2024):

— пряма імунофлуоресценція як золотий стандарт діагностики — клас I (рекомендується);

— виключення VZV/HSV перед призначенням імуносупресивної терапії — клас IIa (доцільно в більшості випадків);

— клінічна оцінка морфології висипань (кільцеподібні елементи, «нитки перлів») — клас IIb (допоміжний критерій).

**Обмеження.** Отримані результати слід інтерпретувати з урахуванням низки обмежень. Невеликий обсяг вибірки ( $n = 5$ ) не дозволяє екстраполювати висновки на ширшу популяцію пацієнтів та визначає описовий характер дослідження. Відсутність контрольної групи обмежує можливість порівняльної оцінки клінічних характеристик та ефективності терапевтичних підходів.

Визначення ймовірних тригерних факторів базувалося на анамнестичних даних, що може супроводжуватися інформаційним викривленням та не дозволяє встановити причинно-наслідкові зв'язки. Крім того, відсутність довгострокового спостереження та серологічного моніторингу не дає змоги оцінити стабільність ремісії та віддалені результати лікування.

Слід також враховувати, що у дослідження включалися пацієнти з клінічно встановленим діагнозом, що може зумовлювати селекційну упередженість і впливати на репрезентативність вибірки.

## Висновки

ЛАБД є рідкісним автоімунним дерматозом, який часто маскується під інфекційні та алергічні ураження шкіри і потребує міждисциплінарного діагностичного підходу. У практиці лікаря (інфекціоніста, сімейного лікаря, педіатра) ключовою є покрокова послідовність: при везикуло-бульозних висипаннях спочатку виключити VZV/HSV-інфекції (ПЛР для визначення ДНК VZV/HSV із везикул), консультація дерматолога, а далі ініціювати направлення на біопсію і ПІФ. Запропонований алгоритм може зменшити частоту помилкових діагнозів, підвищити безпеку призначення імуносупресії та скоротити час діагностики до верифікації ЛАБД.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконана коштом авторів проекту.

**Внесок авторів.** Шостакович-Корецька Л.Р. — концепція дослідження, збір даних, написання та редагування тексту; Будаєва І.В. — збір даних, написання тексту; Білоконь О.О. — аналіз літератури, редагування тексту; Серневич О.В. — клінічне ведення пацієнтів.

## Список літератури

1. Caux F, et al. S2k guidelines on diagnosis and treatment of linear IgA dermatosis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(6):1006-1023. doi: 10.1111/jdv.19880.

2. Wang KL, et al. Adult-onset linear IgA bullous dermatosis: a retrospective single-center cohort study of 81 patients and literature review. *Int J Dermatol.* 2024;63(7):936-941. doi: 10.1111/ijd.17041.

3. Wang KL, Lehman JS, Davis DMR. Linear IgA bullous dermatosis of childhood: Retrospective single-center cohort. *Pediatr Dermatol.* 2024 May-Jun;41(3):461-464. doi: 10.1111/pde.15567. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38378007.

4. Ohata C, Ishii N, Koga H, Nakama T. A clinical and serological study of linear IgA bullous dermatosis without linear immunoglobulin deposition other than IgA at the basement membrane zone using direct immunofluorescence. *Br J Dermatol.* 2017 Jul;177(1):152-157. doi: 10.1111/bjd.15232. Epub 2017 Mar 22. PMID: 27943257.

5. Becker M, Schumacher N, Schmidt E, Zillikens D, Sadik CD. Evaluation and Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with IgA Epidermolysis Bullosa Acquisita, Linear IgA Bullous Dermatitis, and IgG Epidermolysis Bullosa Acquisita. *JAMA Dermatol.* 2021 Aug 1;157(8):917-923. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0762. PMID: 34160564; PMCID: PMC8223139.

6. Hashimoto T, Yamagami J, Zone JJ. History, Diagnosis, Pathogenesis, and Nomenclature in Sublamina Densa-Type Linear IgA Disease. *JAMA Dermatol.* 2021 Aug 1;157(8):907-909. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0761. PMID: 34160568.

7. Shohei Egami, Chihiro Suzuki, Yuichi Kurihara, Jun Yamagami, Akiharu Kubo, Takeru Funakoshi, et al. Neonatal linear IgA bullous dermatosis mediated by breast milk-borne maternal IgA. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1107-1111. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2392.

8. Genovese G, et al. Linear IgA bullous dermatosis in adults and children: a clinical and immunopathological study of 38 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):115. doi: 10.1186/s13023-019-1089-2.

9. Lammer J, Hein R, Roenneberg S, Biedermann T, Volz T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(6):508-515. doi: 10.2340/00015555-3154.

10. Shin L, Gardner JT II, Dao H Jr. Updates in the diagnosis and management of linear IgA disease: a systematic review. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8):818. doi: 10.3390/medicina57080818.

11. Pereira AR, Moura LH, Pinheiro JR, Pasin VP, Enokihara MM, Porro AM. Vancomycin-associated linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis. *An Bras Dermatol.* 2016 Sep-Oct;91(5 suppl 1):35-38. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164665. PMID: 28300888; PMCID: PMC5324987.

12. Pinard C, Hebert V, Lecuyer M, Sacre L, Joly P. Linear IgA bullous dermatosis treated with rituximab. *JAAD Case Rep.* 2019;5(2):124-126. doi: 10.1016/j.jcdr.2018.11.004.

13. İslamoğlu ZGK, Akyürek FT. A case of recalcitrant linear IgA bullous dermatosis: successfully treated with rituximab. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12911. doi: 10.1111/dth.12911.

14. Maalouf NS, Hanna D. Linear IgA bullous dermatosis successfully treated with omalizumab: A case report. *JAAD Case Rep.* 2019 Oct 24;5(11):966-969. doi: 10.1016/j.jcdr.2019.08.019. PMID: 31687466; PMCID: PMC6820281.

15. Haulrig MB, Nielsen SL, Elberling J, Skov L. Linear IgA/IgG bullous dermatosis successfully treated with omalizumab: a case report. *Clin Case Rep.* 2022;10(3):e05368. doi: 10.1002/ccr3.5368.

16. van Beek N, Holtsche MM, Atefi I, Olbrich H, Schmitz MJ, Pruessmann J, et al. State-of-the-art diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Immunol.* 2024 Jun 6;15:1363032. doi: 10.3389/fimmu.2024.1363032. PMID: 38903493; PMCID: PMC11187241.

17. Kim YR, Kim JH, Kim SW, Lee JM, Bae JS. Linear IgA Bullous Dermatitis in Korea Using the Nationwide Health Insurance Database. *J*

*Clin Med.* 2024 Feb 19;13(4):1159. doi: 10.3390/jcm13041159. PMID: 38398470; PMCID: PMC10889246.

18. Ptak B, Knosala E, Wąsik G, Białynicki-Birula R, Baran W, Batorycka-Baran A. Linear IgA bullous dermatosis with Koebner phenomenon in a liver transplant patient. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Jun;39(3):629-631. doi: 10.5114/ada.2022.117587. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35950123; PMCID: PMC9326922.

19. Khan M, Park L, Skopit S. Management Options for Linear Immunoglobulin A (IgA) Bullous Dermatitis: A Literature Review. *Cureus.* 2023 Mar 21;15(3):e36481. doi: 10.7759/cureus.36481. PMID: 37090290; PMCID: PMC10115698.

Отримано/Received 03.02.2026  
Рецензовано/Revised 19.03.2026  
Прийнято до друку/Accepted 02.04.2026 ■

#### Information about authors

Liudmyla Shostakovych-Koretska, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: shost3@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3637-8457>

Iryna Budaeva, PhD in Medicine, Assistant Professor of the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: irina.repushka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4899-4799>

Oleksandr Bilokon, PhD in Medicine, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: belokonalex1988@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2890-5675>

Olha Sernevich, Pediatric Hematologist-Oncologist, Municipal Non-Profit Society "Regional Medical Center of Family Health" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine; e-mail: O.sernevich@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5937-5824>

**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 at the expense of the project authors.

**Authors' contribution.** L.R. Shostakovych-Koretska — study concept, data collection, manuscript writing and editing; I.V. Budaeva — data collection, manuscript writing; O.O. Bilokon — literature analysis, manuscript editing; O.V. Sernevich — clinical management of patients.

L.R. Shostakovych-Koretska<sup>1</sup>, I.V. Budaeva<sup>1</sup>, O.O. Bilokon<sup>1</sup>, O.V. Sernevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Non-Profit Society "Regional Medical Center of Family Health" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine

### Linear IgA-bullous dermatosis: a retrospective clinical case series with a proposed diagnostic algorithm in children and adults

**Abstract. Background.** Linear IgA bullous dermatosis (LABD) is a rare autoimmune subepidermal vesiculobullous disease affecting both children and adults and frequently mimicking infectious or allergic dermatoses. In clinical infectious disease practice, LABD may be misdiagnosed as varicella, recurrent herpes zoster, drug-induced toxicoderma, and other autoimmune bullous dermatoses. The purpose was to provide a pragmatic diagnostic algorithm for differentiating infectious and autoimmune vesiculobullous diseases based on an analysis of own clinical case series and up-to-date evidence, with an emphasis on accessible diagnostic steps under limited resources.

**Materials and methods.** This study is a retrospective clinical case series including 5 patients with clinically established LABD (two children aged 3 and 5; three adults aged 19, 25, and 27 years). All participants underwent clinical examination, basic laboratory tests; if indicated, polymerase chain reaction of vesicle contents for varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) 1/2 DNA to exclude the infectious nature of the disease. Based on the analysis of the literature and our own data, modern approaches to clinical morphological and immunopathological verification of LABD (biopsy + direct (DIF)/indirect immunofluorescence, linear IgA) were summarized. The report was prepared in accordance with the

CARE 2013 and STROBE guidelines. **Results.** In 4 of 5 cases, a potential trigger occurred 1–3 months before onset (acute respiratory viral infection or lacunar tonsillitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs/paracetamol use). Fever or systemic toxicity was absent in all patients. Lesions were polymorphic with annular/arciform clusters ("string of pearls"), with moderate pruritus in 4 of 5 cases. Mucosal involvement was not observed, except erosive cheilitis in one child. We propose a stepwise diagnostic algorithm prioritizing exclusion of VZV/HSV infection before prescription of immunosuppressive drugs and emphasizing DIF as the diagnostic gold standard. **Conclusions.** LABD remains a multidisciplinary diagnostic challenge. In conditions of limited availability of immunopathological verification of the disease, it is advisable to use a structured algorithm: 1) assessment of clinical morphology of rashes and possible triggers; 2) exclusion of herpesvirus infections (VZV/HSV) in bullous rashes; 3) consultation with a dermatologist; 4) referral for biopsy with DIF; 5) assessment of severity; 6) individualized selection of therapy taking into account severity and safety.

**Keywords:** linear IgA bullous dermatosis; diagnostic algorithm; polymerase chain reaction; varicella zoster virus; herpes simplex virus; direct immunofluorescence



## Корекція психоемоційних порушень у дітей з гемобластозами та коморбідним ожирінням

**Резюме. Актуальність.** Значні досягнення у педіатричній онкогематології в останні роки обумовлені сучасними протоколами поліхіміотерапії разом із трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, що призвело до поліпшення виживаності дітей з гемобластозами. Одночасно все більше дослідників акцентують увагу на довгострокових наслідках лікування, зосереджуючись на психоемоційних та метаболічних розладах. Ожиріння є важливим фактором, що може ускладнювати відновлення, впливаючи на емоційний стан, самооцінку та соціальну адаптацію дитини. Це обґрунтовує необхідність комплексного підходу до реабілітації. **Мета дослідження:** оцінити психоемоційний стан дітей із гемобластозами у періоді пізньої ремісії з урахуванням наявності коморбідного ожиріння та проаналізувати ефективність застосування екстракту *Passiflora incarnata*. **Матеріали та методи.** Дослідження виконано як проспективне одноцентрове нерандомізоване квазіекспериментальне. Обстежено 166 дітей віком 8–18 років із гемобластозами у стадії пізньої ремісії та 250 здорових дітей групи контролю. Оцінку психоемоційного стану проводили за шкалою Спілберге-ра — Ханіна та методикою Дембо — Рубінштейн. При статистичному аналізі використовувався ANOVA, а також *post hoc* тест Тьюкі з корекцією Бонферроні, тест  $\chi^2$  Пірсона та багатофакторний регресійний аналіз.  $\eta^2$  використовувався для розрахунку розміру ефекту. Розрахунок розміру вибірки проводився за допомогою *G\*Power* 3.1 ( $\alpha = 0,05$ ; потужність 80 %). **Результати.** У пацієнтів з гемобластозами виявлено вищий рівень тривожності та нижчу самооцінку, ніж у дітей контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Більш виражені зміни спостерігалися у дітей із супутнім ожирінням ( $p < 0,01$ ;  $\eta^2 \approx 0,27$ ). Застосування екстракту *Passiflora incarnata* супроводжувалося зниженням тривожності та підвищенням самооцінки ( $p < 0,01$ ). **Висновки.** Застосування стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata* може бути доцільним як ад'ювантний компонент у комплексній реабілітації дітей із гемобластозами та потребує подальшого підтвердження у рандомізованих контрольованих дослідженнях.

**Ключові слова:** гемобластоз; ожиріння; тривожність; самооцінка; *Passiflora incarnata*; діти

### Вступ

За останні кілька десятиліть педіатрична онкогематологія розвивалася завдяки інтенсивній поліхіміотерапії та трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Це дало змогу значно підвищити виживаність дітей із гемобластозом. Поряд із досягненням ремісії все більше уваги у наукових дослідженнях приділяється якості життя пацієнтів, наслідкам проведеного лікування та віддаленим ускладненням [1]. Одним із важливих аспектів залишається своєчасне виявлення супутніх соматичних і психоемоційних порушень, які

можуть позначатися на фізичному розвитку дитини, її поведінці та соціальній адаптації. Серед віддалених наслідків лікування усе частіше звертають увагу на формування ожиріння та метаболічного синдрому після завершення терапії гемобластозів [2, 3].

За даними літератури, у дітей після онкогематологічних захворювань нерідко спостерігаються підвищена тривожність, емоційне напруження, порушення сну та зниження якості життя [4–6]. Приєднання ожиріння може погіршувати психоемоційний стан, зокрема через формування негативного образу тіла, зниження

самооцінки та труднощі соціальної взаємодії. У таких випадках соматичні та психоемоційні порушення взаємно підсилюють одне одного та потребують комплексного підходу до корекції [7].

Ожиріння також пов'язане з підвищеним ризиком метаболічних ускладнень, здатне впливати на фармакокінетику протипухлинних препаратів та потенційно змінювати перебіг основного захворювання. Це підкреслює необхідність пошуку безпечних і ефективних підходів для корекції психоемоційних порушень у дітей цієї категорії. Через потенційні побічні ефекти, залежність та взаємодію з іншими ліками використання традиційних анксиолітичних засобів, особливо бензодіазепінів, у педіатричній практиці є рідкісним [8]. Фітотерапія останнім часом викликає інтерес як більш фізіологічний варіант підтримки. Екстракт *Passiflora incarnata* також має анксиолітичну активність, пов'язану з ГАМКергічною нейротрансмісією [9], що може допомогти зменшити симптоми тривоги та сприяти сну. Разом із тим питання його застосування у дітей із гемобластозами, особливо за наявності коморбідного ожиріння, залишається недостатньо вивченим і потребує подальшого аналізу [10].

Таким чином, оцінка психоемоційного стану дітей із гемобластозом та пошук шляхів його корекції є актуальним науковим і клінічним завданням.

**Мета дослідження:** оцінити особливості психоемоційного стану дітей із гемобластозом у періоді пізньої ремісії залежно від наявності коморбідного ожиріння та визначити ефективність застосування стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata*.

## Матеріали та методи

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та міжнародних етичних стандартів проведення біомедичних досліджень. Протокол був схвалений комісією з питань етики КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР (протокол № 20 від 20.01.2022 р.). Від законних представників усіх дітей отримано письмову інформовану згоду.

Дослідження проведено як проспективне одностороннє нерандомізоване квазіекспериментальне у 2022–2026 роках на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР та КНП «Дитяча міська поліклініка № 6» ОМР. У дослідження було включено 166 дітей віком від 8 до 18 років із підтвердженим діагнозом гемобластозу у стадії пізньої ремісії. Серед них у 66 пацієнтів виявлено коморбідне ожиріння відповідно до міжнародних критеріїв (індекс маси тіла > 95-го перцентилля для віку та статі). Контрольну групу становили 250 практично здорових дітей відповідного віку та статі без ознак хронічної патології.

До критеріїв включення належали: діти віком 8–18 років з підтвердженим діагнозом гемобластозу у стадії пізньої ремісії, можливість проведення психологічного тестування та наявність інформованої згоди законного представника.

До критеріїв виключення віднесено: тяжкі когнітивні порушення, декомпенсовані хронічні захворювання, гострі психотичні розлади та стани, що уне-

можливлували адекватне виконання психометричних тестів, а також відмова від участі у дослідженні.

Усі учасники були розподілені на групи: група 1 — контрольна (здорові діти); група 2 — діти з гемобластозом без ожиріння; група 3 — діти з гемобластозом та коморбідним ожирінням.

Розподіл пацієнтів у підгрупи фітотерапії (n = 86) та порівняння (n = 80) проводився нерандомізовано, на основі інформованої згоди батьків та послідовності включення у дослідження.

Відбір учасників, їх розподіл та включення до аналізу здійснювали відповідно до рекомендацій STROBE (Item 13). Було оцінено 198 пацієнтів на відповідність критеріям включення. Серед них 32 пацієнти були виключені (невідповідність критеріям включення або відмова від участі). У фінальний аналіз включено 166 дітей із гемобластозами у стадії пізньої ремісії. Пацієнти були розподілені на дві підгрупи залежно від застосування фітотерапії: група фітотерапії (n = 86) та група порівняння без фітотерапії (n = 80). Усі включені пацієнти завершили дослідження та були включені до фінального статистичного аналізу (n = 166). Розрахунок вибірки виконано з використанням програмного забезпечення G\*Power 3.1. ( $\alpha = 0,05$ ; потужність 80 %; очікуваний ефект середнього розміру). Мінімально необхідний обсяг вибірки становив 128 пацієнтів. Фактична вибірка (n = 166) є достатньою.

У складі комплексної реабілітації дітям основної групи призначали стандартизований екстракт *Passiflora incarnata* відповідно до фармакопейних стандартів у лікарській формі для перорального застосування. Препарат застосовували у віковому дозуванні: дітям віком 8–12 років — по 200–300 мг 2 рази на добу, дітям віком 13–18 років — по 300–500 мг екстракту 2–3 рази на добу. Тривалість курсу терапії становила 4 тижні. Препарат призначали як ад'ювантний компонент до стандартного комплексу реабілітаційних заходів без зміни базисної терапії. Оцінку безпеки та переносимості проводили шляхом клінічного моніторингу протягом усього періоду лікування з фіксуванням можливих небажаних явищ (сонливість, підвищена втомлюваність, запаморочення, диспептичні розлади, алергічні реакції). Клінічно значущих побічних ефектів, що потребували відміни терапії, під час дослідження не зафіксовано.

Рівень особистісної та ситуативної тривожності визначали за допомогою шкали Спілбергера — Ханіна [11]. Рівень та адекватність самооцінки оцінювали методом Дембо — Рубінштейн у модифікації А.М. Прихожан [12].

Статистичний аналіз проводили із застосуванням пакета SPSS Statistics, версія 26.0 (IBM Corp., США). Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро — Вілка. Для порівняння середніх значень між групами використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим post hoc аналізом (тест Тьюкі). З метою контролю помилки множинних порівнянь застосовували корекцію Бонферроні. Категоріальні змінні аналізували за допомогою  $\chi^2$ -критерію Пірсона. Для визначення незалежних факторів вико-

ристовували багатofакторний регресійний аналіз. Розмір ефекту оцінювали за  $\eta^2$  (eta squared). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати

Усі учасники дослідження пройшли стандартизований протокол обстеження, що включав клініко-антропометричний та психодіагностичний етапи. Базові клініко-демографічні характеристики обстежених дітей наведено в табл. 1. Досліджувані групи були статистично порівнянними за віком та статтю ( $p = 0,412$  та  $p = 0,537$  відповідно), що забезпечує коректність подальшого міжгрупового аналізу. У дітей із коморбідним ожирінням виявлено вірогідно вищі показники індексу маси тіла (ІМТ) та ІМТ SDS порівняно з іншими групами ( $p < 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,31$ ), що свідчить про значний розмір ефекту.

Аналіз показників психоемоційного стану продемонстрував наявність виражених відмінностей між групами (табл. 2). У дітей із гемобластозами без ожиріння виявлено підвищення рівнів особистісної та ситуативної тривожності, а також зниження самооцінки порівняно зі здоровими дітьми ( $p = 0,001$ – $0,004$ ). Наявність коморбідного ожиріння асоціювалася з більш вираженим погіршенням психоемоційного стану: рівень особистісної тривожності зростав у середньому на 16,1 %, а ситуативної — на 18,2 % ( $p = 0,002$ ;  $\eta^2 = 0,27$ ), тоді як самооцінка була вірогідно нижчою ( $p = 0,001$ ).

Оцінка ефективності фітотерапії (табл. 3) показала, що застосування стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata* супроводжувалося статистично значущим поліпшенням психоемоційних показників. Зокрема, у групі фітотерапії рівень самооцінки зріс на 25,8 %, а рівень особистісної тривожності знизився на 16,7 % ( $p = 0,001$ ). У міжгруповому аналізі після лікування показники у групі фітотерапії були вірогідно кращими порівняно з групою без фітотерапії ( $p = 0,003$ ;  $\eta^2 = 0,26$ ).

За результатами багатofакторного регресійного аналізу встановлено, що коморбідне ожиріння є незалежним фактором, асоційованим із підвищенням рівня особистісної тривожності ( $\beta = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ) та ситуативної тривожності ( $\beta = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ), а також зі зниженням рівня самооцінки ( $\beta = -0,29$ ;  $p < 0,001$ ). Застосування стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata* може бути пов'язане зі зниженням рівнів тривожності та підвищенням самооцінки ( $p < 0,01$ ).

## Обговорення

Отримані результати узгоджуються з сучасними міжнародними дослідженнями, що демонструють підвищену частоту тривожних розладів та погіршення якості життя у дітей, які перенесли онкогематологічні захворювання [4]. Сучасні дані свідчать, що як у дітей, так і у дорослих, які перенесли онкогематологічні захворювання, зберігається підвищений ризик розвитку метаболічних і психоемоційних порушень [13, 14].

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених дітей ( $M \pm SD$ ; 95% ДІ)

Показник	Група 1 (контроль), n = 250	Група 2 (гемобластоз без ожиріння), n = 100	Група 3 (гемобластоз з ожирінням), n = 66
Вік, років	13,2 ± 2,8 (12,85–13,55)	13,5 ± 2,6 (12,99–14,01)	13,8 ± 2,7 (13,15–14,45)
Стать (чол./жін.), n (%)	130 (52,0)/120 (48,0)	54 (54,0)/46 (46,0)	36 (54,5)/30 (45,5)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,8 ± 2,3 (19,51–20,09)	20,5 ± 2,6 (19,99–21,01)*	27,4 ± 3,1 (26,65–28,15)*
ІМТ SDS	0,1 ± 0,8 (0,00–0,20)	0,5 ± 0,9 (0,32–0,68)*	2,4 ± 0,6 (2,26–2,54)*
Тривалість ремісії, років	Не застосовується	2,8 ± 1,4 (2,53–3,07)	2,6 ± 1,3 (2,29–2,91)

Примітка: \* — статистична значущість відмінностей між групами (ANOVA з *post hoc* тестом Тьюкі та корекцією Бонферроні);  $\eta^2 = 0,31$  (великий ефект).

Таблиця 2. Показники психоемоційного стану дітей залежно від наявності гемобластозу та коморбідного ожиріння ( $M \pm SD$ ; 95% ДІ)

Показник	Група 1 (контроль) (n = 250)	Група 2 (без ожиріння) (n = 100)	Група 3 (з ожирінням) (n = 66)
Самооцінка, бали	85,0 ± 4,0 (84,5–85,5)	68,0 ± 5,0 (67,0–68,9)*	52,0 ± 5,0 (50,7–53,2)**
Особистісна тривожність, бали	38,2 ± 1,8 (37,98–38,42)	46,5 ± 2,1 (46,09–46,91)*	54,3 ± 2,4 (53,72–54,88)**
Ситуативна тривожність, бали	37,5 ± 1,7 (37,29–37,71)	47,2 ± 2,2 (46,77–47,63)*	55,8 ± 2,5 (55,20–56,40)**

Примітки: порівняння між групами проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з *post hoc* тестом Тьюкі та корекцією Бонферроні; розмір ефекту становив  $\eta^2 = 0,24$ – $0,27$ , що відповідає помірному ефекту; \* — порівняно з контрольною групою; \*\* — порівняно з групою без ожиріння.

Таблиця 3. Вплив фітотерапії на показники психоемоційного стану у дітей з гемобластозом (M ± SD; 95% ДІ)

Показник	Група 1 (контроль) (n = 250)	Дослідна група (до лікування) (n = 166)	Підгрупа фітотерапії (n = 86)	Підгрупа без фітотерапії (n = 80)
Самооцінка, бали	85,0 ± 3,0 (84,6–85,3)	62,0 ± 5,0 (61,2–62,7)*	78,0 ± 1,0 (77,7–78,2)**^	65,0 ± 4,0 (64,1–65,8)
Особистісна тривожність, бали	38,2 ± 1,8 (37,98–38,42)	52,1 ± 2,1 (51,77–52,43)*	43,4 ± 1,8 (43,02–43,78)**^	49,8 ± 2,0 (49,36–50,24)
Ситуативна тривожність, бали	37,5 ± 1,7 (37,29–37,71)	53,5 ± 2,3 (53,14–53,86)*	42,0 ± 1,5 (41,68–42,32)**^	50,3 ± 2,1 (49,84–50,76)

**Примітки:** порівняння виконували за допомогою ANOVA з *post hoc* тестом Тьюкі та корекцією Бонферроні; розмір ефекту для міжгрупових відмінностей становив  $\eta^2 = 0,26$ ; \* — порівняно з контрольною групою; \*\* — порівняно з показниками до лікування; ^ — порівняно з підгрупою без фітотерапії.

Виявлений вплив коморбідного ожиріння підтверджує концепцію біопсихосоціальної взаємодії, згідно з якою метаболічні, нейроендокринні та психосоціальні фактори взаємодіють комплексно [3, 7]. Імовірні механізми такого впливу включають поєднання нейроендокринних змін, системного запалення, а також психосоціальних факторів, як-от стигматизація, зниження самооцінки та соціальна ізоляція [6]. Результати багатофакторного аналізу у нашому дослідженні підтвердили незалежний внесок ожиріння у формування тривожних розладів, що підкреслює необхідність його врахування при плануванні індивідуалізованих реабілітаційних програм.

Важливим практичним аспектом є встановлення позитивного впливу стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata* на психоемоційний стан дітей. Отримані дані узгоджуються з результатами систематичних оглядів, у яких показано анксиолітичні властивості цієї рослини [8, 10]. Фармакологічний ефект препарату, ймовірно, реалізується через модуляцію ГАМКергічної нейротрансмісії, що забезпечує зниження тривожності без розвитку вираженої седатції, характерної для бензодіазепінів.

Отримані результати також відповідають сучасним тенденціям застосування нефармакологічних або малотоксичних методів корекції психоемоційних розладів у дітей [15, 16].

До обмежень результатів дослідження належать: відкритий дизайн дослідження, відсутність рандомізації, що потенційно підвищує ризик систематичної похибки відбору та впливу змішаних факторів, а також відносно короткий період спостереження.

Перспективою подальших досліджень є проведення рандомізованих контрольованих досліджень із більшими вибірками, що дозволить підтвердити ефективність фітотерапії на більш високому рівні доказовості, а також вивчення довготривалих ефектів застосування стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata*, зокрема в поєднанні з психотерапевтичними та реабілітаційними програмами.

## Висновки

1. Встановлено, що у дітей із гемобластозом у період пізньої ремісії спостерігаються виражені порушення психоемоційного стану, що проявляються підвищен-

ням рівнів особистісної і ситуативної тривожності та зниженням самооцінки.

2. Визначено, що коморбідне ожиріння є незалежним фактором ризику погіршення психоемоційного стану та пов'язане з більш вираженими порушеннями.

3. Отримано дані, що застосування стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata* супроводжується статистично значущим зниженням рівня тривожності.

4. Встановлено, що фітотерапія сприяє підвищенню рівня самооцінки та поліпшенню психоемоційної адаптації дітей.

5. Отримані результати свідчать про можливість використання стандартизованого екстракту *Passiflora incarnata* як додаткового компонента комплексної реабілітації, що потребує подальшого підтвердження у рандомізованих дослідженнях.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Внесок авторів.** Аряєв М.Л. — концепція та дизайн дослідження; Кенгельян Т.Р. — збір та аналіз даних; Сеньківська Л.І. — обробка результатів, написання тексту.

## Список літератури

1. Corominas-Herrero FJ, Navas-Carrillo D, Ortega-García JA, Martínez-Romera I, Orenes-Piñero E. Obesity and Metabolic Syndrome in Childhood Leukemia and in Long-Term Survivors: Causes and Personalized Treatments. *Cancers (Basel)*. 2025 Oct 27;17(21):3446. doi: 10.3390/cancers17213446.
2. Van den Oever SR, Mulder RL, Oeffinger KC, et al. Metabolic syndrome in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: recommendations for surveillance from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Endocrinol*. 2025 Mar 27;192(4):S27–S40. doi: 10.1093/ejendo/lvaf046.
3. Tan J, Shabane B, Orgel E, Mittelman SD. Metabolic Implications of Childhood Cancer. *Curr Pediatr Rep*. 2025;13:12. doi: 10.1007/s40124-025-00348-8.
4. Yılmaz O, Akça Ü, Barış HE, et al. Anxiety and depression in children with leukemia and lymphoma in remission. *HemaSphere*. 2019;3(Suppl 1):771–772.
5. Redondo-Tébar A, Rodríguez-Solana A, Gracia-Marco L, et al. Physical Activity, Fitness, and Health-Related Quality of Life in Children and Adolescent Cancer Survivors: A Cross-Sectional Study (iBoneFIT

Project). *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 19;17(6):1030. doi: 10.3390/cancers17061030.

6. Pawłowski P, Ziętara KJ, Zaj N, Samardakiewicz-Kirol E, Samardakiewicz M. Adolescent Survivors of Childhood Cancer: Biopsychosocial Challenges and the Transition from Survival to Quality of Life. *Children (Basel)*. 2025 Jul 25;12(8):980. doi: 10.3390/children12080980.

7. Abaturov O, Nikulina A. Comorbid conditions with obesity in children. *Children and adolescents health care*. 2022;(1):9-12. Ukrainian. doi: 10.53457/2022.1.2.

8. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders — A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Dec 19;12(12):3894. doi: 10.3390/nu12123894.

9. Rigillo G, Blom JMC, Cocchi A, et al. Medicinal Plants for Child Mental Health: Clinical Insights, Active Compounds, and Perspectives for Rational Use. *Children (Basel)*. 2025 Aug 28;12(9):1142. doi: 10.3390/children12091142.

10. La Tempa A, Ferraiuolo G, Pranzetti B, Prucoli J, Parmegiani A. *Passiflora incarnata* L. Herba in the treatment of anxiety symptoms and insomnia in children and adolescents with feeding and eating disorders. *Adolescents*. 2025;5(2):24. doi: 10.3390/adolescents5020024.

11. Spielberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (form Y) (self-evaluation questionnaire)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983. 36 p.

12. Москаленко В.В. Соціальна психологія: підручник. 2-ге вид. Київ: Центр учбової літератури, 2008. 688 с.

13. Bakker A, Streefkerk N, Bakker A, et al. A systematic review of health-related quality of life in children and adolescents during treatment for cancer. *EJC Paediatric Oncology*. 2023;2:100134. doi: 10.1016/j.ejcped.2023.100134.

14. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2371-2381. doi: 10.1001/jama.2013.6296.

15. Taşpınar P, Uysal G, Açıkgöz A. The effect of therapeutic play on anxiety and fear levels in 6-12-year old children undergoing central venous catheter insertion in a pediatric hematology-oncology unit: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2026 Feb;80:103049. doi: 10.1016/j.ejon.2025.103049.

16. Chow AJ, Saad A, Al-Baldawi Z, et al. Family-centred care interventions for children with chronic conditions: A scoping review. *Health Expect*. 2024 Feb;27(1):e13897. doi: 10.1111/hex.13897.

Отримано/Received 10.02.2026

Рецензовано/Revised 25.03.2026

Прийнято до друку/Accepted 09.04.2026

#### Information about authors

Mykola Aryayev, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of NAMSU, Head of the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: aryayev.nl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Tetiana Kenhelian, PhD student, Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: e-mail: tanysha95kengelian@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6295-9503>  
Liudmyla Senkivska, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: eyrena20@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>

**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.

**Authors' contribution.** M.L. Aryayev — concept and design of the study; T.R. Kenhelian — data collection and analysis; L.I. Senkivska — results processing, text writing.

M.L. Aryayev, T.R. Kenhelian, L.I. Senkivska  
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

### Correction of psycho-emotional disorders in children with hemoblastosis and comorbid obesity

**Abstract. Background.** Significant advances in pediatric oncohematology in recent years have been driven by modern polychemotherapy protocols combined with hematopoietic stem cell transplantation, which has led to improved survival rates in children with hemoblastoses. Simultaneously, a growing number of researchers focus their attention on long-term outcomes, especially psycho-emotional and metabolic abnormalities. Obesity is a critical dimension hindering the rehabilitation process, it impairs emotional status, self-esteem, social integration of a child, thus calling for multifaceted rehabilitation strategy. The purpose was to assess the psycho-emotional state of children with hemoblastoses in late remission considering comorbid obesity and to evaluate the effectiveness of *Passiflora incarnata* extract. **Materials and methods.** A prospective single-center non-randomized quasi-experimental study was conducted. It included 166 children aged 8–18 years with hemoblastoses in late remission and 250 healthy controls. Psycho-emotional status was assessed using

the Spielberger-Hanin scale and the Dembo-Rubinstein method. Statistical analysis included ANOVA with Tukey post hoc test and Bonferroni correction, Pearson's  $\chi^2$  test, and multivariate regression analysis. Effect size was estimated using  $\eta^2$ . Sample size calculation was done using G\*Power 3.1 ( $\alpha = 0.05$ ; power = 80 %). **Results.** Children with hemoblastoses demonstrated increased anxiety levels and reduced self-esteem compared to controls ( $p < 0.01$ ). Comorbid obesity was associated with more pronounced psycho-emotional disturbances ( $p < 0.01$ ;  $\eta^2 \approx 0.27$ ). The use of *Passiflora incarnata* extract contributed to reduced anxiety and improved self-esteem ( $p < 0.01$ ). **Conclusions.** The use of standardized *Passiflora incarnata* extract may be effective as an adjuvant component in the comprehensive rehabilitation of children with hemoblastoses and requires further confirmation in randomized controlled trials.

**Keywords:** hemoblastosis; obesity; anxiety; self-esteem; *Passiflora incarnata*; children

S. Henyk-Berezovska<sup>1</sup>, N. Kitsera<sup>2,3</sup>, N. Lukyanenko<sup>1</sup>, N. Kech<sup>1</sup>, M. Teneta<sup>1</sup>,  
N. Helner<sup>1</sup>, M. Drobchak<sup>1</sup>, Kh. Bakum<sup>1</sup>, V. Hlohus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>3</sup>Communal Nonprofit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Medical Diagnostic Centre", Lviv, Ukraine

## Maternal risk factors associated with birth defects in newborns: a case-control study in the Lviv Region (Ukraine) in 2002–2025

**Abstract. Background.** Birth defects (BDs) are a major cause of neonatal morbidity and mortality worldwide. Maternal socioeconomic, behavioral, and health factors may contribute to abnormal fetal development. **Objective:** to assess the association between maternal education, behavioral factors, and selected health conditions with BDs among newborns in the Lviv Region (Ukraine). **Materials and methods.** A case-control study was conducted using medical records from maternity hospitals in the Lviv Region (2002–2025). A total of 1,455 newborns with BDs and 1,448 healthy newborns (controls) were analyzed. Maternal education, reproductive history, lifestyle habits, endocrine disorders, extragenital diseases, and gynecological infections were evaluated. **Results.** Maternal educational level varied significantly between groups ( $p < 0.01$ ). Mothers with incomplete secondary education were more frequent in the BDs group (10.2 vs. 1.6 %; odds ratio (OR) = 7.069; 95% confidence interval (CI): 4.528–11.036,  $p < 0.01$ ), while there were less women with higher education in this group (24.5 vs. 30.2 %; OR = 0.811; 95% CI: 0.719–0.914;  $p < 0.01$ ). Smoking (13.5 vs. 5.5 %; OR = 2.69; 95% CI: 2.06–3.52;  $p < 0.001$ ) and alcohol consumption (2.0 vs. 0.14 %; OR = 14.6; 95% CI: 3.5–61.2;  $p < 0.001$ ) were more prevalent among mothers of affected newborns. Endocrine disorders were more frequent in the BDs group (24.6 vs. 14.0 %; OR = 2.02; 95% CI: 1.68–2.43;  $p < 0.001$ ), in most cases, it was thyroid diseases. Chronic extragenital disorders (33.1 vs. 22.0 %; OR = 1.501; 95% CI: 1.329–1.694;  $p < 0.01$ ) and gynecological infections (24.1 vs. 19.3 %; OR = 1.248; 95% CI: 1.086–1.435;  $p < 0.01$ ) were also significantly associated with BDs. No significant differences were observed between age at menarche, menstrual cycle characteristics, or hormonal contraceptive use ( $p > 0.05$ ). **Conclusions.** Maternal socioeconomic, behavioral, and health-related factors may in common influence the risk of BDs, supporting their multifactorial etiology and the role of modifiable determinants. Further large-scale population studies are needed to clarify causal mechanisms.

**Keywords:** birth defects; newborns; case-control study; behavioral factors; Ukraine

### Introduction

Birth defects (BDs) represent a major public health concern, accounting for approximately 20–30 % of infant mortality in developed countries and an increasing proportion in low- and middle-income regions [1]. Their multifactorial etiology involves genetic susceptibility and environmental

influences, including maternal health status and socioeconomic conditions. Recent studies have highlighted the role of endocrine disorders, maternal infections, smoking, alcohol exposure, and socioeconomic disadvantages in disrupting fetal development [2–5]. However, long-term population-based evidence from Eastern Europe remains limited [6, 7].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2026

© Видавель Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Кіцера Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри медичної біології та медичної генетики, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000, Україна; лікар-генетик, Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», вул. Ярослава Гашека, 2а, Львів, 79058, Україна; e-mail: nkitsera@gmail.com

For correspondence: Nataliya Kitsera, MD, PhD, Professor, Department of Medical Biology and Medical Genetics, Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Halytka st., Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine; Medical Geneticist, Communal Nonprofit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Medical Diagnostic Centre", 2a Yaroslav Hasek st., Lviv, 79058, Ukraine; e-mail: nkitsera@gmail.com

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

While some studies report little evidence linking specific exposures to particular birth defects, numerous investigations have demonstrated associations between socioeconomic status and general health outcomes, including the relationship between maternal education and developmental disabilities in children [4, 8]. Menstrual irregularities have also been linked to reproductive health problems [9].

BDs constitute a significant public health issue. Identification of potential risk factors should be a priority for public policy and health systems in order to design effective primary prevention strategies [10, 11]. Assessing exposure to harmful factors is particularly important, as many forms of BDs can be largely prevented by reducing risk before and during pregnancy [3, 12, 13].

This study **aimed** to evaluate maternal socioeconomic, medical, and behavioral risk factors associated with BDs in newborns in the Lviv Region of Ukraine.

## Materials and methods

A population-based case-control study [14, 15] was conducted using routinely collected medical data from maternity hospitals across the Lviv Region between January 2002 and September 2025. Systematic data collection was implemented across all maternity facilities in the region to ensure comprehensive surveillance of BDs. Primary registration records were completed by attending physicians for all eligible newborns. Below is a flowchart illustrating the selection of participants for a case-control study according to STROBE recommendations (Fig. 1).

The case group comprised 1,455 live-born infants diagnosed with selected congenital malformations, while the control group included 1,448 healthy full-term newborns of the same sex born during the same period. Controls were matched to cases by time and place of birth to minimize temporal and regional confounding. For each case, a standardized clinical registration form was completed, and a corresponding form was collected for a control newborn delivered on the same or the following day in the same maternity hospital. The control group was formed in accordance with national genetic surveillance protocols approved by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and the Ministry of Health of Ukraine (October 21, 2001).

Maternal information was extracted from standard obstetric records and included sociodemographic characteristics, reproductive history, pregnancy planning, pre-existing medical conditions, medication exposure, and lifestyle factors [16, 17]. Neonatal data were gestational age, birth weight, length, sex, and clinical diagnosis.

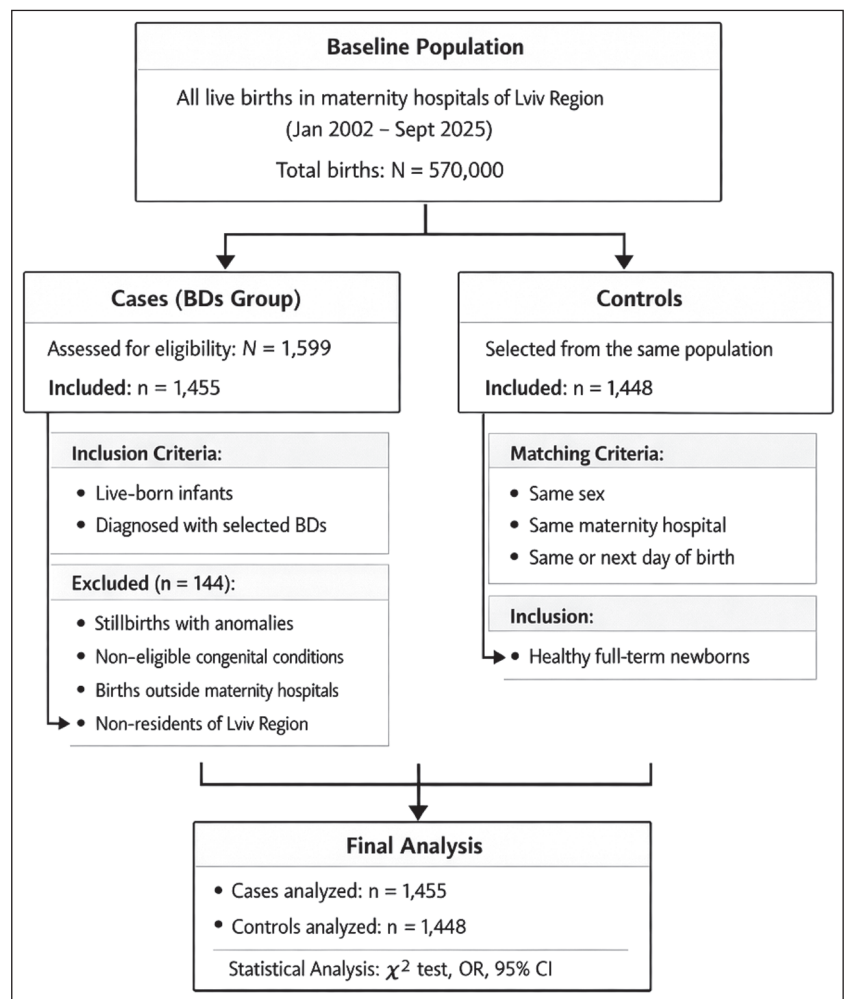
BDs were classified according to European surveillance standards and coded

using the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). The spectrum of anomalies included defects of the nervous, cardiovascular, craniofacial, musculoskeletal, gastrointestinal, and urogenital systems, as well as chromosomal abnormalities and multiple congenital anomalies. Major conditions were neural tube defects, orofacial clefts, abdominal wall defects, limb reduction anomalies, renal malformations, trisomies, and complex multisystem disorders.

Inclusion criteria: live-born infants with selected “model” BDs [16, 17]. Exclusion criteria: stillbirths with anomalies, congenital conditions outside the predefined classification framework, births to mothers residing outside the Lviv Region, and births occurring outside maternity hospitals (e.g., home or in transit). Such cases were rare and were excluded to ensure data consistency and completeness.

Ethical approval was obtained from the Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (approval No. 82, March 5, 2026). Written informed consent was obtained from all participating mothers.

Statistical analysis was performed using Statistica software and Microsoft Excel. Continuous variables were presented as means  $\pm$  standard deviations, while categorical



**Figure 1. Flow diagram of participant selection in the case-control study (STROBE-compliant)**

variables were expressed as frequencies and percentages. Associations between maternal factors and BDs were evaluated using odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Group comparisons were conducted using the chi-square ( $\chi^2$ ) test, with statistical significance set at  $p < 0.05$  [18].

## Results

Analysis of medical documentation of maternity hospitals in the Lviv Region, risk factors for the occurrence of BDs among newborns was conducted using the case-control method for 2002–2025. During this period, 1,455 cards were filled out for newborns with BDs and 1,448 cards for healthy children. Cases of “model” BDs were identified in 732 (50.3 %) boys and 723 (49.7 %) girls. In the control group, there were 727 (50.2 %) boys, 721 (49.8 %) girls.

The spectrum of BDs among 1,455 newborns: BDs and deformations of the musculoskeletal system — 328 (22.54 %), cleft lip and palate — 235 (16.15 %), chromosomal anomalies — 216 (14.85 %), BDs of the genital organs — 200 (13.75 %), of the nervous system — 154 (10.58 %), multiple BDs — 111 (7.63 %), BDs of the cardiovascular system — 104 (7.15 %), of the digestive system — 71 (4.88 %), of the urinary system — 23 (1.58 %), of the eye, ear, neck — 10 (0.69 %), of the respiratory system — 3 (0.2 %). In an earlier study, we described the distribution of BDs among newborns in the Lviv Region for the period 2002–2020 [16]. The ordering of BD types observed in 2002–2025 remained consistent with the pattern reported for 2002–2020.

The distribution of maternal educational attainment in the group of newborns with BDs and the control group is presented in Table 1. Education levels varied significantly between the two groups ( $p < 0.01$ ). Mothers with incomplete secondary education were significantly more frequent in the BDs group compared to the control group (10.2 vs. 1.6 %;  $p < 0.01$ ). The risk of BDs childbirth among these women was significantly higher (OR = 7.069; 95% CI: 4.528–11.036). Conversely, the proportion of mothers with higher education was significantly lower in the BDs group than in the control group (24.5 vs. 30.2 %), with a statistically significant protective association (OR = 0.811; 95% CI: 0.719–0.914;  $p < 0.01$ ). The prevalence of special secondary education did not differ significantly between groups ( $p > 0.05$ ), whereas secondary education was associated with a modest but statistically significant increase in risk (31.5 vs. 27.3 %;  $p < 0.05$ ; OR = 1.220; 95% CI: 1.040–1.432). The category of unknown educational level was significantly more com-

mon in the control group (10.5 vs. 3.6 %;  $p < 0.01$ ). This may be attributed to the greater will of mothers of affected newborns to disclose their educational and occupational information in an effort to identify potential causes of the malformation, whereas some mothers of healthy children declined to provide such data, considering it irrelevant to the study.

The analysis of the “unknown” education category demonstrated a statistically significant association with reduced odds of BDs (OR = 0.347; 95% CI: 0.256–0.653;  $p < 0.01$ ), with an estimated statistical power exceeding 99 %. However, sensitivity analyses indicated that this finding likely reflects missing data bias rather than a true protective effect. In a worst-case scenario, the association remained below unity, suggesting that the result is robust but should be interpreted with caution due to potential information bias. Maternal education differed significantly between groups, with lower educational attainment being more common among mothers of children with BDs, while higher education was less frequent.

The mean age at menarche among mothers in the BDs group was  $13.3 \pm 1.0$  years and did not differ significantly from that of the control group ( $13.2 \pm 1.1$  years;  $p > 0.05$ ). In both groups, menstrual cycle length ranged from 25 to 35 days, with menstruation lasting 3–7 days. Regular use of hormonal contraceptives was reported by 19 (1.3 %) mothers in the BDs group and 17 (1.2 %) in the control group, with no significant difference between groups (OR = 1.11; 95% CI: 0.57–2.17;  $p > 0.05$ ).

Smoking was reported by 197 (13.5 %) mothers in the BDs group and 79 (5.5 %) in the control group, indicating a significantly increased risk of birth defects (OR = 2.69; 95% CI: 2.06–3.52;  $p < 0.001$ ). Alcohol consumption was reported by 29 (2.0 %) women in the BDs group and 2 (0.14 %) in the control group, indicating a significantly increased risk of birth defects (OR = 14.6; 95% CI: 3.5–61.2;  $p < 0.001$ ). No cases of drug use were reported in either group.

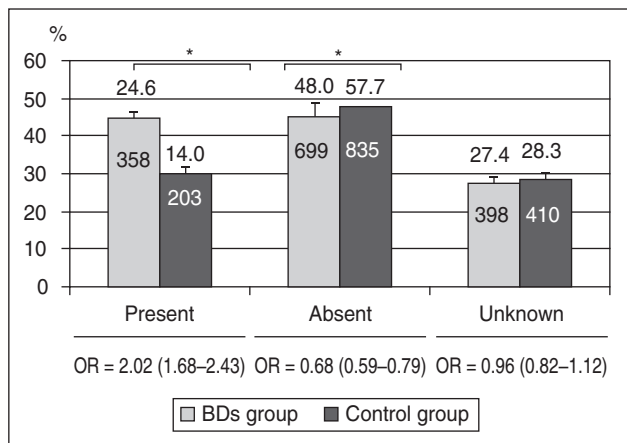
Endocrine disorders (including autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, hypothyroidism, diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, and pituitary adenoma) were identified in 358 (24.6 %) women in the BDs group, which was significantly higher than in the control group, where such conditions were observed in 203 (14.0 %) women (OR = 2.02; 95% CI: 1.68–2.43;  $p < 0.001$ ; Fig. 2). Thyroid diseases predominated among the identified endocrine disorders, likely reflecting endemic iodine deficiency and the high prevalence of goiter in the Lviv Region.

**Table 1. Distribution by education of mothers of newborns with BDs and the control group**

Education	BDs group		Control group		Statistical significance p	$\chi^2$	p	OR (95% CI)
	n = 1,455	%	n = 1,448	%				
Incomplete secondary	149	10.2	23	1.6	< 0.01	97.471	< 0.001	7.069 (4.528–11.036)
Secondary	458	31.5	396	27.3	< 0.05	5.961	0.015	1.220 (1.040–1.432)
Special secondary	439	30.2	440	30.4	> 0.05	0.016	0.900	0.993 (0.889–1.109)
Higher	356	24.5	437	30.2	< 0.01	11.927	< 0.001	0.811 (0.719–0.914)
Unknown	53	3.6	152	10.5	< 0.01	51.958	< 0.001	0.347 (0.256–0.653)

Furthermore, endocrine pathology was absent significantly more often in the control group (835 cases, 57.7 %) than in the BDs group (699, or 48.0 %): OR = 0.68; 95% CI: 0.59–0.79;  $p < 0.001$ . No statistically significant difference was observed for the “unknown” category (OR = 0.96; 95% CI: 0.82–1.12;  $p > 0.05$ ), which accounted for approximately 27–28 % of observations in both groups. The statistical power to detect differences of this magnitude was low (about 10 %), indicating a high probability of a type II error. Sensitivity analyses showed that exclusion of missing data (complete-case analysis) did not materially affect the results. In worst-case scenarios, the overall association between maternal endocrine disorders and birth defects remained stable, suggesting that missing data did not substantially bias the main findings.

A history of oncological disease was reported in two women in the study group (astrocytoma and cervical cancer) and in three women in the control group (thyroid cancer, breast cancer, and Hodgkin lymphoma), with no statistically significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ). All malignancies had been diagnosed at stages I–II, were treated, and the patients were in remission at the time of pregnancy and delivery.



**Figure 2. Comparison of the proportion of endocrine diseases in mothers of newborns with birth defects and the control group**

Note: \* –  $p < 0.01$ .

**Table 2. Distribution of chronic diseases among mothers of newborns with BDs and the control group**

Chronic diseases	BDs group		Control group		Statistical significance	$\chi^2$	p	OR (95% CI)
	n = 1,455	%	n = 1,448	%				
Present	481	33.1	319	22.0	< 0.01	44.213	< 0.001	1.501 (1.329–1.694)
Absent	584	40.1	779	53.8	< 0.01	54.830	< 0.001	0.746 (0.690–0.807)
Unknown	390	26.8	350	24.2	> 0.05	2.649	0.104	1.109 (0.979–1.256)

**Table 3. Comparison of the proportion of gynecological infections in mothers of newborns with birth defects and the control group**

Chronic diseases	BDs group		Control group		Statistical significance	$\chi^2$	p	OR (95% CI)
	n = 1,455	%	n = 1,448	%				
Present	350	24.1	279	19.3	< 0.01	9.799	0.002	1.248 (1.086–1.435)
Absent	720	49.5	774	53.5	> 0.05	4.576	0.033	0.926 (0.863–0.994)
Unknown	385	26.5	395	27.3	> 0.05	0.247	0.619	0.970 (0.860–1.094)

Comparison of the specific gravity of chronic diseases (cardiovascular diseases, bronchial asthma, pathology of the organs of vision, chronic diseases of the kidneys, liver, rheumatism, etc.) in mothers from the study and control groups is given in Table 2. Extragenital pathology was present in 481 (33.1 %) mothers from the group of newborns with BDs and in 319 (22.0 %) mothers from the control group (OR = 1.501; 95% CI: 1.329–1.694;  $p < 0.01$ ). In the control group, most mothers (53.8 %) were significantly more likely to have no chronic diseases (OR = 0.746; 95% CI: 0.690–0.807;  $p < 0.01$ ) compared to mothers who gave birth to children with BDs – 40.1 %. The difference in the category “unknown” is statistically insignificant ( $p > 0.05$ ). This category accounted for approximately 24–27 % of observations in both groups and showed no statistically significant association with birth defects (OR = 1.109; 95% CI: 0.979–1.256;  $p > 0.05$ ). The statistical power to detect differences of this magnitude was low (approximately 15–20 %), indicating a potential risk of type II error. Sensitivity analyses demonstrated that exclusion of missing data (complete-case analysis) did not materially change the results, and even under worst-case assumptions, the overall associations remained stable, suggesting that missing data had a limited impact on the main findings.

As shown in Table 3, gynecological infections were present in 350 (24.1 %) women in the BDs group compared to 279 (19.3 %) in the control group, showing a statistically significant association with increased risk of birth defects (OR = 1.248; 95% CI: 1.086–1.435;  $p < 0.01$ ). The absence of genital infections was slightly more frequent in the control group (53.5 vs. 49.5 %) and was associated with a marginal reduction in risk (OR = 0.926; 95% CI: 0.863–0.994;  $p > 0.05$ ). No statistically significant difference was observed for the “unknown” category (26.5 vs. 27.3 %; OR = 0.970; 95% CI: 0.860–1.094;  $p > 0.05$ ).

## Discussion

This long-term population-based study demonstrates that maternal socioeconomic disadvantage, unhealthy lifestyle behaviors, endocrine pathology — particularly thyroid disease, chronic illnesses, and gynecological infections — significantly increase the risk of BDs.

In studies examining the influence of maternal education, it was found that mothers with incomplete secondary education had a significantly higher risk of giving birth to a child with BDs [19]. In contrast, Argentine physicians reported that maternal education does not have a significant impact on the likelihood of delivering a child with BDs, low birth weight, or other complications [20]. Ethiopian researchers observed that among mothers of children with BDs, there were more illiterate women or those with incomplete education; however, no statistically significant differences were identified when compared to mothers of healthy children [21].

In a case-control study, Chinese investigators [2] collected data from 749 children with congenital heart defects and 880 children without any BDs to assess the association between various factors and the occurrence of developmental defects in offspring. Mothers of children with BDs were significantly more likely to have incomplete education (39.39 %), whereas this proportion was 8.87 % in the control group. Higher education was also significantly more common among mothers of healthy children (17.39 %) compared to mothers of affected children (8.38 %). In our study, mothers of healthy children more frequently had higher education compared to mothers of children with BDs; however, the difference was not statistically significant.

According to data from Indian researchers [22], health risks — including younger maternal age at childbirth, illiteracy, high parity, and tobacco consumption — are substantially more prevalent among women from indigenous people regions. The most commonly observed risk factor was the absence of formal education (44.35 %) [22]. In our study, the proportion of mothers with incomplete secondary education in the study group was significantly higher compared to the control group (10.2 %,  $p < 0.01$ ).

Menstrual cycle reflects the physiological processes by which body prepares for a possible pregnancy following ovulation, that is, the monthly release of a mature oocyte [9]. The onset of menstruation (menarche) signifies the progression of sexual maturation in female adolescents. Menarche occurs on average at the age of 12.6 years, with a wide range of onset from 9 to 16 years. The average menstrual cycle lasts 28 days, starting from the first day of menstruation. Variations in cycle length are common, and women may experience a wide spectrum of menstrual disorders [23].

Researchers from the National Institute of Health and Medical Research, France [24], conducted an analysis of general reproductive characteristics among mothers of 22 infants with BDs and 894 healthy infants. It was found that mothers of children with BDs experienced menarche at a later age (13.4 vs. 12.8 years), had a higher frequency of irregular menstrual cycle (77 vs. 40 %), and longer cycle durations (32.9 vs. 30.1 days). Physicians from the French city of Clamart [25] also reported that menarche occurred later in mothers of infants with BDs (14.3 vs. 12.8 years). These mothers were more likely to present with prolonged menstrual cycles and abnormalities in their obstetric and gynecological history. In contrast to these studies, our study did not reveal any statistically significant differences between the two groups of mothers with respect to age at menarche, menstrual cycle duration, or duration of menstruation.

The biological mechanisms underlying the effects of tobacco smoke on fetal development have been investigated in numerous large-scale studies. It has been established that more than 7,000 chemical compounds can cross the placental barrier and may exert direct harmful effects on the developing fetus [12, 26–28]. However, the association between maternal cigarette smoking and BDs in offspring remains inconsistent across studies [3, 29–31]. For example, researchers from the United States report that women who smoke during pregnancy are more likely to deliver infants with lower birth weight and at earlier gestational ages; however, no significant association with BDs was observed [32].

Given the uncertainty regarding the relationship between maternal smoking and BDs, British researchers conducted a systematic review of studies published between 1959 and 2010 that reported the prevalence of BDs among children born to women who smoked during pregnancy compared to non-smokers [33]. Significant positive associations with maternal smoking were identified for multiple categories of anomalies, including cardiovascular/heart defects, musculoskeletal anomalies, limb reduction defects, clubfoot, craniosynostosis, facial and eye defects, orofacial clefts, anal atresia, and others.

Chinese researchers have reported that maternal smoking before or during pregnancy significantly increases the risk of specific subtypes of BDs, including hypospadias, limb reduction defects, gastroschisis, congenital diaphragmatic hernia, cleft lip with or without cleft palate, and isolated cleft palate [31]. Other investigators have noted that both active and passive maternal smoking, as well as paternal smoking, are associated with an increased risk of congenital heart defects in offspring [34].

Additional studies from the United States also indicate that maternal smoking during pregnancy contributes to an elevated risk of BDs [3]. It represents a major global public health concern, not only because of its detrimental effects on maternal health but also due to association with adverse outcomes in offspring, including BDs. This is supported by the findings of our study in which mothers of children with BDs smoked 2.47 times more frequently than mothers of healthy children. Therefore, smoking cessation may represent an effective strategy for reducing the risk of BDs in newborns [28].

The present study demonstrated a significantly higher prevalence of endocrine disorders among mothers of children with birth defects compared to the control group, supporting the growing evidence that maternal endocrine health is an important factor in fetal development. Thyroid diseases predominated in our cohort, a finding that may reflect regional characteristics, as the Lviv Region of Ukraine is recognized as an endemic area for iodine deficiency and increased thyroid pathology [35]. Iodine deficiency is known to disrupt thyroid function and has been associated with adverse pregnancy and neurodevelopmental outcomes [36, 37]. Maternal thyroid hormones play a crucial role in early embryogenesis, even mild dysfunction may contribute to disturbances in organogenesis [38]. The association between endocrine disorders and congenital anomalies is well established. Both overt and subclinical hypothyroidism has been linked to adverse perinatal outcomes and an increased

risk of congenital anomalies [39, 40]. Autoimmune thyroiditis was frequently observed in our study population and has additional affect on pregnancy through immune-mediated mechanisms and impaired placental function.

Other endocrine conditions may also play a role. Maternal diabetes mellitus remains a well-recognized teratogenic factor, with hyperglycemia contributing to abnormal embryonic development via oxidative stress and altered cellular signaling. Contemporary studies confirm its association with congenital malformations, particularly cardiovascular defects [41]. Similarly, polycystic ovary syndrome has been associated with metabolic and hormonal disturbances that may negatively influence fetal outcomes.

The higher proportion of mothers without endocrine pathology in the control group further supports the potential contribution of endocrine factors. However, the study design and reliance on documented medical histories may underestimate subclinical disorders and preclude causal inference. Future population studies with biochemical assessment are warranted. Overall, these findings highlight that early detection and management of endocrine disorders, particularly in regions with endemic iodine deficiency, where preventive strategies may improve reproductive outcomes, are important for the clinical and public health.

Our study found a significantly higher prevalence of chronic diseases among mothers of infants with BDs, with a larger proportion of women having no chronic conditions in the control group. This association is consistent with growing evidence that maternal multimorbidity and specific chronic conditions increase the risk of adverse fetal outcomes, including BDs [42–44]. Maternal chronic kidney disease and other renal disorders have been linked to higher odds of malformations across multiple organ systems, underscoring the importance of preconception counseling and close antenatal surveillance [45]. Maternal chronic respiratory disease (e.g., asthma) and cardiometabolic conditions also appear to contribute to congenital risk, likely via impaired maternal-placental physiology, inflammation, and altered oxygen/nutrient delivery [46]. Population studies further indicate that multiple chronic conditions amplify perinatal risk and adverse neonatal outcomes, supporting the interpretation that extragenital pathology may act cumulatively rather than as isolated risk factors [10]. Given the observational design and reliance on recorded histories, our results warrant confirmation in population with standardized comorbidity scoring and mechanistic investigation of placental adaptations in affected pregnancies [13].

## Strengths and limitations

This study is based on a large population-based dataset including 1,455 cases and 1,448 controls collected over a 23-year period, providing high statistical power and stable estimates. The use of standardized medical records and regional surveillance covering all maternity hospitals in the Lviv Region ensured consistent data collection and reduced the likelihood of selection bias. The consistency of associations across several independent risk factors (endocrine disorders, smoking, alcohol consumption, and infections), as well as additional sensitivity analyses support the robustness of the findings.

The main limitation of the study is the use of aggregated data, which precluded adjustment for confounders in a multivariable model. In addition, a substantial proportion of missing data (approximately 25–27 % for some variables) may have introduced information bias; however, sensitivity analyses indicated that this did not materially affect the observed associations. Some exposures were self-reported and therefore may be subject to underreporting. Finally, as with all case-control studies, the results reflect associations and should not be interpreted as evidence of causality.

## Conclusions

Maternal educational attainment differed significantly between groups ( $p < 0.01$ ): incomplete secondary education was more common in the BDs group (10.2 vs. 1.6 %;  $p < 0.01$ ), whereas higher education was less frequent (24.5 vs. 30.2 %;  $p < 0.01$ ). Adverse maternal behavioral factors were significantly more prevalent among mothers of affected newborns, including smoking (13.5 vs. 5.5 %;  $p < 0.05$ ) and alcohol consumption (2.0 vs. 0.14 %;  $p < 0.001$ ). No statistically significant intergroup differences were observed in maternal reproductive characteristics, including age at menarche, menstrual cycle parameters, and hormonal contraceptive use ( $p > 0.05$ ). Endocrine disorders were significantly more frequent in the BDs group (24.6 vs. 14.0 %;  $p < 0.01$ ), with thyroid diseases predominating. Maternal health conditions, including chronic extragenital diseases (33.1 vs. 22.0 %;  $p < 0.01$ ) and genital infections (24.1 vs. 19.3 %;  $p < 0.01$ ), were more prevalent among mothers of newborns with birth defects. These findings suggest that maternal socioeconomic, behavioral, and health-related factors may jointly influence the risk of BDs, underscoring their multifactorial nature and the potential role of modifiable determinants. Further large-scale population studies are needed to clarify the underlying mechanisms and causal relationships.

## References

- Li Y, He C, Yu H, Wu D, Liu L, Zhang X. Global, regional, and national epidemiology of congenital birth defects in children from 1990 to 2021: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):484. doi: 10.1186/s12884-025-07612-1.
- Deng C, Pu J, Deng Y, et al. Association between maternal smoke exposure and congenital heart defects from a case-control study in China. *Sci Rep*. 2022;12(1):14973. doi: 10.1038/s41598-022-18909-y.
- Finn J, Suhl J, Kancherla V, Conway KM, Oleson J, et al. Maternal cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res*. 2022;114(13):746-758. doi: 10.1002/bdr2.2059.
- Dingemann C, Sonne M, Ure B, Bohnhorst B, von Kaisenberg C, Pirr S. Impact of maternal education on the outcome of newborns requiring surgery for congenital malformations. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214967. doi: 10.1371/journal.pone.0214967.
- Dyląg KA, Anunziata F, Bandoli G, Chambers C. Birth Defects Associated with Prenatal Alcohol Exposure — A Review. *Children (Basel)*. 2023;10(5):811. doi: 10.3390/children10050811.
- Volosovets OP, Kryuchko TO, Veselskyi VL, et al. Congenital Anomalies In Children Of Ukraine: 25-Year Monitoring Of Morbidity And Prevalence. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2193-2197. doi: 10.36740/WLek202010116.

7. Vulcănescu A, Siminel MA, Dinescu SN, Dîjmărescu AL, Manolea MM, Săndulescu SM. Neonatal Mortality Due to Early-Onset Sepsis in Eastern Europe: A Review of Current Monitoring Protocols During Pregnancy and Maternal Demographics in Eastern Europe, with an Emphasis on Romania — Comparison with Data Extracted from a Secondary Center in Southern Romania. *Children (Basel)*. 2025;12(3):354. doi: 10.3390/children12030354.
8. Wogayehu B, Demissie T, Alemayehu M, Wolka E, Daka K. Magnitude and risk factors of khat, alcohol and cigarettes use among pregnant women in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):795. doi: 10.1186/s12884-024-06999-7.
9. De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: A questionnaire study on 3,783 students. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(Suppl 1):S84-92. doi: 10.4103/2230-8210.140251.
10. Nakanishi K, Saijo Y, Yoshioka E, et al. Association between maternal multimorbidity and preterm birth, low birth weight and small for gestational age: a prospective birth cohort study from the Japan Environment and Children's Study. *BMJ Open*. 2023;13:e069281. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069281.
11. Narapureddy BR, Zahrani Y, Alqahtani HEM, et al. Examining the Prevalence of Congenital Anomalies in Newborns: A Cross-Sectional Study at a Tertiary Care Maternity Hospital in Saudi Arabia. *Children (Basel)*. 2024;11(2):188. doi: 10.3390/children11020188.
12. Adeoye IA. Alcohol consumption and tobacco exposure among pregnant women in Ibadan, Nigeria. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):570. doi: 10.1186/s12888-022-04210-9.
13. Khalilipalandi S, Lemieux A, Lauzon-Schnittka J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Prenatal Risk Factors for Congenital Heart Disease: Part 1. Maternal Chronic Diseases and Parental Exposures. *Can J Cardiol*. 2024;40(12):2476-2495. doi: 10.1016/j.cjca.2024.07.004.
14. Eng A, Mannetje A, Ellison-Loschmann L, et al. Case-Control Study of Congenital Anomalies: Study Methods and Nonresponse Bias Assessment. *Birth Defects Res*. 2025;117(2):e2457. doi: 10.1002/bdr2.2457.
15. Miao S, Liu L, Tang Y, Ge H. Season, household registry and isolated birth defects: a population-based case-control study in Danyang, China. *Int Health*. 2024;16(5):562-567. doi: 10.1093/inthealth/ihae034.
16. Hnateiko O, Kitsera N, Henyk-Berezovska S, Lukyanenko N, Hruzyntseva N. Assessment of risk factors for development of birth defects among newborns in Lviv region in 2002–2020 (part 1). *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2022;2(69):1-9. doi: 10.25040/ntsh2022.02.15.
17. Hnateiko O, Kitsera N, Henyk-Berezovska S, Lukyanenko N, Lototska-Savchak O, Hruzyntseva N. The influence of risk factors on the development of birth defects among newborns in Lviv region (Ukraine) in 2002–2022 (part 2). *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;1(73):1-9. doi: 10.25040/ntsh2024.01.15.
18. Walters SJ, Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences*, 5th ed. Wiley-Blackwell; 2022. 448 p.
19. Bello-Alvarez LM, Fernández-Félix BM, Alloitoy J, Thangaratnam S, Zamora J. Effects of maternal education on maternal and perinatal outcomes: An individual participant data meta-analysis of 2,356,402 pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2026;172(2):886-895. doi: 10.1002/ijgo.70401.
20. Martínez JI, Figueroa MI, Alfaro Gómez EL, Dipierri JE. Newborn anthropometry, maternal capital, and altitude in the highland population from the province of Jujuy, Argentina. *Am J Phys Anthropol*. 2021;175(1):25-35. doi: 10.1002/ajpa.24215.
21. Abebe S, Gebru G, Amenu D, Mekonnen Z, Dube L. Risk factors associated with congenital anomalies among newborns in southwestern Ethiopia: A case-control study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245915. doi: 10.1371/journal.pone.0245915.
22. Doke PP, Gothankar JS, Chutke AP, et al. Prevalence of pre-conception risk factors for adverse pregnancy outcome among women from tribal and non-tribal blocks in Nashik district, India: a cross-sectional study. *Reprod Health*. 2022;19(1):166. doi: 10.1186/s12978-022-01473-z.
23. Greydanus DE, Omar HA, Tsitsika AK, Patel DR. Menstrual Disorders in Adolescent Females: Current Concepts. *Dis Mon*. 2009;55:45-113. doi: 10.1016/j.disamonth.2008.10.004.
24. Spira A, Spira N, Papiernik-Berkauer E, Schwartz D. Pattern of menstrual cycles and incidence of congenital malformations. *Early Hum Dev*. 1985;11(3-4):317-324. doi: 10.1016/0378-3782(85)90085-4.
25. Troya M, Bomsel-Helmreich O, Bertrand P, Papiernik E, Spira A. Relationship between the characteristics of the menstrual cycle and congenital malformations in the human. *Early Hum Dev*. 1985;11(3-4):307-315. doi: 10.1016/0378-3782(85)90084-2.
26. Perera AS, Jayasinghe RM, Rajapakse A, Ratnayake RMHE, Jayasinghe RD. Second hand smoking and tobacco use among pregnant women in Yatinuwara Medical Officer of Health (MOH) area in Sri Lanka. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2021;11(3):442-446. doi: 10.1016/j.jobcr.2021.05.001.
27. Quinton AE, Cook CM, Peek MJ. The relationship between cigarette smoking, endothelial function and intrauterine growth restriction in human pregnancy. *BJOG*. 2008;115(6):780-784. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01691.x.
28. Zhang Q, Zhang ZC, He XY, Liu ZM, Wei GH, Liu X. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urogenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:973016. doi: 10.3389/fped.2022.973016.
29. Cevik J, Salehi O, Gaston J, Rozen WM. Maternal Cigarette Smoking and Congenital Upper and Lower Limb Differences: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(13):4181. doi: 10.3390/jcm12134181.
30. Kjersgaard CL, Arendt LH, Ernst A, et al. Lifestyle in Pregnancy and Hypospadias in Sons: A Study of 85,923 Mother-Son Pairs from Two Danish Pregnancy Cohorts. *Clin Epidemiol*. 2022;14:149-157. doi: 10.2147/CLEP.S335877.
31. Yang L, Wang H, Yang L, Zhao M, Guo Y, Bovet P, Xi B. Maternal cigarette smoking before or during pregnancy increases the risk of birth congenital anomalies: a population-based retrospective cohort study of 12 million mother-infant pairs. *BMC Med*. 2022;20(1):4. doi: 10.1186/s12916-021-02196-x.
32. Woods SE, Raju U. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study. *JABFP*. 2001;14(5):330-334.
33. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173,687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):589-604. doi: 10.1093/humupd/dmr022.
34. Zhao L, Chen L, Yang T, et al. Parental smoking and the risk of congenital heart defects in offspring: An updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(12):1284-1293. doi: 10.1177/2047487319831367.
35. Tomashevskyy Y, Makar R, Safonova O, et al. Iodine Deficiency Hypothyroidism in Residents of the Prykarpattia Region: Results of the First Phase of the Clinical Examination Using Pyruvate Dehydrogenase and  $\alpha$ -ketonuria Tests. *Lviv Clinical Bulletin*. 2014;1-2(5-6):18-22. doi: 10.25040/lkv2014.01.018.

36. Pasyechko NV, Chukur OO, Krytskyy TI, Bob AO. Iodine status of children and women of reproductive age in the Western region of Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(7):541-547. doi: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186057.
37. Paienok OS, Hrytshyn BR, Ihnatovych SV. Features of gestation course in women with nodular goiter under conditions of iodine deficiency. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2024;1(85):28-33. doi: 10.30978/CEES-2024-1-28.
38. Chernikova D. Iodine deficiency in Ukraine: current state of the problem and effective strategies for overcoming it. *Health-ua. Pediatrics*. 2024;2(73). Available from: [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2024/Pediatrics\\_2\\_2024/Pediatrics\\_2\\_2024\\_str\\_17.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2024/Pediatrics_2_2024/Pediatrics_2_2024_str_17.pdf).
39. Kiran Z, Sheikh A, Humayun KN, Islam N. Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism. *Ann Med*. 2021;53(1):1560-1568. doi: 10.1080/07853890.2021.1970798.
40. Vargová V, Pytliak M, Mechirová V, Felsőci M. Maternal autoimmune thyroiditis and congenital malformations of newborns in a cohort of Slovak women. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(17-18):470-474. doi: 10.1007/s10354-010-0824-z.
41. Elhassan YH, Alahmadi F, Albadawi EA, et al. The Relationship Between Maternal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and the Incidence of Congenital Heart Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites*. 2024;14(12):709. doi: 10.3390/metabo14120709.
42. Alkhodier AA, Alsaif AS, Alqntash NH, et al. Pregnancy and Inflammatory Rheumatological Diseases: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2023;15(10):e47277. doi: 10.7759/cureus.47277.
43. Kinnunen J, Nikkinen H, Keikkala E, et al. Gestational diabetes is associated with the risk of offspring's congenital anomalies: a register-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):708. doi: 10.1186/s12884-023-05996-6.
44. Liu W, Ren L, Fang F, Chen R. Maternal pre-pregnancy overweight or obesity and risk of birth defects in offspring: Population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(5):862-872. doi: 10.1111/aogs.14786.
45. Han SH, Kim Z, Jeong S, et al. Risk of congenital malformation in newborns from mothers with kidney diseases in a nationwide cohort study. *Commun Med (Lond)*. doi: 10.1038/s43856-026-01397-w.
46. Kempainen M, Kirjavainen T, Helle E, Gissler M. Association of maternal asthma with congenital heart defects in offspring. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2025;104(10):1849-1858. doi: 10.1111/aogs.70032.

Received 10.02.2026

Revised 25.03.2026

Accepted 16.04.2026

#### Information about authors

Sofia Henyk-Berezovska, PhD in Medicine, Scientific Department, State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: berezovska.s@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8735-2396>

Nataliya Kitsera, MD, PhD, Professor of the Department of Medical Biology and Medical Genetics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; Medical Geneticist at the Communal Nonprofit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Medical Diagnostic Centre", Lviv, Ukraine; e-mail: nkitsera@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6617-9336>

Natalia Lukyanenko, MD, PhD, Professor, Chief of the Clinical Genetic Department, State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: nslukyanenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Natalia Kech, MD, PhD, Professor, Chief of the Department of Epidemiology of Congenital and Hereditary Pathology, State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kechnatalia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7935-4829>

Mariana Teneta, Junior Research Fellow at the Department of Epidemiology of Congenital and Hereditary Pathology, State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: m.teneta@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8935-9989>

Nadiya Helner, PhD in Medicine, Head of the Department of Medical Genetic Center, State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: nadiyahelner@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5193-1847>

Marta Drobchak, PhD, Geneticist, Scientist at the Department of Epidemiology of Congenital and Hereditary Pathology, State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: marta.igorivna017@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-9477-5262>

Khrystyna Bakum, Geneticist at the Department of Medical Genetic Center, State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tryndus@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0877-6327>

Valentyna Hlohus, Junior Research Fellow, Pediatrician, Department of Epidemiology of Congenital and Hereditary Pathology, State Institution "Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: valentyanaks@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0349-0986>

**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.

**Authors' contribution.** S. Henyk-Berezovska — conceived and designed the study, collected the data, performed the analysis, wrote and drafted the manuscript; N. Kitsera — conceived and designed the study, performed the analysis, contributed to the interpretation of the results, wrote and drafted the manuscript; N. Lukyanenko — conceived and designed the study, contributed to the interpretation of the results; N. Kech, Kh. Bakum — contributed to the interpretation of the results; M. Drobchak — contributed to the interpretation of the results, collected the data; M. Teneta, V. Hlohus — collected the data; N. Helner — performed the analysis.

Геник-Березовська С.<sup>1</sup>, Кіцера Н.<sup>2,3</sup>, Лук'яненко Н.<sup>1</sup>, Кеч Н.<sup>1</sup>, Тенета М.<sup>1</sup>, Гельнер Н.<sup>1</sup>, Дробчак М.<sup>1</sup>, Бакум Х.<sup>1</sup>, Глогузь В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

<sup>3</sup>Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», м. Львів, Україна

### Материнські фактори ризику, пов'язані із вродженими вадами розвитку в новонароджених: дослідження типу «випадок — контроль» у Львівській області (Україна) у 2002–2025 роках

**Резюме. Актуальність.** Вроджені вади розвитку (ВВР) є основною причиною неонатальної захворюваності та смертності в усьому світі. Соціально-економічні, поведінкові і медичні фактори матері можуть призводити до аномального

розвитку плода. **Мета:** оцінити зв'язок між освітою матері, поведінковими факторами й окремими патологіями та ВВР у новонароджених у Львівській області (Україна). **Матеріали та методи.** У дослідженні типу «випадок — контроль» вико-

ристовувалися медичні записи з пологових будинків Львівської області (2002–2025). Загалом проаналізовано дані 1455 новонароджених із ВВР та 1448 здорових новонароджених (контрольна група). Було оцінено освіту матері, репродуктивний анамнез, спосіб життя, ендокринні розлади, екстрагенітальні захворювання й гінекологічні інфекції. **Результати.** Рівень освіти матерів вірогідно відрізнявся між групами ( $p < 0,01$ ). Матерів із незакінченою середньою освітою в групі новонароджених із ВВР було більше (10,2 проти 1,6 %; відношення шансів (ВШ) = 7,069; 95% довірчий інтервал (ДІ): 4,528–11,036;  $p < 0,01$ ), а з вищою освітою — менше (24,5 проти 30,2 %; ВШ = 0,811; 95% ДІ: 0,719–0,914;  $p < 0,01$ ). Куріння (13,5 проти 5,5 %; ВШ = 2,69; 95% ДІ: 2,06–3,52;  $p < 0,001$ ) та вживання алкоголю (2,0 проти 0,14 %; ВШ = 14,6; 95% ДІ: 3,5–61,2;  $p < 0,001$ ) частіше відзначалися серед матерів дітей із ВВР. Ендокринні захворювання також були більш поширеними в групі ВВР (24,6 проти 14,0 %; ВШ = 2,02; 95% ДІ:

1,68–2,43;  $p < 0,001$ ), переважно за рахунок патології щитоподібної залози. Хронічні екстрагенітальні захворювання (33,1 проти 22,0 %; ВШ = 1,501; 95% ДІ: 1,329–1,694;  $p < 0,01$ ) та гінекологічні інфекції (24,1 проти 19,3 %; ВШ = 1,248; 95% ДІ: 1,086–1,435;  $p < 0,01$ ) також мали вірогідний зв'язок із ВВР. Водночас не виявлено статистично значущих відмінностей щодо віку менархе, характеристик менструального циклу і застосування гормональних контрацептивів ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Соціально-економічні, поведінкові та пов'язані зі здоров'ям фактори матері можуть спільно впливати на ризик виникнення ВВР, підтверджуючи їх багатофакторну етіологію і роль модифікованих детермінант. Для уточнення причинно-наслідкових механізмів необхідні подальші масштабні проспективні дослідження.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку; новонароджені; дослідження типу «випадок — контроль»; поведінкові фактори; Україна

Christin Andriani<sup>1,3</sup>, Putu Siska Suryaningsih<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Faculty of Medicine, Pelita Harapan University, Tangerang, Indonesia<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Udayana University, Denpasar, Indonesia<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia

## Clinical predictors of length of stay among neonates admitted to a NICU in a secondary referral hospital in Indonesia

**Abstract. Background.** Length of stay (LOS) in the neonatal intensive care units (NICUs) shows illness severity and healthcare resource utilization. Longer hospitalizations raise the risk of complications and impose substantial economic and psychosocial burdens on families. Evidence regarding the factors influencing NICU LOS in secondary referral hospitals in Indonesia remains limited. **Materials and methods.** This retrospective observational study included 97 neonates admitted to the NICU of a secondary referral hospital in Indonesia between August 2024 and August 2025. Independent variables were sex, mode of delivery, gestational age, birth weight, Apgar scores, age at initiation of trophic feeding, and oxygen support category. LOS was measured in days. Mann-Whitney U and Pearson-Spearman correlation tests were used for bivariate analysis. Variables with  $p < 0.10$  were entered into a multivariable Poisson regression model to identify independent predictors of LOS. **Results.** The median LOS was 10 days (interquartile range 11; range 3–72 days), and the mean was 13.65 days. Bivariate analysis showed significant associations between LOS and gestational age ( $p < 0.001$ ), birth weight ( $p < 0.001$ ), Apgar score at 5 minutes ( $p = 0.029$ ), age at trophic feeding initiation ( $p < 0.001$ ), and oxygen support category ( $p = 0.002$ ). In the multivariable analysis, each additional week of gestational age was associated with a lower LOS (adjusted rate ratio (aRR) = 0.25; 95% confidence interval (CI): 0.06–0.98;  $p = 0.047$ ). Each 100 g rise in birth weight also reduced LOS (aRR = 0.16; 95% CI: 0.04–0.69;  $p = 0.002$ ). On the other hand, each day of delay in initiating trophic feeding was associated with a higher LOS (aRR = 2.68; 95% CI: 1.05–6.86;  $p = 0.039$ ). **Conclusions.** Gestational age, birth weight, and the timing of trophic feeding were strong predictors of NICU length of stay. Early identification of high-risk neonates and timely initiation of enteral feeding may help shorten hospitalization and improve resource utilization. This is particularly important for NICUs in resource-limited hospitals. **Keywords:** neonatal intensive care; length of stay; prematurity; birth weight; trophic feeding; Indonesia

### Introduction

Neonatal mortality is a leading cause of infant deaths in developing countries [1]. The neonatal period, especially the first week, is a critical and high-risk time, accounting for about 75 % of neonatal deaths [2, 3]. Length of stay (LOS) in the neonatal intensive care unit (NICU) reflects illness severity, resource use, hospital cost, and infection risk [4, 5].

NICU LOS is increasingly recognized as an indicator of care quality. Prolonged LOS imposes economic and psychosocial burdens on families, healthcare systems, and societies, especially in developing regions [6, 7].

Many studies identify birth weight and gestational age as key predictors of NICU LOS. Systematic reviews link birth weight, gestational age, sepsis, and respiratory disorders with longer stays, and similar findings emerge from research in low- and middle-income countries (LMIC) [6, 8].

Understanding LOS and its predictors not only helps clinicians communicate more effectively with parents and reduce their anxiety during NICU stays but also informs strategies to reduce costs and improve care quality [9, 10]. By identifying and addressing risk factors for prolonged LOS, healthcare providers can shorten hospitalizations [11]. However, despite the global importance of LOS, evidence

on specific factors influencing NICU LOS in secondary referral hospitals in Indonesia is lacking. Addressing this gap is crucial for improving neonatal outcomes and optimizing resource allocation in these settings.

**The purpose** of the study was to identify predictors of NICU LOS in a secondary referral hospital in Indonesia.

## Materials and methods

### Study design and setting

This retrospective observational study was conducted at Wangaya Regional Hospital in Denpasar (Bali, Indonesia) from August 2024 to August 2025. This hospital is a secondary referral public facility serving a busy urban area. It takes cases from nearby primary and secondary units. Wangaya provides full maternal and neonatal care, including a NICU for at-risk and critically ill newborns.

Ethical approval was obtained from Wangaya Regional Hospital's Ethics Committee (No. 000.9.2/1867/RSUDW). Since the study was retrospective with anonymized data, informed consent was not required.

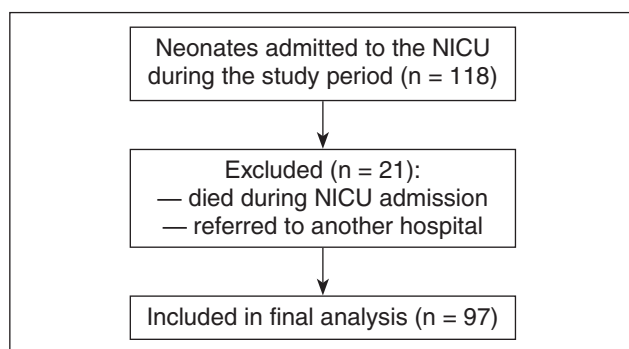
### Inclusion and exclusion criteria

All neonates admitted to the NICU during the study were screened. Inclusion criteria: discharge alive and complete medical records. Neonates who died in the NICU or were referred elsewhere before completing treatment were excluded. Of 118 neonates admitted, 21 were excluded (due to death or transfer), leaving 97 for final analysis (Fig. 1).

### Data collection

Data were extracted from medical records using a standardized form. The dependent variable was LOS, measured in days from NICU admission to discharge. Independent variables included demographic and clinical characteristics: sex, gestational age, birth weight, Apgar scores, mode of delivery, age at initiation of trophic feeding (TF), and type of oxygen support. Gestational age and birth weight were recorded at birth. Apgar scores were assessed at 1 and 5 minutes. Age at initiation of TF was the number of days from birth to the first enteral feeding. Oxygen support was categorized as nasal or non-nasal (e.g., continuous positive airway pressure (CPAP) or mechanical ventilation).

To reduce bias, we used a standard collection form and included only neonates with complete records. This approach reduced selection bias by including all eligible neonates. Therefore, the study population consisted of all neonates meeting the criteria during the specified period.



**Figure 1. Participant flow diagram**

### Statistical analysis

Analysis used SPSS version 25. Continuous variables were assessed for normality with the Shapiro-Wilk test. Since several variables, including LOS, were not normally distributed, results are presented as both mean  $\pm$  standard deviation (SD) and median (interquartile range (IQR)) to provide a comprehensive summary of the data.

Bivariate analysis was performed using the Mann-Whitney U test to compare LOS across categorical variables: sex, mode of delivery, and oxygen support. For continuous predictors (gestational age, birth weight, Apgar score, and age at initiation of TF), we used the Pearson and Spearman correlation test to assess associations.

Univariate Poisson regression used LOS as the outcome and all candidate predictors as inputs. Model fit was assessed using the deviance and Pearson chi-square statistics. As mild overdispersion was found (deviance/df > 1), robust standard errors were used.

Predictors with  $p < 0.10$  in univariate tests were included in a multivariable Poisson regression to identify independent predictors of LOS. Subsequently, we reported adjusted rate ratios (aRRs) and 95% confidence intervals (CI).

To assess multicollinearity among continuous predictors, we calculated variance inflation factors (VIFs), with values > 5 indicating potential multicollinearity. Subsequently, we ran a post-hoc power analysis using G\*Power. With a moderate effect ( $f^2 = 0.15$ ),  $p = 0.05$ , and three main predictors, power was about 0.82. Finally, this study is reported in accordance with the STROBE guidelines for observational studies.

## Results

A total of 97 neonates admitted to the NICU between August 2024 and August 2025 who were discharged alive were included in the analysis. Baseline characteristics and bivariate analyses are presented in Table 1.

The median LOS was 10 days (IQR 11; range 3–72), with a mean of 13.65 days. Of the study population, 71.1 % were male, and 28.9 % were female, with no significant difference in LOS between sexes ( $p = 0.898$ ). Mode of delivery was also not associated with LOS ( $p = 0.864$ ).

Gestational age was significantly associated with LOS ( $p < 0.001$ ), with greater gestational maturity corresponding to shorter hospitalization. Similarly, birth weight showed a significant inverse association with LOS ( $p < 0.001$ ). The Apgar score at 5 minutes was significantly associated with LOS ( $p = 0.029$ ), whereas the 1-minute Apgar score was not ( $p = 0.051$ ).

Age at initiation of TF was significantly associated with LOS ( $p < 0.001$ ), with later initiation linked to longer hospitalization. Additionally, the oxygen support category was also associated with LOS ( $p = 0.002$ ), with neonates receiving nasal oxygen support having longer LOS than those receiving non-nasal support (e.g., CPAP or mechanical ventilation).

Variables with  $p$ -values < 0.10 in the bivariate analyses were included in the multivariable Poisson regression model. As shown in Table 2, each additional week of gestational age was associated with a lower LOS rate (aRR = 0.25; 95% CI 0.06–0.98;  $p = 0.047$ ). Each 100-grams increase in

birth weight is also associated with a reduced rate of LOS (aRR = 0.16; 95% CI 0.04–0.69;  $p = 0.002$ ). In contrast, each day of delay in TF initiation was associated with LOS (aRR = 2.68; 95% CI 1.05–6.86;  $p = 0.039$ ). Apgar scores and oxygen support category were not significant in the adjusted model.

Multicollinearity was assessed using VIFs, and no evidence of problematic multicollinearity was observed (all VIFs < 5). The model demonstrated acceptable goodness-of-fit, although mild overdispersion was present (deviance/df = 1.93; Pearson  $\chi^2/df = 2.04$ ). Sensitivity analyses yielded consistent results (data not shown).

## Discussion

This study examined the LOS of neonates admitted to the NICU and its associated factors, including sex, mode of delivery, gestational age, birth weight, Apgar scores, age at initiation of TF, and oxygen support category. The mean LOS was 13.65 days, with a median of 10 days. Comparable

findings have been reported in a study from Western Hunan, China, which documented a mean LOS of 11.08 days [5]. Pepler et al. also reported a median LOS of 11 days in a private NICU in South Africa [11]. In contrast, studies from Eastern Sudan reported a shorter mean LOS of 5.1 days with a median of 4 days [4], while research from Ethiopia found a median LOS of 7 days [12]. These differences are likely attributable to variations in gestational age and birth weight across study populations.

The present study demonstrated that LOS was significantly associated with gestational age, birth weight, and age at initiation of TF ( $p < 0.05$ ). In the multivariable analysis, each additional week of gestational age was associated with a lower rate of length of stay (aRR = 0.25; 95% CI: 0.06–0.98;  $p = 0.047$ ). This indicates that greater gestational maturity is linked to shorter hospitalization. These findings align with previous research showing that gestational age is one of the most influential predictors of LOS in the NICU [13, 14]. Murki et al. reported that each one-week decrease in gesta-

**Table 1. Baseline characteristics and bivariate analysis**

Characteristics	n (%) or mean $\pm$ SD	Median (IQR)	LOS, median (IQR), days	p value
<b>Sex</b>				
Male	69 (71.1 %)	–	9 (5–16)	0.898
Female	28 (28.9 %)	–	10 (6–18)	
<b>Mode of delivery</b>				
Spontaneous	26 (26.8 %)	–	9 (5–17)	0.864
Caesarean section	71 (73.2 %)	–	10 (6–17)	
<b>Gestational age, weeks</b>	35.70 $\pm$ 2.84	35.7 (33.9–38.0)	–	< 0.001
<b>Birth weight, grams</b>	2300 $\pm$ 720	2200 (1720–2950)	–	< 0.001
<b>APGAR score (1 minute)</b>	5.75 $\pm$ 1.74	6 (5–7)	–	0.051
<b>APGAR score (5 minutes)</b>	6.81 $\pm$ 1.61	7 (6–8)	–	0.029
<b>Age at initiation of TF, days</b>	2.57 $\pm$ 3.52	1 (1–3)	–	< 0.001
<b>Oxygen support</b>				
Nasal	50 (51.5 %)	–	12 (8–22)	0.002
Non-nasal	47 (48.5 %)	–	8 (6–12)	

**Note:** statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Table 2. Multivariable Poisson regression analysis for factors associated with LOS**

Variable	aRR (95% CI)	p value
Gestational age (per 1-week increase)	0.25 (0.06–0.98)	0.047
Birth weight (per 100 g increase)	0.16 (0.04–0.69)	0.002
Apgar score at 1 minute (per 1-point increase)	0.42 (0.02–7.39)	0.966
Apgar score at 5 minutes (per 1-point increase)	1.75 (0.24–12.78)	0.470
Age at initiation of TF (per 1-day delay)	2.68 (1.05–6.86)	0.039
Oxygen support (nasal vs. non-nasal)	0.67 (0.44–1.02)	0.064

**Notes:** model fit statistics: AIC = 598.84; BIC = 622.01; deviance/df = 1.93 and Pearson  $\chi^2/df = 2.04$  indicate mild overdispersion; statistically significant at  $p < 0.05$ .

tional age increased the average LOS by about 9 days. Similarly, a study conducted in South Africa found that neonates born at lower gestational ages were nearly twice as likely to experience prolonged hospitalization (OR = 2.01; 95% CI: 1.6–2.61) [15].

Preterm infants have a substantially higher risk of neonatal mortality, morbidity, and long-term developmental complications. Compared with term infants, preterm neonates are more vulnerable to complications such as respiratory distress syndrome, feeding intolerance, and thermoregulation instability due to their physiological immaturity. Evidence from the United States and the United Kingdom confirms that preterm infants are readmitted to hospital at significantly higher rates than their term-born counterparts. This pattern is further supported by data from LMIC settings; a competing-risk analysis conducted in Ethiopia found that lower gestational age and birth weight were the strongest predictors of extended NICU stay, with complications such as respiratory distress syndrome and apnea markedly reducing the probability of timely discharge [16, 17].

Birth weight was also independently associated with length of stay. Each 100 g increase in birth weight was associated with a reduced rate of hospitalization duration (aRR = 0.16; 95% CI: 0.04–0.69;  $p = 0.002$ ). This suggests that infants with higher birth weight achieve clinical stability more rapidly, resulting in earlier discharge. These findings are consistent with prior studies demonstrating that low birth weight is a major contributor to prolonged NICU hospitalization due to increased risk of complications such as respiratory distress, hypoglycemia, and infection. Furthermore, low birth weight often reflects underlying prematurity or intrauterine growth restriction, both of which are associated with greater neonatal morbidity and delayed clinical stabilization. An Ethiopian cohort study corroborated these findings in an LMIC context, reporting that increasing birth weight was associated with a progressively higher cumulative incidence of discharge among preterm neonates [8, 18].

Addressing prolonged NICU stay attributable to prematurity and low birth weight requires upstream intervention beginning well before delivery. Maternal malnutrition, including low pre-pregnancy weight, short stature, insufficient caloric intake, and micronutrient deficiencies, remains a leading modifiable risk factor, particularly in LMIC settings such as Indonesia. A 2024 WHO expert consultation emphasized that integrated, multisectoral programs combining nutritional, psychosocial, and healthcare components during the preconception and antenatal periods can meaningfully reduce the incidence of low birth weight and preterm birth. In the Indonesian context, strengthening antenatal nutrition screening and referral pathways at the primary health center (Puskesmas) level would be a practical and scalable strategy to reduce the burden of prematurity-related NICU admissions. Obstetricians and midwives are therefore well-positioned to identify at-risk mothers early and implement evidence-based preventive measures to reduce neonatal morbidity and shorten NICU length of stay [19, 20].

Age at TF initiation was another independent predictor of length of stay. Each day of delay in TF initiation was associated with a longer hospitalization duration (aRR = 2.68;

95% CI: 1.05–6.86;  $p = 0.039$ ). Early enteral nutrition supports gastrointestinal maturation and improves feeding tolerance, thereby facilitating earlier clinical stabilization and discharge. These findings are consistent with WHO recommendations and prior studies demonstrating that early enteral feeding initiation is associated with shorter NICU stays and improved outcomes. Specifically, initiation within the first 72 hours of life has been associated with reduced mortality and shorter LOS across multiple settings [18, 21]. Evidence from LMIC contexts further supports this relationship; a cohort study from Ethiopia showed that very-low-birth-weight neonates who achieved full enteral feeding earlier had significantly shorter NICU stays. A systematic review similarly concluded that early enteral feeding protocols are safe and feasible in resource-limited settings [22–24].

Sex, mode of delivery, Apgar scores, and oxygen support category were not independently associated with LOS in the multivariable analysis. Although Apgar scores and oxygen support category showed statistically significant associations with LOS in the bivariate analysis, these associations were attenuated to non-significance following adjustment for gestational age and birth weight. This pattern is most likely explained by confounding: both Apgar scores and the need for respiratory support are strongly influenced by gestational age and birth weight, such that once these underlying determinants are controlled for, the residual independent contributions of Apgar scores and oxygen support to LOS are no longer detectable. In other words, the apparent associations observed in the bivariate analysis reflect the degree of prematurity and low birth weight rather than independent causal pathways. These observations are consistent with prior evidence demonstrating that the prognostic value of Apgar scores is substantially attenuated when gestational age and birth weight are taken into account [25].

The bivariate finding that neonates receiving nasal oxygen support had a longer length of stay than those receiving non-nasal support (median 12 vs. 8 days;  $p = 0.002$ ) appears counterintuitive, as non-nasal modalities such as CPAP and mechanical ventilation are typically associated with greater clinical severity. This apparent paradox may be explained, in part, by survivor bias and selection effects inherent to the study design. Neonates requiring more intensive respiratory support are more likely to experience early mortality or to be referred to higher-level facilities and were therefore excluded from the final analysis. As a result, the non-nasal support group in this study may represent a selected subset of survivors, potentially with shorter observed hospital stays. In contrast, neonates receiving nasal oxygen support may include a broader clinical spectrum, particularly those requiring prolonged stabilization and monitoring. Importantly, this association did not persist in the multivariable analysis, suggesting that it was confounded by underlying factors such as gestational age and birth weight, rather than reflecting an independent effect of the oxygen support modality [26].

These findings have several practical implications for neonatal care in resource-limited settings. Early identification of neonates at high risk of prolonged hospitalization — particularly those born preterm or with low birth weight — can support more effective resource allocation and improve communication with families regarding expected length of

stay. Prompt initiation of trophic feeding represents a feasible, low-cost intervention with the potential to shorten NICU stay. In line with recommendations from the World Health Organization, clinically stable preterm and low-birth-weight infants should receive early enteral feeding, ideally within the first 24–72 hours of life [27]. Initial feeding volumes are typically started at low levels (approximately 10–20 mL/kg/day) and advanced gradually based on feeding tolerance [28]. In secondary referral hospitals in Indonesia and similar resource-limited settings, implementing a standardized, written TF protocol should be considered a high-priority quality improvement measure. Such protocols should define the timing of feeding initiation, initial feeding volumes, rates of advancement, and clear criteria for feeding intolerance. These measures require minimal resources and

can be integrated into existing clinical workflows. Integration of such protocols into the Indonesian national neonatal care pathway (Panduan Praktik Klinis) would further standardize practice and reduce variation across secondary-level facilities, ultimately improving efficiency, reducing health-care costs, and optimizing NICU resource utilization.

This study has several limitations. First, its retrospective design relied on routinely collected medical records, which may be incomplete and subject to measurement variability. In addition, the exclusion of neonates who died during NICU admission may have introduced survivor bias, potentially underestimating the true length of stay among more severely ill patients. Second, although multiple clinically relevant variables were included, residual confounding cannot be ruled out due to the absence of important clinical

**Table 3. STROBE Statement – checklist of items that should be included in reports of observational studies**

	Item No.	Recommendation	Relevant text from manuscript
1	2	3	4
Title and abstract	1	a) indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	This retrospective observational study included 97 neonates
		b) provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	This retrospective observational study included 97 neonates. The median LOS was 10 days (IQR 11), with a mean of 13.65 days. Gestational age, birth weight, and age at initiation of TF were significantly associated with LOS. Lower gestational age, lower birth weight, and delayed initiation of trophic feeding are key determinants of prolonged NICU stay
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	LOS in the NICUs is a key indicator of illness severity, efficiency of care, and resource utilization
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	This study was conducted to identify the determinants of length of stay among neonates admitted to the NICU of a secondary referral hospital in Indonesia
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	This retrospective observational study was conducted at Wangaya Regional Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	This retrospective observational study was conducted at Wangaya Regional Hospital, a secondary referral public hospital located in Denpasar, Bali, Indonesia, between August 2024 and August 2025
Participants	6	a) <i>cohort study</i> — give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up. <i>Case-control study</i> — give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls. <i>Cross-sectional study</i> — give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	All neonates admitted to the NICU during the study period were screened for eligibility. Neonates who died during NICU admission or were referred to another hospital before completion of treatment were excluded. A total of 118 neonates were admitted during the study period, of whom 21 neonates were excluded due to death or transfer to another hospital for further management, leaving 97 neonates included in the final analysis

Continuation of Table 3

1	2	3	4
		b) <i>cohort study</i> — for matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed. <i>Case-control study</i> — for matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	Not applicable
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Independent variables included sex, mode of delivery, gestational age, birth weight, Apgar scores, age at initiation of trophic feeding, and oxygen-support category. LOS was the dependent variable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Data were extracted from medical records using a standardized data collection form. The dependent variable was LOS, measured in days from NICU admission to discharge. Independent variables included demographic and clinical characteristics such as sex, gestational age, birth weight, Apgar scores, mode of delivery, age at initiation of TF, and type of oxygen support. Gestational age and birth weight were recorded at birth, Apgar scores were assessed at 1 and 5 minutes according to standard clinical practice, and age at initiation of trophic feeding was defined as the number of days from birth to the first enteral feeding. Oxygen support was categorized as nasal or non-nasal (e.g., CPAP or mechanical ventilation)
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	To minimize potential bias, data were extracted using a standardized data collection form, and only neonates with complete medical records were included in the analysis. Selection bias was reduced by including all eligible neonates during the study period
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	The study size was determined by including all eligible neonates admitted to the NICU during the study period who met the inclusion criteria
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analysis. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Continuous variables were presented as mean $\pm$ SD, while LOS was presented as median and IQR due to its skewed distribution
Statistical methods	12	a) describe all statistical methods, including those used to control for confounding	Bivariate analyses were conducted using the Mann-Whitney U test and Person-Spearman correlation test. Univariate and multivariable Poisson regression analyses were performed
		b) describe any methods used to examine subgroups and interactions	Not applicable
		c) explain how missing data were addressed	Only neonates with complete medical records were included in analysis; no imputation was performed for missing data
		d) <i>cohort study</i> — if applicable, explain how loss to follow-up was addressed. <i>Case-control study</i> — if applicable, explain how matching of cases and controls was addressed. <i>Cross-sectional study</i> — if applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	Not applicable
		Describe any sensitivity analyses	Sensitivity analyses yielded consistent results (data not shown)

Continuation of Table 3

1	2	3	4
<b>Results</b>			
Participants	13*	a) report numbers of individuals at each stage of study — e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analyzed	A total of 118 neonates were admitted during the study period, of whom 21 were excluded due to death or transfer to another hospital for further management, leaving 97 neonates included in the final analysis
		b) give reasons for non-participation at each stage	21 neonates were excluded due to death or transfer to another hospital for further management
		Consider use of a flow diagram	Fig. 1 shows the flow of participants through the study
Descriptive data	14*	a) give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Baseline characteristics of the study population, including sex, gestational age, birth weight, Apgar scores, and oxygen support, are presented in Table 1
		b) indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Not applicable
		c) <i>cohort study</i> — summarize follow-up time (e.g., average and total amount)	Not applicable
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> — report numbers of outcome events or summary measures over time	
		<i>Case-control study</i> — report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	
		<i>Cross-sectional study</i> — report numbers of outcome events or summary measures	The median length of stay was 10 days (IQR 11), ranging from 3 to 72 days
Main results	16	a) give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% CI). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	Variables with p-values < 0.10 in the bivariate analyses were included in the multivariable Poisson regression model. The model adjusted for gestational age, birth weight, Apgar scores, age at initiation of trophic feeding, and oxygen support category, as these variables were considered clinically relevant predictors and met inclusion criteria. Higher gestational age (aRR = 0.25; 95% CI 0.06–0.98; p = 0.047) and higher birth weight (aRR = 0.16; 95% CI 0.04–0.69; p = 0.002) were independently associated with shorter LOS, while delayed initiation of TF was associated with prolonged LOS (aRR = 2.68; 95% CI 1.05–6.86; p = 0.039)
		b) report category boundaries when continuous variables were categorized	Not applicable
		c) if relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	Not applicable
Other analyses	17	Report other analyses done — e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Sensitivity analyses were performed to assess model robustness, and the results remained consistent (data not shown)
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarize key results with reference to study objectives	Gestational age, birth weight, and timing of TF initiation were key determinants of LOS

1	2	3	4
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	This study has several limitations, including its retrospective design, small sample size, and single-center setting
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	This study has several limitations, including retrospective design, survivor bias due to exclusion of non-survivors, residual confounding from unavailable clinical variables, small sample size, and single-center setting
Generalizability	21	Discuss the generalizability (external validity) of the study results	The findings may not be generalizable to other settings such as tertiary NICUs or rural healthcare facilities
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	This study was not supported by any external funding

**Notes:** an explanation and elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org); \* – give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

factors such as respiratory distress syndrome, sepsis, necrotizing enterocolitis, and duration of respiratory support. These variables may influence both clinical management and hospitalization length. Third, the study was conducted at a single secondary-level referral hospital with a relatively small sample size ( $n = 97$ ), which may limit statistical power and reduce the precision of effect estimates. This also restricts the generalizability of the findings to other settings, including tertiary care centers or rural healthcare facilities.

Despite these limitations, the study provides valuable insight into resource-limited secondary-level NICUs in LMIC settings. A clearer understanding of these determinants may inform targeted, context-appropriate strategies to improve the quality and efficiency of neonatal care in similar settings.

## Conclusions

Gestational age, birth weight, and timing of trophic feeding were identified as significant predictors of NICU length of stay. Higher gestational age and greater birth weight shortened the hospital stay, whereas delayed feeding prolonged it. These findings highlight the need to improve perinatal care and early feeding practices to reduce NICU length of stay.

## References

1. World Health Organization (WHO). Newborn mortality. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality>.
2. United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Neonatal mortality. New York: UNICEF; 2020. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>.
3. Ismail L, Markowsky A, Adusei-Baah C, Gallizzi G, Hall M, Kalburgi S, et al. Variation in length of stay by level of neonatal care among

moderate and late preterm infants. *Hosp Pediatr*. 2024;14(1):37-44. doi: 10.1542/hpeds.2023-007252.

4. Omar SM, Hassan AA, Al-Nafeesah A, AlEed A, Alfaiji J, Adam I, et al. Length of stay and its associated factors in the neonatal intensive care unit of Gadarif Hospital, Eastern Sudan: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2024;24:821. doi: 10.1186/s12887-024-05318-5.

5. Xie F, Shu Q, Chen Z-Y, Li J. Length of stay and influencing factors of NICU in the Western Hunan, an underdeveloped area of China: a 9-year retrospective study. *J Int Med Res*. 2022 Jun;50(6):3000605221100753. doi: 10.1177/03000605221100753.

6. Fu M, Song W, Yu G, Yu Y, Yang Q. Risk factors for length of NICU stay of newborns: A systematic review. *Front Pediatr*. 2023;11:1121406. doi: 10.3389/fped.2023.1121406.

7. Nikuee N, Rassouli M, Manuchehri H, Payandeh A, Khanali Mojen L. Correlation between Quality of Care and Length of Hospital Stay in Neonatal Intensive Care Unit. *Iran J Neonatol*. 2020;11(2):54-59. doi: 10.22038/IJN.2020.38372.1606.

8. Mehretie Y, Amare AT, Getnet GB, Mekonnen BA. Length of hospital stay and factors associated with very-low-birth-weight preterm neonates surviving to discharge: a cross-sectional study, 2022. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):80. doi: 10.1186/s12887-024-04532-5.

9. Sousa FP, Curado MAS. Parental stress in the neonatology unit – the influence of hospital stay length and neonatal unit differentiation. *J Neonatal Nurs*. 2023;29(3):506-510. doi: 10.1016/j.jnn.2022.08.009.

10. Seaton SE, Barker L, Jenkins D, Draper ES, Abrams KR, Manktelow BN. What factors predict length of stay in a neonatal unit: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(10):e010466. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010466.

11. Pepler PT, Uys DW, Nel DG. Predicting mortality and length-of-stay for neonatal admissions to private hospital neonatal intensive care units: a southern African retrospective study. *Afr Health Sci*. 2012;12(2):166-173.

12. Derese T, Belay Y, Tariku Z. The Median Survival Recovery Time and Associated Factors among Admitted Neonate in Intensive Care Units of Dire Dawa Public Hospitals, East Ethiopia, 2019. *Ann Pediatr Child Health*. 2020;8(8):1201. doi: 10.47739/2373-9312/1201.
13. Różańska A, Wójkowska-Mach J, Adamski P, et al. Infections and Risk-Adjusted Length of Stay and Hospital Mortality in Polish Neonatology Intensive Care Units. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;35:87-92. doi: 10.1016/j.ijid.2015.04.017.
14. Sahiledengle B, Tekalegn Y, Zenbaba D, Woldeyohannes D, Teferu Z. Which Factors Predict Hospital Length-of-Stay for Children Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit and Pediatric Ward? A Hospital-Based Prospective Study. *Glob Pediatr Health*. 2020 Nov 3;7:2333794X20968715. doi: 10.1177/2333794X20968715.
15. Murki S, Vardhelli V, Deshabhotla S, et al. Predictors of length of hospital stay among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: Data from a multicentre collaborative network from India (INNC: Indian National Neonatal Collaborative). *J Paediatr Child Health*. 2020 Oct;56(10):1584-1589. doi: 10.1111/jpc.15031.
16. Della PR, Huang H, Roberts PA, Porter P, Adams E, Zhou H. Risk factors associated with 31-day unplanned hospital readmission in newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2023 Apr;182(4):1469-1482. doi: 10.1007/s00431-023-04819-2.
17. Mocking M, Adu-Bonsaffoh K, Osman KA, Tamma E, Ruiz AM, van Asperen R, et al. Causes, survival rates, and short-term outcomes of preterm births in a tertiary hospital in a low resource setting: an observational cohort study. *Front Glob Womens Health*. 2023;3:989020. doi: 10.3389/fgwh.2022.989020.
18. Bongor ZT, Mamo BT, Birra SB, Yalew AW. Predictors of length of hospital stay for preterm infants in Ethiopia: a competing risk analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1268087. doi: 10.3389/fped.2023.1268087.
19. Alam DS. Prevention of low birth weight. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2009;63:209-21; discussion 221-5, 259-68. doi: 10.1159/000209983.
20. WHO Consultative Group on Multisectoral Programmatic Interventions to Reduce the Risk of Low Birth Weight. *Integrated multisectoral interventions to mitigate the risk of low birth weight in low- and middle-income country settings: implementation considerations for programs from a WHO expert consultation*. *J Glob Health*. 2024;14:03033. doi: 10.7189/jogh.14.03033.
21. Chitale R, Ferguson K, Talej M, Yang WC, He S, Edmond KM, et al. Early Enteral Feeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2022;150(Suppl 1):e2022057092E. doi: 10.1542/peds.2022-057092E.
22. Bhatia MB, Nelanthala S, Joplin TS, Anderson C, et al. Association between early enteral nutrition and length of stay in neonates with congenital bowel obstruction: a retrospective cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2025;49(1):69-76. doi: 10.1002/jpen.2702.
23. Azhar M, Yasin R, Hanif S, Bughio SA, Das JK, Bhutta ZA. Nutritional Management of Low Birth Weight and Preterm Infants in Low- and Low Middle-Income Countries. *Neonatology*. 2025;122(Suppl 1):209-223. doi: 10.1159/000542154.
24. Wang L, Zhao XP, Liu HJ, Deng L, Liang H, Duan SQ, et al. Evidence-based standardized nutrition protocol can shorten the time to full enteral feeding in very preterm or very low birth weight infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(6):648-653. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202121 (in Chinese).
25. Rozycki HJ, Yitayew M. The Apgar score in clinical research: for what, how and by whom it is used. *J Perinat Med*. 2022;51(4):580-585. doi: 10.1515/jpm-2022-0340.
26. Kebede DA, Tafere Y, Eshete T, Abebaw E, Adimasu M, Endalew B. The time to initiate trophic feeding and its predictors among preterm neonate admitted to neonatal intensive care unit, Multicenter study, Northwest Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272571. doi: 10.1371/journal.pone.0272571.
27. World Health Organization (WHO). *WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant*. Geneva: World Health Organization; 2022. 75 p.
28. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, et al. *Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):248-268. doi: 10.1097/MPG.0000000000003642.

Received 10.03.2026

Revised 16.04.2026

Accepted 05.05.2026

**Information about authors**

Christin Andriani, Faculty of Medicine, Pelita Harapan University, Tangerang; Department of Pediatrics, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia; e-mail: c\_andriani@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-4074-7135>  
Putu Siska Suryaningsih, Faculty of Medicine, Udayana University; Department of Pediatrics, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, 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 about funding.** This study was not supported by any external funding.

Christin Andriani<sup>1,3</sup>, Putu Siska Suryaningsih<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Pelita Harapan University, Tangerang, Indonesia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Udayana University, Denpasar, Indonesia

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia

### Клінічні предиктори тривалості перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених у лікарні вторинної ланки в Індонезії

**Резюме. Актуальність.** Тривалість перебування (ТП) у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) відображає тяжкість захворювання і використання ресурсів охорони здоров'я. Триваліша госпіталізація підвищує ризик ускладнень та створює значне економічне й психосоціальне навантаження на сім'ю. Докази щодо факторів, які впливають на ТП у ВІТН у лікарнях вторинного профілю в Індонезії,

залишаються обмеженими. **Матеріали та методи.** Це ретроспективне обсерваційне дослідження включало 97 дітей, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії новонароджених у лікарні вторинного профілю в Індонезії в період з серпня 2024 року до серпня 2025 року. Незалежними змінними були стать, спосіб розродження, гестаційний вік, маса тіла при народженні, оцінка за шкалою Апгар, вік на момент

початку трофічного годування і тип кисневої підтримки. ТП вимірювали в днях. Для двофакторного аналізу використовували критерій Манна — Вітні та кореляційні тести Пірсона — Спірмена. Змінні зі значенням  $p < 0,10$  були введені в багатовимірну модель регресії Пуассона для оцінки незалежних предикторів ТП. **Результати.** Медіана ТП у ВІТН становила 10 днів (інтерквартильний діапазон 11; діапазон 3–72 доби), а середнє значення — 13,65 дня. Двофакторний аналіз показав статистично значущий зв'язок між ТП у ВІТН та гестаційним віком ( $p < 0,001$ ), масою тіла при народженні ( $p < 0,001$ ), оцінкою за шкалою Апгар на 5-й хвилині ( $p = 0,029$ ), віком початку трофічного годування ( $p < 0,001$ ) і типом кисневої підтримки ( $p = 0,002$ ). У багатовимірному аналізі кожен додатковий тиждень гестаційного віку був пов'язаний із нижчою ТП у ВІТН (скориговане відношення показників (aRR) = 0,25; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,06–

0,98;  $p = 0,047$ ). Кожне збільшення маси тіла при народженні на 100 г також знижувало ТП у ВІТН (aRR = 0,16; 95% ДІ: 0,04–0,69;  $p = 0,002$ ). З іншого боку, кожен день затримки початку трофічного годування був пов'язаний зі збільшенням ТП у ВІТН (aRR = 2,68; 95% ДІ: 1,05–6,86;  $p = 0,039$ ).

**Висновки.** Гестаційний вік, маса тіла при народженні і час початку трофічного годування були сильними предикторами тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Раннє виявлення новонароджених високого ризику та своєчасний початок ентерального годування можуть сприяти скороченню терміну госпіталізації та поліпшити використання ресурсів. Це особливо важливо для ВІТН у лікарнях з обмеженими ресурсами.

**Ключові слова:** інтенсивна терапія новонароджених; тривалість перебування; недоношеність; маса тіла при народженні; трофічне годування; Індонезія

УДК 616.12-008.331.1-053.6:616.127

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.3.2026.1955>Ніконова В.В.<sup>1</sup>, Ніконов В.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

## Морфофункціональне ремоделювання міокарда в підлітків із первинною артеріальною гіпертензією: результати річного проспективного спостереження

**Резюме. Актуальність.** Артеріальна гіпертензія в підлітковому віці асоціюється з раннім розвитком опосередкованих гіпертензією уражень органів-мішеней. Вивчення індивідуальної стабільності типів ремоделювання міокарда в динаміці є критичним для стратифікації кардіоваскулярного ризику. **Мета дослідження:** вивчити динаміку морфофункціонального ремоделювання міокарда та його індивідуальну варіабельність у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ) упродовж річного проспективного спостереження. **Матеріали та методи.** Обстежено 108 підлітків чоловічої статі віком 14–17 років з ПАГ і нормальною масою тіла (індекс маси тіла  $21,8 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup>). Дизайн дослідження — проспективне спостереження фенотипу. Повторне обстеження через 1 рік пройшли 30 пацієнтів (обмеження вибірки зумовлене міграційними процесами внаслідок запровадження воєнного стану). Використовували ехокардіографію (ASE/EACVI, 2023) і добове моніторування артеріального тиску. Оцінювали величину ефекту (Cohen's  $d$ ) і статистичну потужність  $(1 - \beta)$ . **Результати.** Встановлено, що ПАГ у підлітків супроводжується об'ємною перебудовою лівого шлуночка (кінцево-діастолічний об'єм  $+19,6\%$ ,  $d = 1,04$ ) і зростанням маси міокарда (на  $23,5\%$ ,  $d = 0,62$ ) за умови збереженої систолічної функції ( $d = 0,06$ ). Гемодинамічний профіль характеризувався переважанням гіперкінетичного типу кровообігу ( $d > 1,0$  для ударного і хвилинного об'єму). Річний моніторинг виявив високу індивідуальну пластичність серця: зміна типу ремоделювання відбулась у  $33,3\%$  підлітків. Ізольована гіпертрофія лівого шлуночка продемонструвала транзиторний характер (регресія  $100\%$ ), тоді як дилатаційні й комбіновані типи виявилися стабільними патернами. Виявлено вірогідне підвищення швидкості циркуляторного вкорочення волокон ( $d = 0,65$ ; потужність  $78,4\%$ ), що маскувалося стабільністю середньогрупових значень. **Висновки.** Підлітки з ПАГ чоловічої статі демонструють виражене, але гетерогенне ремоделювання міокарда. Повна регресія гіпертрофічного компонента на тлі стабільності дилатації обґрунтовує необхідність регулярного ехокардіографічного контролю для розмежування фізіологічної адаптації пубертату від формування стійкої патологічної архітекτονіки серця.

**Ключові слова:** підлітки; первинна артеріальна гіпертензія; ремоделювання міокарда; ехокардіографія; проспективне спостереження; геометрія лівого шлуночка; величина ефекту

### Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) у дітей і підлітків на сьогодні визнана однією з найважливіших проблем педіатрії, що зумовлено стрімким зростанням її поширеності [1, 11] та доведеним впливом на формування

серцево-судинного прогнозу [2, 12]. Глобальна поширеність АГ у дитячій популяції становить близько  $4\%$ , демонструючи стійку тенденцію до зростання паралельно з поширенням ожиріння та змінами способу життя [1, 15]. Сучасна концепція розглядає ювенільну

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov' e rebenka»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

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, 52-А, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: viktoriovnn@gmail.com; тел.: +380 (50) 982-64-96

For correspondence: 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", 52-A Yubileiny Avenue, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: viktoriovnn@gmail.com; phone: +380 (50) 982-64-96

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

АГ як патологію з вираженим ефектом «трекінгу», коли підвищений рівень артеріального тиску (АТ) зберігається в дорослому віці, асоціюючись із раннім розвитком атеросклерозу та структурно-функціональними змінами серця [3–6].

Патофізіологія підліткової гіпертензії має мультифакторний характер і включає активацію нейрогуморальних систем, ендотеліальну дисфункцію та оксидативний стрес [2, 7]. Ці механізми ініціюють розвиток опосередкованих гіпертензією уражень органів-мішеней (НМОД), що можуть маніфестувати вже в пубертатному періоді у формі гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), зростання жорсткості артерій і товщини комплексу інтима-медіа [8–10]. Хоча ГЛШ виявляється приблизно в третини пацієнтів [12], сучасна діагностична парадигма ESC (2024) зміщується від суто морфометричної оцінки до аналізу субклінічної міокардіальної дисфункції, яка часто передуює анатомічним змінам [11, 13].

Особливу складність у педіатричній практиці становить інтерпретація морфофункціональних показників через потужний вплив індексу маси тіла (ІМТ) і статевого диморфізму [15, 16]. Встановлено, що ожиріння є незалежним фактором, який визначає збільшення маси міокарда навіть за відсутності підвищеного АТ [14]. Тому вивчення «чистого» впливу первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) на серце в підлітків чоловічої статі з нормальною масою тіла є критично важливим для розуміння патогенезу ізольованого гіпертензивного ремоделювання. Незважаючи на значну кількість досліджень, питання стабільності й індивідуальної варіабельності типів ремоделювання міокарда в динаміці проспективного спостереження залишаються недостатньо висвітленими.

**Мета дослідження:** вивчити динаміку морфофункціонального ремоделювання міокарда та його варіабельність у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією упродовж річного проспективного спостереження.

## Матеріали та методи

До дослідження було залучено 108 підлітків чоловічої статі віком 14–17 років із діагнозом ПАГ. Свідоме формування вибірки виключно з осіб чоловічої статі дозволило нівелювати вплив гендерно детермінованих особливостей пубертатного періоду на морфогенез міокарда. Обстеження проводилося на базі консультативної поліклініки та клініки ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Для вивчення природної еволюції морфофункціонального фенотипу серця було проведено проспективне спостереження за 30 пацієнтами основної групи, які пройшли повторне обстеження через 1 рік після первинного звернення. Контрольну групу становили 30 практично здорових підлітків аналогічного віку та статі.

Робота мала характер проспективного спостережного дослідження фенотипу. Оцінка ефективності конкретних схем гіпотензивної терапії не входила до завдань даного етапу.

**Критерії включення та виключення.** З дослідження були виключені пацієнти із симптоматичними формами артеріальної гіпертензії (феохромочитома, вроджені вади серця, ниркова патологія тощо), а також підлітки із супутньою патологією, підтвердженою вузькими спеціалістами. Окремим критерієм виключення була наявність надлишкової маси тіла або ожиріння (ІМТ > 85-й перцентиль відповідно до вікових і статевих нормативів). Це дозволило ізолювати прямий вплив гіпертензивного чинника на міокард, виключивши метаболічний фактор як потенційний кофактор структурних змін.

Клінічне обстеження включало оцінку фізичного розвитку. Для оцінки його гармонійності розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:  $BMI = m/h^2$ , де  $m$  — маса тіла (кг),  $h$  — зріст (м). Середній зріст обстежених становив  $175,8 \pm 0,7$  см, маса тіла —  $67,8 \pm 1,8$  кг. Середній ІМТ по групі становив  $21,8 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup>, що відповідає межам норми.

Показники офісного артеріального тиску в підлітків з ПАГ варіювали від 125 до 160 мм рт.ст. для систолічного (САТ) і від 60 до 95 мм рт.ст. для діастолічного (ДАТ) тиску. Добове моніторування артеріального тиску проводили за допомогою апарата АВРМ-04 (Угорщина). Аналізували такі параметри: середні значення САТ і ДАТ у денний і нічний час; індекс часу гіпертензії; добовий індекс для САТ і ДАТ.

Морфофункціональні параметри серця вивчали в М- і В-режимах (датчик 3,5 МГц) на апараті Vivid S5 GE за стандартною методикою ASE/EACVI (2015/2023). Визначали такі показники: діаметр аорти (ДА), діаметр лівого передсердя (ДЛП) і правого шлуночка (ДПШ); кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систолічний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ); кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об'єми ЛШ; товщину міокарда задньої стінки ( $TM_{зслш}$ ) і міжшлуночкової перегородки ( $TM_{мшп}$ ), а також амплітуду їхньої екскурсії ( $AM_{зслш}$  та  $AM_{мшп}$ ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою R.V. Devereux відповідно до рекомендацій ASE/EACVI (валідована для лінійних вимірювань у М-режимі). Індекс маси міокарда (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Додатково розраховували показники внутрішньосерцевої гемодинаміки: ударний об'єм (УО), хвилинний об'єм (ХО), фракцію викиду (ФВ), серцевий індекс (СІ), швидкість циркуляторного вкорочення волокон міокарда ( $V_{ц.в.}$ ) і систолічне скорочення діаметра ЛШ ( $\Delta\% D$ ).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакета програм Statgraphics Centurion XV Version 15.1.02. Кількісні показники подані як середнє арифметичне та його стандартна похибка ( $M \pm m$ ). Перевірку на нормальність розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Для аналізу показників у динаміці спостереження (залежні вибірки) використовували парний t-критерій Стьюдента (при нормальному розподілі) або непараметричний критерій Вілкоксона для зв'язаних сукупностей. У випадках малих вибірок, у яких нормальність розподілу не була підтверджена, для порівняння розподілів додатково за-

стосовували критерій Колмогорова — Смірнова. Порівняння декількох груп проводили за допомогою однокласового дисперсійного аналізу (ANOVA).

Оцінку динаміки показників проводили за наступними параметрами:

— абсолютна зміна ( $\Delta$ ): розрахована як різниця між показниками групи контролю та основної групи; повторного та первинного обстежень;

відносна зміна ( $\% \Delta$ ): відображає відсотковий приріст або зниження показника відносно вихідного рівня;

— 95% довірчий інтервал (95% ДІ): розрахований для оцінки точності й вірогідності виявлених змін.

Для оцінки сили міжгрупових відмінностей і значущості динаміки використовували коефіцієнт Коена (Cohen's d). Розмір ефекту розраховували як відношення різниці середніх значень до об'єднаного стандартного відхилення. Інтерпретацію проводили за загальноприйнятими критеріями:  $d = 0,2$  — малий ефект,  $d = 0,5$  — середній,  $d \geq 0,8$  — великий ефект. Додатково проводили аналіз статистичної потужності ( $1 - \beta$ ) для оцінки надійності отриманих результатів і мінімізації ризику помилок другого роду. Статистично значущими вважали результати при  $p < 0,05$ .

**Етичні норми.** Дослідження проведено відповідно до етичних і морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992), GLP (2002), принципів Гельсінської декларації прав людини. Протокол схвалено Комітетом з біоетики та деонтології установи (протокол № 1 від 19.01.2021). На участь у дослідженні отримано інформовану згоду від батьків дітей і самих підлітків віком від 14 років.

## Результати

Як відомо, профіль АТ є незалежним фактором несприятливого перебігу АГ з формуванням її ускладнень. Показники добового моніторингу артеріального тиску в 108 пацієнтів дозволили розподілити їх на 4 групи, які відрізнялися залежно від добового профілю артеріального тиску. Так, першу групу становили 50 підлітків (46,30 % (95% ДІ: 36,9–55,7)) з нормальним нічним зниженням артеріального тиску (dipper). У другу групу увійшов 31 пацієнт (28,70 % (95% ДІ: 20,2–37,2)) з недостатнім нічним зниженням АТ (non-dipper). У третій групі були підлітки з надмірним падінням артеріального тиску в нічний період часу (over-dipper) — 15 осіб (13,89 % (95% ДІ: 7,4–20,4)). Лише у 2 підлітків (1,85 % (95% ДІ: 0,0–4,4)) був зареєстрований нічний підйом артеріального тиску, що дозволило віднести їх до групи night-peaker.

Першою ланкою патогенетического процесу перебудови серцево-судинної системи при артеріальній гіпертензії є ремоделювання серця. Актуальність вивчення структурної перебудови лівого шлуночка чи його ремоделювання при ПАГ у підлітків обумовлена тим, що вона є одним з основних пускових факторів при формуванні систолічної і діастолічної дисфункції міокарда, виникнення і прогресування серцевої недостатності.

Оцінюючи параметри серця та системної гемодинаміки в підлітків з ПАГ і в контрольній групі, виявили такі особливості (табл. 1).

Комплексний аналіз морфофункціонального стану серця в підлітків з ПАГ виявив статистично значущу структурну перебудову міокарда та зміну параметрів центральної гемодинаміки порівняно з групою контролю (табл. 1).

Встановлено виражену дилатацію порожнин серця в пацієнтів основної групи. Кінцево-діастолічний розмір ЛШ був вищим на 7,6 % ( $\Delta = +0,36$  см;  $p < 0,001$ ), а кінцево-діастолічний об'єм — на 19,6 % ( $\Delta = +20,4$  см<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ) відносно показників здорових підлітків. Найбільш виражена відносна зміна серед морфометричних параметрів зафіксована з боку правих відділів серця: діаметр правого шлуночка перевищував контроль на 28,6 % ( $p < 0,001$ ). Величина ефекту за Коеном для цих параметрів класифікується як велика ( $d > 1,0$ ), що разом з високою статистичною потужністю ( $> 98$  %) підтверджує надійність виявленої об'ємної перебудови. Процеси ремоделювання серця супроводжувалися вірогідним потовщенням стінок лівого шлуночка. Товщина задньої стінки ЛШ і міжшлуночкової перегородки в діастолу була вищою на 5,9 і 5,6 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Це призвело до суттєвого зростання маси міокарда ЛШ на 23,5 % ( $\Delta = +23,9$  г;  $p < 0,001$ ) та індексу маси міокарда ЛШ — на 19,0 % ( $p < 0,05$ ). Середній розмір ефекту для ІММЛШ ( $d = 0,49$ ) і ММЛШ ( $d = 0,62$ ) вказує на помірну, але клінічно значущу гіпертрофію міокарда вже на початкових етапах захворювання. Стан центральної гемодинаміки в підлітків з ПАГ характеризувався формуванням гіперкінетичного типу кровообігу. Спостерігалось статистично значуще зростання ударного об'єму (УО) на 20,3 % і хвилинного об'єму (ХО) на 16,0 % (в обох випадках  $p < 0,001$ ;  $d > 1,0$ ). Адаптивною реакцією судинного русла на високий серцевий викид стало вірогідне зниження загального периферичного судинного опору (ЗПСО) на 11,1 % ( $p < 0,05$ ;  $d = 0,59$ ). Попри виражену структурну трансформацію насосна функція серця залишалася інтактною. Фракція викиду в підлітків з ПАГ практично не відрізнялася від групи контролю ( $67,5 \pm 0,7$  % проти  $67,1 \pm 1,2$  %;  $p > 0,05$ ), що підтверджується малою величиною ефекту ( $d = 0,06$ ) і низькою статистичною потужністю (8,5 %) для цього показника. Отже, ураження органів-мішеней у підлітків з ПАГ маніфестує поєднанням дилатації порожнин, помірної гіпертрофії міокарда та переходом серцево-судинної системи на енерговитратний гіпердинамічний режим роботи за умови збереженої систолічної функції.

Аналіз характеру структурно-функціональної перебудови міокарда в підлітків основної групи дозволив виділити 4 її типи залежно від особливостей геометрії лівого шлуночка (табл. 2).

Аналіз морфофункціональних показників серця в підлітків з первинною артеріальною гіпертензією залежно від типу геометрії лівого шлуночка виявив гетерогенність структурних змін міокарда та параметрів центральної гемодинаміки (табл. 2).

**Нормальна геометрія ЛШ** ( $n = 24$ ). У даній групі більшість морфометричних параметрів залишалась у межах контрольних значень, проте зафіксовано статистично значуще посилення насосної функції серця: фракція

викиду була вищою за контроль ( $d = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ), а швидкість циркуляторного вкорочення волокон міокарда зростала ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про стан адаптивної гіперфункції на початкових етапах становлення ПАГ при збереженні нормальної архітекtonіки міокарда.

*Ізольована гіпертрофія ЛШ* ( $n = 7$ ). Незважаючи на невелику чисельність групи, аналіз величини ефекту підтвердив наявність потужної структурної перебудови. Зафіксовано надвеликий розмір ефекту для товщини задньої стінки ЛШ ( $d = 2,51$ ) і значне зростання індексу маси міокарда ( $d = 1,14$ ;  $p < 0,001$ ). Особливістю цієї групи було збільшення діаметра лівого передсердя ( $d = 1,10$ ) і вихідного тракту правого шлуночка ( $d = 1,54$ ), що може бути ранньою ознакою діастолічної дисфункції.

*Дилатація ЛШ* ( $n = 56$ ). Цей тип був найпоширенішим і характеризувався вираженим об'ємним перевантаженням. Спостерігалось значне збільшення КДР ( $d = 2,51$ ) і КДО ( $d = 2,32$ ) при стабільній товщині стінок. Гемодинамічний профіль визначався як чітко гіперкінетичний: зафіксовано великий розмір ефекту

для УО ( $d = 2,05$ ) і ХО ( $d = 2,20$ ) на тлі вираженого зниження ЗПСО ( $d = 1,33$ ;  $p < 0,001$ ).

*Гіпертрофія та дилатація ЛШ* ( $n = 21$ ). У цій групі виявлено найбільш дезадаптивні зміни, що проявлялися поєднанням потовщення стінок (ТММШП,  $d = 2,53$ ) і розширення порожнин (КДР,  $d = 2,39$ ). Даний тип ремоделювання супроводжувався найвищими показниками маси міокарда ( $167,2 \pm 5,4$  г) та ІММЛШ ( $d = 1,60$ ;  $p < 0,001$ ). Як і при ізольованій дилатації, тут зберігався гіперкінетичний тип кровообігу зі зниженим судинним опором ( $d = 0,86$ ).

Отже, формування різних типів геометрії ЛШ у підлітків з ПАГ супроводжується специфічними змінами: від адаптивної гіперфункції при нормальній геометрії до вираженої об'ємної перевантаженості та зниження загального судинного опору при дилатаційних варіантах ремоделювання. Аналіз величини ефекту Cohen's  $d$  підтвердив, що ПАГ у підлітків має найбільш виражений вплив на об'ємні показники та масу міокарда ( $d > 0,8$ ), тоді як вплив на фракцію викиду в усіх групах з патологічною геометрією був мінімальним ( $d$  від 0,02

**Таблиця 1. Параметри системної гемодинаміки та морфології серця в підлітків з ПАГ**

Показник	Група контролю (n = 30)	Підлітки з ПАГ (n = 108)	Абс. зміна ( $\Delta$ )	Відн. зміна (% $\Delta$ ), %	95% ДІ для $\Delta$	Величина ефекту (d)	Потужність (1 - $\beta$ ), %	p
ДЛП, см	2,56 $\pm$ 0,05	2,67 $\pm$ 0,03	+0,11	+4,3	2,61–2,73	0,34 (малий)	41,2	> 0,05
КДР, см	4,72 $\pm$ 0,05	5,08 $\pm$ 0,04	+0,36	+7,6	5,00–5,16	1,08 (вел.)	99,1	< 0,001
КСР, см	2,92 $\pm$ 0,05	3,14 $\pm$ 0,04	+0,22	+7,5	3,06–3,22	0,65 (сер.)	82,4	< 0,05
КДО, см <sup>3</sup>	103,8 $\pm$ 2,9	124,2 $\pm$ 2,4	+20,4	+19,6	119,4–129,0	1,04 (вел.)	98,7	< 0,001
КСО, см <sup>3</sup>	34,6 $\pm$ 1,8	41,2 $\pm$ 1,3	+6,6	+19,1	38,6–43,8	0,59 (сер.)	79,2	< 0,05
ДА, см	2,60 $\pm$ 0,03	2,82 $\pm$ 0,03	+0,22	+8,5	2,76–2,88	1,01 (вел.)	98,1	< 0,001
ВТПШ, см	2,60 $\pm$ 0,07	2,86 $\pm$ 0,05	+0,26	+10,0	2,76–2,96	0,61 (сер.)	78,5	< 0,05
ДПШ, см	1,85 $\pm$ 0,05	2,38 $\pm$ 0,04	+0,53	+28,6	2,30–2,46	1,51 (вел.)	> 99,9	< 0,001
ТМЗСЛШ (д), см	0,67 $\pm$ 0,02	0,71 $\pm$ 0,02	+0,04	+5,9	0,67–0,75	0,28 (малий)	36,2	< 0,05
ТММШП (д), см	0,71 $\pm$ 0,01	0,75 $\pm$ 0,01	+0,04	+5,6	0,73–0,77	0,54 (сер.)	68,4	< 0,05
ТМЗСЛШ (с), см	1,88 $\pm$ 0,03	2,07 $\pm$ 0,03	+0,19	+20,3	2,01–2,13	1,01 (вел.)	98,4	< 0,01
ТММЖП (с), см	1,30 $\pm$ 0,04	1,41 $\pm$ 0,02	+0,11	+16,0	1,37–1,45	1,10 (вел.)	99,3	< 0,05
АМЗСЛШ, см	1,21 $\pm$ 0,03	1,37 $\pm$ 0,02	+0,16	+11,1	1,33–1,41	0,59 (сер.)	76,1	< 0,001
АММШП, см	0,59 $\pm$ 0,02	0,66 $\pm$ 0,01	+0,07	+0,6	0,64–0,68	0,06 (малий)	8,5	< 0,001
УО, мл	69,5 $\pm$ 2,1	83,6 $\pm$ 1,7	+14,1	+23,5	80,3–86,9	0,62 (сер.)	81,3	< 0,001
ХО, л/хв	5,0 $\pm$ 0,1	5,8 $\pm$ 0,1	+0,8	+19,0	5,6–6,0	0,49 (сер.)	65,5	< 0,001
ЗПСО, дин $\cdot$ с $\cdot$ см <sup>-5</sup>	1534 $\pm$ 45	1363 $\pm$ 33	-171	+4,3	1298–1428	0,34 (малий)	41,2	< 0,05
ФВ, %	67,1 $\pm$ 1,2	67,5 $\pm$ 0,7	+0,4	+7,6	66,1–68,9	1,08 (вел.)	99,1%	> 0,05
ММЛШ, г	101,9 $\pm$ 6,9	125,8 $\pm$ 3,3	+23,9	+7,5	119,3–132,3	0,65 (сер.)	82,4	< 0,001
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	61,7 $\pm$ 4,3	73,4 $\pm$ 1,8	+11,7	+19,6	69,9–76,9	1,04 (вел.)	98,7	< 0,05

**Примітка:** тут і в табл. 2, 4: ВТПШ – вихідний тракт правого шлуночка; ЗПСО – загальний периферичний судинний опір.

до 0,35), що доводить збереження систолічної здатності міокарда незалежно від типу його структурної трансформації.

Наведені результати свідчать про те, що в підлітків з артеріальною гіпертензією відбувається ремоделювання серцево-судинної системи, тому становила інтерес динаміка стану серцево-судинної системи в підлітків з ПАГ. Для її вивчення 30 з них були обстежені в динаміці з інтервалом в 1 рік.

Рівень АТ у цілому по групі становив: САТ —  $148,7 \pm 3,4$  мм рт.ст. і ДАТ —  $84,3 \pm 2,3$  мм рт.ст. (при первинному дослідженні САТ —  $151,4 \pm 1,3$  мм рт.ст., ДАТ —  $85,8 \pm 1,1$  мм рт.ст.,  $p < 0,1$  відповідно). Частота серцевих скорочень відповідала вихідним даним і становила  $72,3 \pm 1,5$  уд/хв (при первинному огляді —  $70,8 \pm 1,1$  уд/хв). Показники загальної гемодинаміки практично не відрізнялися від таких при першому дослідженні (табл. 3).

Аналіз результатів річного спостереження за показниками системної гемодинаміки у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією продемонстрував стійку тенденцію до збереження гіперкінетичного типу кровообігу.

Статистично значущою динамікою характеризувався показник швидкості циркуляторного вкорочення волокон міокарда, який зріс на 11,9 % відносно вихідного рівня ( $p < 0,05$ ). Середній розмір ефекту Коена ( $d = 0,65$ ) і достатня статистична потужність (78,4 %) підтверджують, що зростання інотропної напруженості міокарда є стабільним процесом при пролонгації ПАГ у пубертатному періоді.

Показники ударного та хвилинного об'ємів крові мали тенденцію до зростання (на 5,2 і 8,3 % відповідно), проте ці зміни не досягли рівня значущості ( $p > 0,05$ ). На окрему увагу заслуговує загальний периферичний судинний опір, який продемонстрував зниження на

**Таблиця 2. Показники ехокардіографії в підлітків з різними типами ремоделювання ЛШ ( $M \pm m$ ) і величина ефекту ( $d$ )**

Показник	Група контролю (n = 30)	Нормальна геометрія (n = 24)	Гіпертрофія ЛШ (n = 7)	Дилатація ЛШ (n = 56)	Гіпертрофія + дилатація (n = 21)
ВТПШ, см	$2,60 \pm 0,07$	$2,50 \pm 0,06$ ( $d = 0,31$ )	$3,40 \pm 0,13^{***}$ ( $d = 1,54$ )	$2,83 \pm 0,05^{**}$ ( $d = 0,77$ )	$3,14 \pm 0,11^{***}$ ( $d = 1,17$ )
ДА, см	$2,60 \pm 0,03$	$2,58 \pm 0,05$ ( $d = 0,10$ )	$2,81 \pm 0,13^{**}$ ( $d = 0,44$ )	$2,87 \pm 0,04^{***}$ ( $d = 1,55$ )	$2,99 \pm 0,07^{***}$ ( $d = 1,49$ )
ДЛП, см	$2,56 \pm 0,05$	$2,34 \pm 0,05$ ( $d = 0,88$ )	$2,93 \pm 0,08^{***}$ ( $d = 1,10$ )	$2,73 \pm 0,04^{***}$ ( $d = 0,75$ )	$2,83 \pm 0,06^{***}$ ( $d = 0,97$ )
КДР, см	$4,72 \pm 0,05$	$4,50 \pm 0,06$ ( $d = 0,80$ )	$4,61 \pm 0,08$ ( $d = 0,32$ )	$5,28 \pm 0,04^{***}$ ( $d = 2,51$ )	$5,38 \pm 0,06^{***}$ ( $d = 2,39$ )
ДПШ, см	$1,85 \pm 0,05$	$2,16 \pm 0,05^{*, **}$ ( $d = 1,24$ )	$2,04 \pm 0,16$ ( $d = 0,33$ )	$2,47 \pm 0,05^{***}$ ( $d = 2,48$ )	$2,48 \pm 0,11^*$ ( $d = 1,45$ )
КДО, см <sup>3</sup>	$103,8 \pm 2,9$	$93,2 \pm 2,8$ ( $d = 0,74$ )	$99,6 \pm 3,6$ ( $d = 0,26$ )	$134,3 \pm 2,4^{****}$ ( $d = 2,32$ )	$141,0 \pm 3,7^{***}$ ( $d = 2,24$ )
ФВ, %	$67,1 \pm 1,2$	$71,4 \pm 1,7^*$ ( $d = 0,59$ )	$66,2 \pm 4,6$ ( $d = 0,06$ )	$67,0 \pm 0,8$ ( $d = 0,02$ )	$64,9 \pm 1,3$ ( $d = 0,35$ )
УО, мл	$69,5 \pm 2,1$	$65,8 \pm 2,3$ ( $d = 0,34$ )	$66,6 \pm 5,9$ ( $d = 0,13$ )	$90,1 \pm 1,9^{***}$ ( $d = 2,05$ )	$91,5 \pm 2,7^{***}$ ( $d = 1,81$ )
ХО, л/хв	$5,0 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,2$ ( $d = 0,38$ )	$4,9 \pm 0,5$ ( $d = 0,06$ )	$6,1 \pm 0,1^{***}$ ( $d = 2,20$ )	$6,2 \pm 0,3^{**}$ ( $d = 1,14$ )
ЗПСО, дин · с · см <sup>-5</sup>	$1534 \pm 45$	$1644 \pm 73$ ( $d = 0,36$ )	$1558 \pm 160$ ( $d = 0,04$ )	$1263 \pm 36^{***}$ ( $d = 1,33$ )	$1278 \pm 71^{***}$ ( $d = 0,86$ )
ТМЗСЛШ (д)	$0,67 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,02$ ( $d = 0,20$ )	$0,99 \pm 0,03^{**}$ ( $d = 2,51$ )	$0,66 \pm 0,02$ ( $d = 0,10$ )	$0,79 \pm 0,01^{***}$ ( $d = 1,53$ )
ТММШП (д)	$0,71 \pm 0,01$	$0,67 \pm 0,02$ ( $d = 0,51$ )	$0,87 \pm 0,04^{**}$ ( $d = 1,12$ )	$0,71 \pm 0,01$ ( $d = 0,00$ )	$0,91 \pm 0,02^{***}$ ( $d = 2,53$ )
ММЛШ, г	$101,9 \pm 6,9$	$88,8 \pm 3,1$ ( $d = 0,49$ )	$144,9 \pm 7,9^{**}$ ( $d = 1,16$ )	$123,7 \pm 3,2^{****}$ ( $d = 0,77$ )	$167,2 \pm 5,4^{***}$ ( $d = 1,18$ )
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	$61,7 \pm 4,3$	$56,1 \pm 2,1$ ( $d = 0,33$ )	$86,2 \pm 4,3^{**}$ ( $d = 1,14$ )	$71,6 \pm 1,9^{****}$ ( $d = 0,59$ )	$94,9 \pm 4,0^{***}$ ( $d = 1,60$ )

**Примітки:**  $d$  — величина ефекту Cohen's  $d$  порівняно з групою контролю; інтерпретація  $d$ : 0,2 — малий; 0,5 — середній; 0,8 — великий ефект; \* —  $p < 0,05$  стосовно групи контролю; \*\* —  $p < 0,001$  стосовно групи контролю; \*\*\* —  $p < 0,05$  стосовно групи з нормальною геометрією ЛШ; \*\*\*\* —  $p < 0,001$  стосовно групи з нормальною геометрією ЛШ.

10,9 %. Хоча через індивідуальну варіабельність показник  $p$  перевищив порогове значення, величина ефекту  $d = 0,54$  свідчить про наявність середньої сили клінічної тенденції до вазодилатації у відповідь на високий серцевий викид.

Стабільність показників фракції викиду та систолічного скорочення діаметра ЛШ (% $\Delta$  D) (зміни  $< 7\%$ ,  $p > 0,05$ ) вказує на збереженість насосної функції серця протягом року спостереження попри структурно-функціональну перебудову.

Протягом року проспективного спостереження більшість морфологічних показників серця в підлітків з ПАГ демонстрували високу стабільність середніх значень ( $p > 0,05$ ).

Єдиним показником з вірогідною динамікою став вихідний тракт правого шлуночка, який зменшився на 8,0 % ( $\Delta = -0,23$  см;  $p < 0,05$ ). Величина ефекту за

Коеном ( $d = 0,49$ ) і потужність (51,2 %) підтверджують помірну силу цих змін, що може бути пов'язано з функціональною перебудовою малого кола кровообігу в процесі лікування або адаптації.

На окрему увагу заслуговує товщина міжшлуночкової перегородки. Хоча після корекції на множинні порівняння рівень  $p$  перевищив 0,05, 95% довірчий інтервал для різниці ( $-0,09... -0,01$ ) не включає нуль, а величина ефекту ( $d = 0,42$ ) вказує на наявність клінічної тенденції до регресу гіпертрофії МШП у частини підлітків. Стабільність індексу маси міокарда (% $\Delta = -6,5\%$ ) та основних об'ємних показників (КДО, КСО) на тлі низької статистичної потужності ( $< 30\%$ ) свідчить про те, що загальна архітектоніка серця за один рік спостереження не зазнає радикальних змін у всій групі, проте потребує аналізу на рівні окремих типів ремоделювання через високу індивідуальну варіабельність.

**Таблиця 3. Показники загальної гемодинаміки в підлітків з ПАГ у динаміці спостереження**

Показник	Первинне обстеж. (n = 30)	Повторне обстеж. (n = 30)	Абс. зміна ( $\Delta$ )	Відн. зміна (% $\Delta$ ), %	95% ДІ для $\Delta$	Величина ефекту (d)	Потужність (1 - $\beta$ ), %	p
ФВ, %	66,8 $\pm$ 1,2	69,5 $\pm$ 1,5	+2,7	+4,0	-0,3...+5,7	0,36 (малий)	35,2	> 0,05
V ц.в., ум.од.	1,35 $\pm$ 0,04	1,51 $\pm$ 0,05*	+0,16	+11,9	0,05-0,27	0,65 (сер.)	78,4	< 0,05
$\Delta\%$ D, ум.од.	37,4 $\pm$ 1,0	39,9 $\pm$ 1,2	+2,5	+6,7	-0,2...+5,2	0,41 (малий)	42,1	> 0,05
УО, мл	82,2 $\pm$ 2,5	86,5 $\pm$ 2,2	+4,3	+5,2	-1,5...+10,1	0,33 (малий)	31,5	> 0,05
ХО, л/хв	5,75 $\pm$ 0,24	6,23 $\pm$ 0,24	+0,48	+8,3	-0,12...+1,08	0,37 (малий)	37,6	> 0,05
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	3,35 $\pm$ 0,23	3,61 $\pm$ 0,13	+0,26	+7,8	-0,20...+0,72	0,25 (малий)	22,4	> 0,05
ЗПСО, дин $\cdot$ с $\cdot$ см <sup>-5</sup>	1382 $\pm$ 58	1231 $\pm$ 44	-151	-10,9	-320...+18	0,54 (сер.)	64,8	> 0,05

**Таблиця 4. Ехокардіографічні показники в підлітків з ПАГ у динаміці**

Показник	Первинне обстеження (n = 30)	Повторне обстеження (n = 30)	Абс. зміна ( $\Delta$ )	Відн. зміна (% $\Delta$ ), %	95% ДІ для $\Delta$	Величина ефекту (d)	Потужність (1 - $\beta$ ), %	p
ВТПШ, см	2,88 $\pm$ 0,10	2,65 $\pm$ 0,07	-0,23	-8,0	-0,40...-0,06	0,49 (сер.)	51,2	< 0,05
ДА, см	2,84 $\pm$ 0,04	2,79 $\pm$ 0,05	-0,05	-1,8	-0,15...+0,05	0,20 (малий)	11,5	> 0,05
ДЛП, см	2,68 $\pm$ 0,06	2,62 $\pm$ 0,07	-0,06	-2,2	-0,18...+0,06	0,17 (малий)	9,4	> 0,05
КДР, см	5,07 $\pm$ 0,05	5,10 $\pm$ 0,05	+0,03	+0,6	-0,07...+0,13	0,11 (малий)	7,0	> 0,05
КСР, см	3,17 $\pm$ 0,05	3,08 $\pm$ 0,08	-0,09	-2,8	-0,22...+0,04	0,24 (малий)	14,8	> 0,05
ДПШ, см	2,24 $\pm$ 0,08	2,38 $\pm$ 0,07	+0,14	+6,2	-0,02...+0,30	0,34 (малий)	32,1	> 0,05
КДО, см <sup>3</sup>	122,8 $\pm$ 2,9	125,0 $\pm$ 2,9	+2,2	+1,8	-4,5...+8,9	0,14 (малий)	8,2	> 0,05
КСО, см <sup>3</sup>	40,7 $\pm$ 1,5	38,5 $\pm$ 2,4	-2,2	-5,4	-6,8...+2,4	0,20 (малий)	11,5	> 0,05
ТМЗСЛШ, см	0,76 $\pm$ 0,04	0,74 $\pm$ 0,02	-0,02	-2,6	-0,06...+0,02	0,11 (малий)	7,0	> 0,05
ТММШП, см	0,81 $\pm$ 0,03	0,76 $\pm$ 0,01	-0,05	-6,2	-0,09...-0,01	0,42 (малий)	43,5	> 0,05
ММЛШ, г	136,6 $\pm$ 6,2	130,0 $\pm$ 5,1	-6,6	-4,8	-15,2...+2,0	0,21 (малий)	12,2	> 0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	81,4 $\pm$ 3,7	76,1 $\pm$ 2,7	-5,3	-6,5	-11,8...+1,2	0,29 (малий)	25,1	> 0,05

Таблиця 5. Зміни типів ремоделювання ЛШ у підлітків з ПАГ

Тип ремоделювання	Первинно (n = 30), %	Через 1 рік (n = 30), %	Зміни
Нормальна геометрія	6,7	13,3	Помірне зростання
Гіпертрофія ЛШ	16,7	0	Повна регресія
Дилатація ЛШ	50,0	53,3	Висока стабільність
Гіпертрофія + дилатація	26,6	33,4	Тенденція до збільшення

Оцінка результатів річного проспективного спостереження виявила значну індивідуальну варіабельність морфометричних показників, що часто маскується стабільністю середньогрупових значень. Встановлено, що незмінність середніх величин (зокрема, КДР) зумовлена не статичністю параметрів у більшості пацієнтів, а взаємною компенсацією різноспрямованих індивідуальних відхилень.

Загалом трансформація типу геометрії лівого шлуночка протягом року зафіксована в 33,3 % (10 з 30) обстежених підлітків, що свідчить про високу пластичність серцево-судинної системи в пубертатному періоді.

Найбільш лабільним виявився тип з ізольованою гіпертрофією ЛШ: у 100 % випадків спостерігалось зникнення ознак гіпертрофії або перехід в інші типи. Це підтверджує адаптаційний характер локальної гіпертрофії як тимчасової реакції на нейрогуморальну перебудову під час статевого дозрівання. Типи з дилатацією ЛШ і поєднанням гіпертрофії з дилатацією виявилися значно стабільнішими. Протягом року спостерігалось навіть деяке збільшення частки пацієнтів з комбінованим ремоделюванням (з 26,6 до 33,4 %), що вказує на формування стійкого, менш сприятливого фенотипу. Частка підлітків з нормальною геометрією ЛШ зросла вдвічі (з 6,7 до 13,3 %), проте через малу вибірку цей показник потребує подальшого уточнення.

Отримані дані підкреслюють роль індивідуального моніторингу геометрії серця в підлітків з ПАГ. Виявлена стабільність дилатаційних варіантів на тлі регресу ізольованої гіпертрофії дозволяє диференціювати фізіологічні адаптивні реакції пубертатного періоду від формування стійкої патологічної перебудови міокарда, що вимагає відповідної корекції тактики ведення пацієнтів.

## Обговорення

Отримані результати підтверджують, що первинна артеріальна гіпертензія в підлітків супроводжується ранніми змінами структурно-функціонального стану серця, які детермінуються вже на етапі становлення захворювання. Виявлене зростання об'ємних показників лівого шлуночка та індексу маси міокарда за умови збереженої систолічної функції відповідає сучасним уявленням про формування опосередкованих гіпертензією уражень органів-мішеней. Це цілком узгоджується з оновленими рекомендаціями ESC 2024 року, які

акцентують увагу на необхідності ранньої верифікації субклінічних змін міокарда для оптимізації серцево-судинного прогнозу [11].

Гемодинамічний профіль обстежених підлітків характеризувався формуванням гіперкінетичного типу кровообігу. Свідоме включення до вибірки лише осіб з нормальним ІМТ дозволило ізолювати прямий вплив артеріального тиску на архітекtonіку серця, оскільки, згідно з даними літератури, саме надлишкова маса тіла часто виступає домінуючим предиктором збільшення маси міокарда [13, 15]. Доведено, що навіть за відсутності стабільної гіпертензії порушення міокардіальної механіки в дітей з ожирінням мають інший патофізіологічний генез [14].

Аналіз варіантів геометрії серця виявив значну гетерогенність процесів ремоделювання. Показники поширеності ГЛШ у нашому дослідженні корелюють з результатами глобальних метааналізів [12]. Проте зафіксована нами повна регресія ізольованої гіпертрофії ЛШ (100 % випадків протягом року) свідчить про її транзиторийний, адаптаційний характер. Цей феномен може бути зумовлений специфічними статевими відмінностями в реакції міокарда на нейрогуморальну перебудову пубертатного періоду, характерними саме для підлітків чоловічої статі [16]. Натомість дилатаційні й комбіновані типи продемонстрували значно вищу прогностичну стійкість.

Незважаючи на стабільність середніх морфометричних значень у групі динамічного спостереження, було встановлено вірогідне підвищення швидкості циркуляторного вкорочення волокон. Дана тенденція ( $d = 0,65$ ;  $1 - \beta = 78,4$  %) відображає наростання інотропної напруженості міокарда. У світлі сучасних досліджень із застосуванням технологій Speckle-Tracking такі функціональні зсуви розглядаються як ранні предиктори дезадаптації серця, що передують маніфестній серцевій недостатності [13].

Виявлена висока індивідуальна пластичність (зміна типу ремоделювання в 33,3% осіб) підтверджує лабільність серцево-судинної системи в підлітковому віці. Це диктує необхідність регулярного ехокардіографічного моніторингу не лише стандартних параметрів, але й динаміки геометричних моделей ЛШ.

**Обмеження дослідження.** Дана робота має певні обмеження, які слід враховувати при інтерпретації результатів. По-перше, вибірка динамічного спостереження була обмежена 30 пацієнтами через об'єктивні труднощі непереборної сили, пов'язані із запрова-

дженням воєнного стану в Україні, що спричинило міграцію частини обстежених та унеможливило повторний контроль. По-друге, дослідження фокусувалося виключно на підлітках чоловічої статі з нормальною масою тіла, що обмежує можливість екстраполяції отриманих даних на дівчат або пацієнтів з коморбідним ожирінням. По-третє, обмеженням даного етапу дослідження є відсутність оцінки впливу різних схем гіпотензивної терапії на динаміку процесів ремоделювання, що потребує подальшого вивчення в межах наступних наукових розробок.

## Висновки

1. Первинна артеріальна гіпертензія в підлітків чоловічої статі характеризується раннім морфофункціональним ремоделюванням міокарда, що проявляється дилатацією порожнин ЛШ і зростанням маси міокарда за умови збереженої систолічної функції.

2. Гемодинамічний профіль на етапі становлення ПАГ визначається формуванням гіперкінетичного типу кровообігу з великим розміром ефекту для ударного та хвилинного об'ємів.

3. Ізольована гіпертрофія ЛШ у підлітків чоловічої статі має транзиторий характер (100 % регресії протягом року), тоді як дилатаційні варіанти є стійкими патернами патологічної перебудови серця.

4. Річний моніторинг виявив високу пластичність геометрії серця (33,3 % змін типів), при цьому об'єктивним маркером наростання інотропного напруження міокарда є підвищення швидкості циркуляторного вкорочення волокон.

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

## Список літератури

1. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, et al. Global prevalence of hypertension in children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1154-1163. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3310.
2. Khoury M, Urbina EM. Hypertension in adolescents: diagnosis, treatment, and implications. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(5):357-366. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30344-8.
3. Jacobs DR Jr, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2022;386(20):1877-1888. doi: 10.1056/NEJMoa2109191.
4. Halbach SM, Flynn JT. Childhood primary hypertension: not uncommon, not benign. *Hypertension.* 2023;80(6):1197-1198. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21041.

5. Huynh K. Childhood cardiovascular risk factors lead to heart disease in adults. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(6):349. doi: 10.1038/s41569-022-00707-8.

6. Pool LR. Childhood cardiovascular risk factors associated with adult cardiac events. *J Pediatr.* 2022;249:117-120. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.06.033.

7. Sathik N, Safadi R, Saini I, Ahuja A, Hu J, Raina R. Cardiovascular assessments in children and adolescents with hypertension. *Rev Cardiovasc Med.* 2025;26(8):39498. doi: 10.31083/RCM39498.

8. Chung J, Robinson CH, Yu A, Bamhras AA, Ewusie JE, Sanger S, et al. Risk of target organ damage in children with primary ambulatory hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2023;80(6):1183-1196. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20190.

9. Pac M, Obrycki L, Koziej J, Skoczynski K, Starnawska-Bojsza A, Litwin M. Assessment of hypertension-mediated organ damage in children and adolescents with hypertension. *Blood Press.* 2023;32(1):2212085. doi: 10.1080/08037051.2023.2212085.

10. Altay E, Kızıtanır H, Köşger P, Cetin N, Sulu A, Kavaz Tufan A, et al. Evaluation of arterial stiffness and carotid intima-media thickness in children with primary and renal hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2023;44(1):54-66. doi: 10.1007/s00246-022-03012-w.

11. Burlacu A, Kuwabara M, Brinza C, Kanbay M. Key Updates to the 2024 ESC Hypertension Guidelines and Future Perspectives. *Medicina (Kaunas).* 2025 Jan 23;61(2):193. doi: 10.3390/medicina61020193.

12. Sinha MD, Azukaitis K, Sladowska-Kozłowska J, Bårdsen T, Merkevicus K, Sletten ISK, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in children and young people with primary hypertension: Meta-analysis and meta-regression. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 31;9:993513. doi: 10.3389/fcvm.2022.993513.

13. Lee JH, Park JH. Clinical Applications of Speckle-Tracking Echocardiography in Heart Failure: From Diagnosis to Prognostication. *Int J Heart Fail.* 2025 Oct 16;7(4):201-215. doi: 10.36628/ijhf.2025.0052.

14. Faggiano A, Gherbesi E, Sala C, Carugo S, Grassi G, Tadic M, et al. Targeting Myocardial Mechanics in Children and Adolescents with Obesity and Non-Elevated Blood Pressure: A Meta-Regression Study. *Diseases.* 2025;13(9):301. doi: 10.3390/diseases13090301.

15. Fabi M, Meli M, Leardini D, Andreozzi L, Maltoni G, Bitelli M, et al. Body Mass Index (BMI) Is the Strongest Predictor of Systemic Hypertension and Cardiac Mass in a Cohort of Children. *Nutrients.* 2023 Dec 12;15(24):5079. doi: 10.3390/nu15245079.

16. Martin TG, Leinwand LA. Hearts apart: sex differences in cardiac remodeling in health and disease. *J Clin Invest.* 2024 Jul 1;134(13):e180074. doi: 10.1172/JCI180074.

Отримано/Received 06.04.2026

Рецензовано/Revised 25.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 10.05.2026 ■

## Information about authors

Vadim Nikonov, MD, 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>

Viktoria Nikonova, 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", Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriavn@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. Nikonova<sup>1</sup>, V.V. Nikonov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Myocardial morphofunctional remodeling in adolescents with primary hypertension: results of a one-year prospective follow-up study

**Abstract. Background.** Hypertension in adolescence is associated with early hypertension-mediated target organ damage. Studying the individual stability of myocardial remodeling phenotypes in dynamics is critical for cardiovascular risk stratification. Objective: to investigate the dynamics of myocardial morphofunctional remodeling and its individual variability in adolescents with primary hypertension during a one-year follow-up. **Materials and methods.** We enrolled 108 male adolescents (aged 14–17 years) with primary hypertension and normal body weight (body mass index  $21.8 \pm 0.2$  kg/m<sup>2</sup>). Following a prospective observational design, we re-evaluated 30 patients after one year. This sample reduction resulted from migration caused by martial law in Ukraine. We performed echocardiography (ASE/EACVI, 2023) and ambulatory blood pressure monitoring, calculating effect size (Cohen's d) and statistical power ( $1 - \beta$ ) to ensure data reliability. **Results.** Our findings demonstrate that primary hypertension in male adolescents induces left ventricular volume overload (end-diastolic volume +19.6 %,  $d = 1.04$ ) and increases myocardial mass (+23.5 %,  $d = 0.62$ ) while maintaining

preserved conventional systolic function ( $d = 0.06$ ). A hyperkinetic circulation dominated the hemodynamic profile ( $d > 1.0$  for stroke volume and cardiac index). A one-year follow-up revealed pronounced individual variability in remodeling patterns: 33.3 % of adolescents changed their type of cardiac geometry. Isolated left ventricular hypertrophy showed a transient nature (100 % regression), whereas dilation and combined patterns remained stable. Group mean values masked a significant increase in circumferential fiber shortening velocity ( $V_{cf}$ ,  $d = 0.65$ , power 78.4 %), indicating subclinical inotropic tension. **Conclusions.** Male adolescents with primary hypertension exhibit significant yet heterogeneous myocardial remodeling. The complete regression of hypertrophy versus the persistent nature of dilation justifies regular echocardiographic monitoring to differentiate physiological pubertal adaptation from progressive pathological remodeling.

**Keywords:** adolescents; primary hypertension; cardiac remodeling; echocardiography; follow-up; left ventricular geometry; effect size

Ameer Isam Alaasam, Nadia Abdulhussein Salih,  
Asmaa Hassan Khudhair, Alaa Jumaah Manji Nasrawi  
Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

## Antibiotic susceptibility pattern of extensively drug-resistant *Salmonella typhi* isolates among children in Najaf, Iraq: a cross-sectional hospital-based study

**Abstract. Background.** Typhoid fever, caused by *Salmonella enterica* serovar *typhi* (*S.typhi*), remains a leading cause of morbidity and mortality in low- and middle-income countries. The global emergence of extensively drug-resistant strains has severely constrained therapeutic options, particularly in pediatric populations where the clinical consequences are most severe. The purpose was to determine the frequency of blood culture-confirmed *S.typhi* infection and to characterize the antibiotic susceptibility pattern of the isolates among children admitted to a tertiary pediatric hospital in Najaf, Iraq. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted at Al-Zahraa Teaching Hospital for Children's Health and Maternity between January 10, 2021, and July 28, 2022. A total of 319 children aged 9–156 months with clinically suspected typhoid fever were evaluated. Blood cultures were processed using the BacT/ALERT system, with subcultures on xylose-lysine-deoxycholate, MacConkey, and blood agar. *S.typhi* was identified and tested for antimicrobial susceptibility using the VITEK 2 automated system (Gram-negative identification and antimicrobial susceptibility testing cards). Data were analyzed with SPSS version 28; a one-sample chi-square test was used to assess the distribution of susceptibility and resistance across antibiotics, with statistical significance set at  $p < 0.05$ . **Results.** Blood culture confirmed *S.typhi* infection in 144 of 319 children (45.1 %). The mean age was  $65.4 \pm 38.7$  months; 96 (66.7 %) were male, and 48 (33.3 %) were female. The highest susceptibility rates were observed for meropenem (125/144; 86.8 %), imipenem (116/144; 80.6 %), and trimethoprim-sulfamethoxazole (97/144; 67.4 %) ( $p < 0.01$ ). Resistance was most frequent to ceftazidime (100/144; 69.4 %), gentamicin (82/144; 56.9 %), amikacin (76/144; 52.8 %), ciprofloxacin (75/144; 52.1 %), and ceftriaxone (75/144; 52.1 %) ( $p < 0.01$ ). **Conclusions.** Extensively drug-resistant *S.typhi* poses a substantial clinical challenge among pediatric patients in Najaf. Carbapenems and trimethoprim-sulfamethoxazole retained the highest activity, whereas resistance to third-generation cephalosporins and fluoroquinolones was significant. Ongoing antimicrobial surveillance and stewardship are urgently required to guide empirical therapy.

**Keywords:** *Salmonella typhi*; typhoid fever; extensively drug-resistant; antimicrobial susceptibility; pediatrics; Iraq

### Introduction

Waterborne enteric infections — including cholera, typhoid fever, and viral hepatitis — remain major public health concerns in low- and middle-income countries where safe drinking water and adequate sanitation are insufficient [1]. Typhoid fever, caused by *Salmonella enterica* serovar *typhi* (*S.typhi*), is estimated to affect approximately 20 million people worldwide annually and to cause 128,000–161,000 deaths.

The emergence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant (XDR) *S.typhi* has transformed the clinical management of enteric fever over the past decade. Following the initial outbreak reported in Hyderabad, Pakistan, in 2016, the National Institute of Health of Pakistan documented more than 14,000 cases of multidrug-resistant *S.typhi* infection [3]. Imported cases of XDR *S.typhi* have subsequently been reported in travelers returning from Pakistan to the United States, the United Kingdom, and Canada

[4], and autochthonous infections have been described in non-travelers in the United States [5]. Of particular concern, azithromycin-resistant XDR *S.typhi* has already been detected in Bangladesh, indicating that resistance is evolving against the last remaining oral agents [6].

In Iraq, diarrheal illness remains a leading cause of morbidity and mortality in children under five years of age [7]. Despite its clinical importance, the microbiological characterization of enteric pathogens in routine diagnostic laboratories is limited. Previous studies from Baghdad and Mosul reported non-typhoidal *Salmonella* as an important cause of pediatric diarrhea [8]. Yet, population-level data describing the antimicrobial susceptibility of *S.typhi* in Iraqi children remain scarce.

Current preventive strategies for enteric fever include improved sanitation, access to safe water and food, and typhoid vaccination [9]. Although food-irradiation programs have been successfully adopted in high-income countries, implementation in resource-limited settings remains inconsistent [10]. Continuous surveillance of antimicrobial resistance among circulating *S.typhi* strains is therefore essential to inform empirical treatment guidelines, especially given that children under 15 years of age account for more than 90 % of XDR typhoid cases globally [11].

Unregulated over-the-counter availability of antibiotics such as azithromycin is likely to accelerate the emergence of resistance in *S.typhi*, with potentially catastrophic consequences should pan-resistant strains emerge [12]. The present study was therefore undertaken to determine the frequency of blood culture-confirmed *S.typhi* infection and to characterize the antibiotic susceptibility profile of the isolates among children presenting to a tertiary pediatric center in Najaf, Iraq.

**The purposes** of this study were: 1) to determine the frequency of extensively drug-resistant *S.typhi* infection among children admitted to Al-Zahraa Teaching Hospital, Najaf; and 2) to characterize the antibiotic susceptibility pattern of the *S.typhi* isolates recovered from this pediatric population.

## Materials and methods

### Study design and setting

A cross-sectional, hospital-based study was conducted at Al-Zahraa Teaching Hospital for Children's Health and Maternity in Najaf, Iraq, between 10 January 2021 and 28 July 2022. Al-Zahraa Hospital is a multidisciplinary tertiary-care referral center and the principal pediatric hospital serving Najaf Governorate.

### Study population

A total of 319 children aged 9–156 months (9 months to 13 years) with clinically suspected typhoid fever were initially enrolled. Of these, 144 children with blood culture-confirmed *S.typhi* infection were included in the final analysis; 175 children with negative blood cultures were excluded.

**Inclusion criteria:** 1) children of either sex; 2) age between 9 and 156 months; 3) clinically suspected typhoid fever with blood culture-confirmed *S.typhi* infection.

**Exclusion criteria:** children whose blood cultures showed no bacterial growth.

### Sample collection and microbiological processing

Four to five milliliters of venous blood were aseptically collected from each patient and inoculated into BacT/ALERT culture bottles (bioMérieux, France). Positive bottles were subcultured on xylose-lysine-deoxycholate agar, MacConkey agar, and blood agar plates. Suspect colonies were identified biochemically and confirmed as *S.typhi* using the VITEK 2 automated identification system (bioMérieux, France) with the Gram-negative identification card.

### Antimicrobial susceptibility testing

Antimicrobial susceptibility testing (AST) was performed using the VITEK 2 Gram-negative AST card in accordance with the manufacturer's instructions and interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute breakpoints. Extensively drug-resistant *S.typhi* was defined as an isolate resistant to first-line agents (ampicillin, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole), fluoroquinolones, and third-generation cephalosporins.

### Data collection and statistical analysis

Demographic (age, sex) and microbiological data were retrieved from hospital records. Data were entered in Microsoft Excel (version 2016) and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences version 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and categorical variables as frequencies and percentages. The distribution of susceptibility and resistance across antibiotics was examined using the one-sample chi-square test. A two-sided p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

### Ethical considerations

The study protocol was reviewed and approved by the Scientific Council of the College of Medicine, University of Kufa, and the Department of Pediatrics at Al-Zahraa Teaching Hospital. Because the study was based on anonymized retrospective clinical records, the requirement for individual informed consent was waived. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

## Results

### Demographic characteristics

Of 319 children with suspected typhoid fever, 144 (45.1 %) had blood culture-confirmed *S.typhi* infection and were included in the analysis. The mean age of the cohort was  $65.4 \pm 38.7$  months. Ninety-six children (66.7 %) were male, and 48 (33.3%) were female, giving a male-to-female ratio of 2 : 1. The mean age was  $66.5 \pm 39.5$  months in males and  $63.1 \pm 37.4$  months in females. Demographic characteristics are summarized in Table 1.

### Antibiotic susceptibility profile

Susceptibility was tested against 24 antibiotics. The highest susceptibility was observed for the carbapenems meropenem (86.8 %) and imipenem (80.6 %), followed by tri-

**Table 1. Demographic characteristics of children with blood culture-confirmed *S. typhi* infection**

Variable	n	%	Age, months (mean ± SD)
Male	96	66.7	66.5 ± 39.5
Female	48	33.3	63.1 ± 37.4
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>100.0</b>	<b>65.4 ± 38.7</b>

methoprim-sulfamethoxazole (67.4 %) ( $p < 0.01$ ). Intermediate susceptibility was recorded for tetracycline (32.6 %), levofloxacin (25.0 %), gentamicin (24.3 %), ciprofloxacin (22.9 %), and amikacin (22.9 %). Susceptibility to the remaining agents ranged from 0.7 to 18.1 %. The complete susceptibility profile is presented in Table 2.

### Antibiotic resistance profile

Resistance was detected against 27 antibiotics. Statistically significant resistance was observed for ceftazidime (69.4 %), gentamicin (56.9 %), amikacin (52.8 %), ciprofloxacin (52.1 %), and ceftriaxone (52.1 %) ( $p < 0.01$ ). Resistance to azithromycin was detected in 19.4 % of isolates. The lowest resistance rates were recorded for clarithromycin, ticlocarban, and ofloxacin. The complete resistance profile is presented in Table 3.

### Temporal distribution

The temporal distribution of blood culture-confirmed cases across the study period is shown in Fig. 1.

## Discussion

This cross-sectional study describes the antimicrobial susceptibility pattern of *S. typhi* isolates in children admitted to a tertiary pediatric hospital in Najaf, Iraq. The male predominance observed in our cohort (2 : 1 male-to-female

ratio) is consistent with previously published pediatric typhoid series from South Asia and the Middle East [3, 11]. This pattern probably reflects a combination of biological factors, greater outdoor exposure of boys to contaminated water and food in many cultural settings, and healthcare-seeking behavior rather than a true sex-related difference in susceptibility.

Carbapenems (meropenem and imipenem) demonstrated the highest *in vitro* activity against *S. typhi* in our series, with susceptibility rates exceeding 80 %. This finding is concordant with the work of Singhal et al. [13] who reported similar carbapenem susceptibility in northern India. However, Blumentrath et al. [14] described limited clinical efficacy of meropenem in a series of typhoid relapses, raising concern that *in vitro* susceptibility may not always translate into a reliable clinical cure. Possible explanations include strain-level differences in virulence and intracellular persistence, inadequate dosing or duration, and the previous multiple use of meropenem in tertiary-care settings, which may alter the pharmacodynamic response.

Trimethoprim-sulfamethoxazole retained activity against 67.4 % of our isolates, a noteworthy finding given that this agent is a historical first-line drug whose value had been considered largely lost in many endemic regions [15]. This pattern may reflect the local prescribing ecology: reduced usage of trimethoprim-sulfamethoxazole in recent years — driven by a shift toward fluoroquinolones and third-generation cephalosporins — may have permitted partial recovery of susceptibility.

The very high rates of resistance observed against ceftazidime (69.4 %), ceftriaxone (52.1 %), ciprofloxacin (52.1 %), and aminoglycosides are particularly concerning because these agents have long constituted the backbone of empirical treatment for enteric fever in our setting [16]. The present data are consistent with the international trajectory of XDR *S. typhi* resistance first described in Pakistan [3]

**Table 2. Antibiotic susceptibility profile of *S. typhi* isolates**

Antibiotic	n	%	Antibiotic	n	%
Meropenem	125	86.8	Azithromycin	8	5.6
Imipenem	116	80.6	Ertapenem	5	3.5
Trimethoprim-sulfamethoxazole	97	67.4	Ofloxacin	3	2.1
Tetracycline	47	32.6	Ceftazidime	3	2.1
Levofloxacin	36	25	Vancomycin	3	2.1
Gentamicin	35	24.3	Latamoxef	2	1.4
Ciprofloxacin	33	22.9	Ceftriaxone	2	1.4
Amikacin	33	22.9	Cefixime	2	1.4
Minocycline	26	18.1	Aztreonam	1	0.7
Piperacillin	20	13.9	Cefotaxime	1	0.7
Piperacillin-tazobactam	16	11.1	Ticarcillin	1	0.7
Tigecycline	11	7.6	—	—	—

**Notes: percentages are calculated from the total number of isolates tested (n = 144). Each isolate was tested against the full antibiotic panel.**



tended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes and plasmid-mediated quinolone-resistance determinants) and genotyping were not performed, which would have provided mechanistic insight into the resistance phenotype. Fourth, chloramphenicol and a small number of other agents were not consistently included in the routine AST panel. Future prospective multicenter studies incorporating whole-genome sequencing and linked clinical outcome data are warranted.

## Conclusions

*Salmonella typhi* infection remains an important public health problem among pediatric patients in Najaf, Iraq, and extensively drug-resistant isolates are circulating locally. The carbapenems meropenem and imipenem, together with trimethoprim-sulfamethoxazole, demonstrated the highest *in vitro* activity and should be considered for empirical regimens in severely ill children pending susceptibility results. Conversely, the high resistance rates observed against ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, and the aminoglycosides argue strongly against their continued unselected empirical use in this setting. Sustained antimicrobial surveillance, rational prescribing, improved sanitation, and roll-out of typhoid conjugate vaccination are urgently required to preserve therapeutic options.

**Ethics approval and consent to participate.** The study protocol was approved by the Scientific Council of the College of Medicine, University of Kufa, and the Department of Pediatrics at Al-Zahraa Teaching Hospital, Najaf. The requirement for informed consent was waived due to the retrospective, anonymized nature of the data.

**Acknowledgments.** The authors thank the laboratory staff of Al-Zahraa Teaching Hospital, Najaf, for their assistance with sample processing and data retrieval.

## References

- Rahim F, Amin S, Noor M, Hadi KN, Aftab S. Extensively drug-resistant *Salmonella typhi* infection: from pill to scalpel. *Cureus*. 2022;14(6):e25840. doi: 10.7759/cureus.25840.
- GBD 2017 Typhoid and Paratyphoid Collaborators. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(4):369-381. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30685-6.
- Fatima M, Kumar S, Hussain M, et al. Morbidity and mortality associated with typhoid fever among hospitalized patients in Hyderabad District, Pakistan, 2017–2018: retrospective record review. *JMIR Public Health Surveill*. 2021;7(5):e27268. doi: 10.2196/27268.
- Akram J, Khan AS, Khan HA, Gilani SA, Akram SJ, Ahmad FJ, Mehboob R. Extensively drug-resistant (XDR) typhoid: evolution, prevention, and its management. *BioMed Res Int*. 2020;2020:6432580. doi: 10.1155/2020/6432580.

- Hughes MJ, Birhane MG, Dorough L, et al. Extensively drug-resistant typhoid fever in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(12):ofab572. doi: 10.1093/ofid/ofab572.
- Ghurnee O, Ghosh AK, Abony M, et al. Isolation of multi-drug resistant (MDR) and extensively drug resistant (XDR) *Salmonella typhi* from blood samples of patients attending a tertiary medical center in Dhaka city, Bangladesh. *Adv Microbiol*. 2021;11(10):488-498. doi: 10.4236/aim.2021.1110036.
- Tawfeek HI, Najim NH, Al-Mashikhi S. Studies on diarrhoeal illness among hospitalized children under 5 years of age in Baghdad during 1990–1997. *East Mediterr Health J*. 2002;8(2–3):181-188.
- Harb A, O’Dea M, Hanan ZK, Abraham S, Habib I. Prevalence, risk factors and antimicrobial resistance of *Salmonella* diarrhoeal infection among children in Thi-Qar Governorate, Iraq. *Epidemiol Infect*. 2017;145(16):3486-3496. doi: 10.1017/S0950268817002400.
- Clasen T, Schmidt WP, Rabie T, Roberts I, Cairncross S. Interventions to improve water quality for preventing diarrhea: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7597):782. doi: 10.1136/bmj.39118.489931.BE.
- Osterholm MT, Norgan AP. The role of irradiation in food safety. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1898-1901. doi: 10.1056/NEJMsb030561.
- Kim C, Latif I, Neupane DP, et al. The molecular basis of extensively drug-resistant *Salmonella typhi* isolates from pediatric patients with septicemia. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257744. doi: 10.1371/journal.pone.0257744.
- Fida S, Mansoor H, Saif S, Iqbal J, Khan AQ. Clinical perspectives of multiple and extensively drug-resistant typhoid: results from a tertiary care hospital in Pakistan. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(4):530-537. doi: 10.3855/jidc.13539.
- Singhal L, Gupta PK, Kale P, Gautam V, Ray P. Trends in antimicrobial susceptibility of *Salmonella typhi* from North India (2001–2012). *Indian J Med Microbiol*. 2014;32(2):149-152. doi: 10.4103/0255-0857.129801.
- Blumentrath CG, Müller G, Teichmann D, Tiesmeier J, Petridou J. Relapse of typhoid fever following delayed response to meropenem: a case report and review of previously published cases indicating limited clinical efficacy of meropenem for the treatment of typhoid fever. *Ger Med Sci*. 2019;17:Doc01. doi: 10.3205/000267.
- Browne AJ, Kashef Hamadani BH, Kumaran EAP, et al. Drug-resistant enteric fever worldwide, 1990 to 2018: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):1. doi: 10.1186/s12916-019-1443-1.
- Bhandari J, Thada PK, DeVos E. Typhoid fever. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557513/*.
- Fitzpatrick F, Turley M, Humphreys H, Smyth E. An after-hours clinical liaison blood culture service — is it worth it? *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(10):917-921. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00969.x.
- Zheng BH, Hao WM, Lin HC, Shang GG, Liu H, Ni XJ. *Salmonella typhi* infection-related appendicitis: a case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(29):8782-8788. doi: 10.12998/wjcc.v9.i29.8782.

Received 03.03.2026

Revised 10.04.2026

Accepted 29.04.2026

### Information about authors

Ameer Isam Alaasam, Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq  
 Nadia Abdulhusein Salih, Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq  
 Asmaa Hassan Khudhair, Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq  
 Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Faculty of Medicine, University of Kufa, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@uokufa.edu.iq; https://orcid.org/0000-0002-7638-2055

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

Ameer Isam Alaasam, Nadia Abdulhussein Salih, Asmaa Hassan Khudhair, Alaa Jumaah Manji Nasrawi  
Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

### Характер антибіотикочутливості ізолятів *Salmonella typhi* із широкою лікарською стійкістю серед дітей у Наджафі (Ірак): перехресне госпітальне дослідження

**Резюме. Актуальність.** Черевний тиф, спричинений *Salmonella enterica*, серовар *typhi* (*S.typhi*), залишається провідною причиною захворюваності й смертності в країнах із низьким та середнім рівнем доходу. Глобальна поява штамів із широкою лікарською стійкістю суттєво обмежила терапевтичні можливості, особливо в дитячих популяціях, де клінічні наслідки є найтяжчими. **Мета:** визначити частоту інфекції *S.typhi*, підтвердженої посівом крові, та охарактеризувати профіль чутливості ізолятів до антибіотиків серед дітей, госпіталізованих до спеціалізованого дитячого стаціонару в Наджафі (Ірак). **Матеріали та методи.** Перехресне дослідження проведено в лікарні Al-Zahraa Teaching Hospital for Children's Health and Maternity з 10 січня 2021 року до 28 липня 2022 року. Загалом обстежено 319 дітей віком 9–156 місяців із клінічною підозрою на черевний тиф. Культури крові обробляли за допомогою системи ВасТ/ALERT із подальшим пересівом на ксилозо-лізин-дезоксихолатний, кров'яний та агар Макконкі. *S.typhi* ідентифікували й тестували на чутливість до антимікробних препаратів за допомогою автоматизованої системи VITEK 2 (картки для ідентифікації грамнегативних штамів та визначення антимікробної чутливості). Аналіз даних здійснювали в програмі SPSS версії 28; для оцінки розподілу чутливості й резистентності до

антибіотиків використовували критерій  $\chi^2$  для однієї вибірки. Статистично значущими вважали значення  $p < 0,05$ . **Результати.** Посів крові підтвердив інфекцію *S.typhi* у 144 із 319 дітей (45,1 %). Середній вік пацієнтів становив  $65,4 \pm 38,7$  місяця; 96 (66,7 %) були хлопчиками, 48 (33,3 %) — дівчатками. Найвищі показники чутливості спостерігалися для меропенему (125/144; 86,8 %), іміпенему (116/144; 80,6 %) та триметоприму/сульфаметоксазолу (97/144; 67,4 %) ( $p < 0,01$ ). Резистентність найчастіше виявляли до цефтазидиму (100/144; 69,4 %), гентаміцину (82/144; 56,9 %), амікацину (76/144; 52,8 %), ципрофлоксацину (75/144; 52,1 %) і цефтріаксону (75/144; 52,1 %) ( $p < 0,01$ ). **Висновки.** Ізоляти *S.typhi* із широкою лікарською стійкістю становлять значну клінічну проблему серед педіатричних пацієнтів у Наджафі. Карбапенеми та триметоприм/сульфаметоксазол зберегли найвищу активність, тоді як резистентність до цефалоспоринов третього покоління і фторхінолонів була значною. Для оптимізації емпіричної терапії терміново необхідні постійний моніторинг та раціональне використання антимікробних препаратів.

**Ключові слова:** *Salmonella typhi*; черевний тиф; ізоляти із широкою лікарською стійкістю; чутливість до антимікробних препаратів; педіатрія; Ірак

M.N.A. Apriansah, S.M. Samosir, R. Noviandi, P.I. Gunawan  
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia  
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

## Factors influencing the quality of life of children with epilepsy aged 2–4 years

**Abstract. Background.** Epilepsy in early childhood can cause a significant developmental and psychosocial burden, yet the determinants of health-related quality of life (HRQoL) in patients aged 2–4 years remain inadequately characterized, especially in clinical settings. This limited evidence becomes a hindrance to holistic management strategies for children with epilepsy. The purpose was to analyze factors that influence the quality of life of children with epilepsy, especially those aged 2–4 years. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted involving 101 participants recruited from a pediatric neurology clinic. Questionnaire-based interviews using the PedsQL Epilepsy Module were performed to assess the HRQoL. Bivariate and multivariate analyses were used to assess factors associated with quality of life. **Results.** The highest proportion with poor HRQoL was observed in cognitive (67.3 %) and executive (73.3 %) domains. In multivariable analysis, seizure frequency  $\geq 2$  times per month ( $OR = 3.562$ ;  $p = 0.026$ ) and treatment duration  $\geq 1$  year ( $OR = 3.862$ ;  $p = 0.006$ ) were independently associated with poor HRQoL. **Conclusions.** The findings of this study highlight the importance of early detection of children with epilepsy who are at risk of reduced HRQoL, enabling more targeted interventions that extend beyond a sole focus on clinical improvement.

**Keywords:** epilepsy; HRQoL; PedsQL

### Introduction

Epilepsy is still one of the most common long-term neurological illnesses in children. It has a big effect on neurodevelopment, psychosocial functioning, and general health, which adds to the global burden of disease. Epilepsy affects over 50 million people throughout the world, and a large number of cases happen in children, making it one of the most frequent neurological disorders in them [1]. Children with epilepsy, besides seizures, also have several problems, such as cognitive deficits, behavioral issues, and social constraints that may continue throughout adulthood [2]. Moreover, epilepsy in early life is linked to disturbances in crucial phases of brain development, possibly resulting in enduring functional outcomes [3]. The burden is especially heavy in low- and middle-income nations, where access to diagnostic and therapeutic resources is still limited [4].

The evaluation of pediatric epilepsy outcomes now focuses not just on seizure control, but also on a more holistic assessment of health-related quality of life (HRQoL), including impacts of the condition on children and their families as well. Clinical indicators like seizure frequencies and

drug response are no longer enough to describe the impact of epilepsy [5]. HRQoL, including physical, emotional, social, and school functioning, provides a more complete image of how the condition affects the patient and their family [6]. This change in thinking aligns with the growing focus on patient-centered care and the recognition that chronic diseases affect many aspects of life beyond clinical symptoms [7]. As a result, HRQoL has become an important way to quantify outcomes in both clinical and non-clinical settings.

A significant number of children with epilepsy suffer from diminished HRQoL, and current evidence regarding its determinants is still inconsistent. Most studies focused on school-aged populations, with inadequate representation of early childhood. In previous research, some variables, such as seizure frequency, epilepsy type, comorbidities, and psychosocial problems, influence HRQoL; however, results differ among populations and study methodologies [8]. Some studies focused on older children and adolescents [9]. Furthermore, most of the research is from high-income countries, which confines the applicability of results to resource-limited settings [10]. These discrepancies under-

score the necessity for context-specific enquiries that tackle the underrepresented.

Understanding a comprehensive HRQoL needs more than just considering seizure-related variables, but also requires integrating clinical, developmental, and family-related factors. Evidence shows that psychosocial factors, such as parental stress, family dynamics, and socioeconomic position, significantly influence HRQoL results in children with epilepsy. Utilizing standardized, epilepsy-specific instruments, particularly the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), facilitates a more refined and reliable evaluation of patient-reported outcomes. Moreover, multivariable analytical methods help reveal independent predictors and intricate interactions among variables, which is important for comprehending multifactorial disorders like epilepsy [11]. Finding modifiable variables is especially crucial for planning focused interventions that will improve overall well-being.

Previous research has identified various factors that correlated with HRQoL in pediatric epilepsy; however, results have been inconsistent due to differences in measurement instruments, population characteristics, and analytical methodologies. Additionally, children in early developmental stages, who are particularly susceptible due to rapid neurodevelopment and significant carer dependency, have been inadequately represented in the literature. In early childhood, cognitive and emotional development is very important, and neurological abnormalities can have severe and long-lasting impacts [12]. Children between the ages of 2 and 4 depend on families and caregivers for communication and everyday activities, rendering caregiver-reported outcomes crucial yet possibly biased. Additionally, developmental delays and behavioral problems may be harder to spot and understand at this point than in older kids [13]. These characteristics highlight the necessity for concentrated research in this age group.

Our study seeks to uncover clinical and specific sociodemographic characteristics independently correlated with diminished health-related quality of life in children aged 2–4 years with epilepsy in a tertiary-care environment. It aims to offer more accurate insights into early childhood epilepsy by focusing on a specific age group and incorporating both clinical and contextual variables for a thorough examination of the determinants of HRQoL. Additionally, conducting the study at a tertiary referral center facilitates the inclusion of a diverse and clinically relevant patient cohort. This method is likely to make the results more reliable and useful.

To enhance scientific understanding of HRQoL determinants in early childhood epilepsy, facilitate early risk classification, and guide the formulation of more comprehensive, family-oriented management strategies in clinical practice, it is imperative to address this gap. Identifying children at risk for poor HRQoL early may make it easier to intervene promptly, which could lead to better long-term developmental outcomes [14]. Including HRQoL assessment in regular care can also help healthcare practitioners and families communicate more effectively [15]. This evidence is essential for formulating interventions suited to resource-constrained environments. In the end, enhancing HRQoL aligns with the broader goal of not only helping children with epilepsy thrive but also making them more content.

**The purpose of the study** was to analyze factors that influence the quality of life of children with epilepsy, especially those aged 2–4 years.

## Materials and methods

### Study design and subjects

This study is an analytical observational study that used a cross-sectional design to evaluate HRQoL in children with epilepsy and its correlating characteristics. It was held at the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia, from January to October 2025. The subjects were children aged 2 to 4 years who had been diagnosed with epilepsy and recruited during the study period. Using a single percentage formula with a 95% confidence level, an expected prevalence of 45 %, and a precision of 10 %, we found that the minimal sample size was 95. Inclusion criteria were that caregivers provided informed consent, and exclusion criteria were that children were in emergencies or if caregivers were unable to complete the questionnaire. The Ethics Committee of Health Research of Dr. Soetomo General Academic Hospital (Ethics number: 1162/KEPK/XI/2024) approved this research. The clearance was granted on November 19, 2024, until November 19, 2025.

### Data collection

Interviews with questionnaires were used to collect the data. Clinical variables include seizure type, seizure frequency, age at onset, treatment duration, and quantity of antiepileptic drugs (AEDs). The PedsQL Epilepsy Module was used to measure HRQoL, with scores  $\leq 65$  indicating impaired HRQoL. Other variables, like perinatal characteristics, parental education, nutritional status, and head circumference, were also recorded.

### Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS. Associations between variables and HRQoL were assessed using chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. Logistic regression was then used to identify independent predictors of impaired HRQoL. The results were reported as odds ratios (ORs), and  $p$ -values  $< 0.05$  were used to indicate statistical significance.

## Results

This study included a total of 101 children aged 2 to 4 years who had epilepsy. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the participants. The majority were male (65.3 %), and most of their parents had finished high school. More than half of the babies were born vaginally (54.5 %), and most of them had a normal birth weight (75.2 %). The majority of the children (59.4 %) had normal nutritional status, but 31.7 % were considered undernourished. Measurements of head circumference showed that 59.4 % were in the normal range, and 37.6 % had microcephaly. Generalized seizures were the most common initial presentation (63.4 %). Most of the children (64.4 %) had fewer than two seizures a month, and 80.2 % had their first seizure before they turned two. The majority of participants (72.3 %) had been on antiepileptic treatment for at least a year, and 54.5 % were on more than one type of medication. These baseline characteristics indicated that most individu-

als in this group have early-onset epilepsy and have been undergoing treatment for a considerable time (Table 1).

Table 2 presents how HRQoL is spread out across different areas. In general, many children had poor HRQoL on multiple domains. In the impact domain, 59.4 % of participants were classified as experiencing a poor quality of life. The prominent deficits were observed in the cognitive domain, where 67.3 % of children were classified as poor, and in the executive function domain, which showed the

**Table 1. Baseline characteristics of the study subjects**

Variable	Total	%
<b>Gender</b>		
Male	66	65.3
Female	35	34.7
<b>Father's last education level</b>		
No formal education	1	1.0
Elementary school or equivalent	8	7.9
Junior high school or equivalent	10	9.9
Senior high school or equivalent	58	57.4
Higher education	24	23.8
<b>Mother's last education level</b>		
No formal education	0	0
Elementary school or equivalent	9	8.9
Junior high school or equivalent	11	10.9
Senior high school or equivalent	54	53.5
Higher education	27	26.7
<b>Delivery</b>		
Cesarean section	46	45.5
Vaginal delivery	55	54.5
<b>Birth weight</b>		
Low	20	19.8
Normal	76	75.2
Macrosomia	5	5.0
<b>Nutritional status</b>		
Underweight	32	31.7
Normal	60	59.4
Overweight	9	8.9
<b>Head circumference</b>		
Microcephaly	38	37.6
Normal	60	59.4
Macrocephaly	3	3.0
<b>Type of initial seizure</b>		
Generalized (whole body)	64	63.4
Focal (not involving the whole body)	37	36.6
<b>Number of seizures within 1 month</b>		
Less than 2 times	65	64.4
≥ 2 times	36	35.6
<b>Age at first seizure</b>		
Less than 2 years	81	80.2
≥ 2 years	20	19.8
<b>Duration of AED use</b>		
Less than 1 year	28	27.7
≥ 1 year	73	72.3
<b>Number of AED used</b>		
Monotherapy	46	45.5
Polytherapy	55	54.5

highest impairment rate (73.3 %). The sleep/fatigue domain demonstrated a relatively equitable distribution (49.5 % poor versus 50.5 % good), whereas the mood/behavior domain showed a greater proportion of children with favorable HRQoL (57.4 %). These results indicated that the cognitive and executive domains were most affected by HRQoL problems in this group (Table 2).

Table 3 denotes the associations between the number of AEDs and the HRQoL domains. There were no statistically significant links between treatment type (monotherapy vs polytherapy) and any HRQoL domain (all  $p > 0.05$ ). A higher percentage of poor HRQoL was found among children receiving polytherapy in the impact domain (67.3 vs. 50.0 %) and cognitive domain (74.5 vs. 58.7 %), but these differences were not statistically significant. In the sleep/fatigue, executive function, or mood/behavior domains, no significant associations were found (Table 3).

**Table 2. HRQoL level of the study subjects**

Variable	Total	%
<b>Impact</b>		
Impaired	60	59.4
Good	41	40.6
<b>Cognitive function</b>		
Impaired	68	67.3
Good	33	32.7
<b>Sleep/fatigue</b>		
Impaired	50	49.5
Good	51	50.5
<b>Executive function</b>		
Impaired	74	73.3
Good	27	26.7
<b>Mood/behavior</b>		
Impaired	43	42.6
Good	58	57.4

**Table 3. Association between quality of life and medication burden**

Domain	Number of AED used, n (%)		p-value
	Monotherapy	Polytherapy	
<b>Impact</b>			0.078
Good	23 (50.0)	18 (32.7)	
Impaired	23 (50.0)	37 (67.3)	
<b>Cognitive function</b>			0.091
Good	19 (41.3)	14 (25.5)	
Impaired	27 (58.7)	41 (74.5)	
<b>Sleep/fatigue</b>			0.624
Good	22 (47.8)	29 (52.7)	
Impaired	24 (52.2)	26 (47.3)	
<b>Executive function</b>			0.707
Good	14 (30.4)	13 (23.6)	
Impaired	32 (69.6)	42 (76.4)	
<b>Mood/behavior</b>			0.522
Good	28 (60.9)	30 (54.5)	
Impaired	18 (39.1)	25 (45.5)	

Table 4 presents the relationship between the type of initial seizure and HRQoL. A statistically significant correlation was found in the impact domain. There was a significant difference in HRQoL between children with generalized seizures and those with non-generalized seizures (51.6 vs. 73.0 %,  $p = 0.035$ ). No statistically significant associations were observed in the cognitive, sleep/fatigue, executive function, or mood/behavior domains (all  $p > 0.05$ ) (Table 4).

The association between duration of antiepileptic treatment and HRQoL was presented in Table 5. Statistically significant associations were observed in the impact and executive function domains. Children who had received treatment for  $\geq 1$  year showed a higher proportion of poor HRQoL in the impact domain (68.5 vs. 35.7 %;  $p = 0.003$ ) and in the executive function domain (79.5 vs. 57.1 %;  $p = 0.023$ ). No significant associations were observed in the cognitive, sleep/fatigue, or mood/behavior domains (all  $p > 0.05$ ) (Table 5).

Table 6 showed the association between age at seizure onset and HRQoL. No statistically significant relationships were found in any of the HRQoL domains. The distribution of HRQoL categories was comparable between children with seizure onset before and after age 2, with all  $p$ -values exceeding 0.05 (Table 6).

The association between seizure frequency in the past month and HRQoL was shown in Table 7. A statistically significant association was identified in the impact domain. Children with two or more seizures per month had a higher percentage of poor HRQoL than those with fewer seizures (77.8 vs. 49.2 %;  $p = 0.005$ ). There were no statistically significant associations in the cognitive, sleep/fatigue, executive function, or mood/behavior domains (all  $p > 0.05$ ) (Table 7).

Table 8 shows the results of a multivariable logistic regression analysis that identified independent factors associated with impaired HRQoL. In the impact domain, treat-

ment duration  $\geq 1$  year was independently associated with higher odds of poor HRQoL (OR = 3.862; 95% confidence interval (CI): 1.484–10.052;  $p = 0.006$ ). Similarly, seizure frequency  $\geq 2$  times per month was associated with increased odds of poor HRQoL (OR = 3.562; 95% CI: 1.359–9.335;  $p = 0.026$ ). In contrast, the type of initial seizure did not remain statistically significant after adjustment ( $p = 0.492$ ). In the executive function domain, treatment duration  $\geq 1$  year was also independently associated with impaired HRQoL (OR = 2.900; 95% CI: 1.133–7.420;  $p = 0.010$ ). These findings indicate that longer treatment duration and higher seizure frequency were the main factors independently associated with impaired HRQoL in this population (Table 8).

An additional multivariable analysis was conducted to assess whether the association between treatment duration and suboptimal HRQoL remained significant after adjusting

**Table 4. Association between quality of life and initial seizure type**

Domain	Initial seizure type, n (%)		p-value
	Generalized	Not generalized	
<b>Impact</b>			
Good	31 (48.4)	10 (27.0)	0.035*
Impaired	33 (51.6)	27 (73.0)	
<b>Cognitive function</b>			
Good	23 (35.9)	10 (27.0)	0.358
Impaired	41 (64.1)	27 (73.0)	
<b>Sleep/fatigue</b>			
Good	34 (53.1)	17 (45.9)	0.487
Impaired	30 (46.9)	20 (54.1)	
<b>Executive function</b>			
Good	20 (31.2)	7 (18.9)	0.177
Impaired	44 (68.8)	30 (81.1)	
<b>Mood/behavior</b>			
Good	39 (60.9)	19 (51.4)	0.348
Impaired	25 (39.1)	18 (48.6)	

**Note (here and in Table 5, 7, 8): \* –  $p < 0.05$  is significant; based on chi-square test.**

**Table 5. Association between quality of life and duration of AED use**

Domain	Duration of AED use, n (%)		p-value
	< 1 year	$\geq 1$ year	
<b>Impact</b>			
Good	18 (64.3)	23 (31.5)	0.003*
Impaired	10 (35.7)	50 (68.5)	
<b>Cognitive function</b>			
Good	11 (39.3)	22 (30.1)	0.380
Impaired	17 (60.7)	51 (69.9)	
<b>Sleep/fatigue</b>			
Good	16 (57.1)	35 (47.9)	0.408
Impaired	12 (42.9)	38 (52.1)	
<b>Executive function</b>			
Good	12 (42.9)	15 (20.5)	0.023*
Impaired	16 (57.1)	58 (79.5)	
<b>Mood/behavior</b>			
Good	19 (67.9)	39 (53.4)	0.189
Impaired	9 (32.1)	34 (46.6)	

**Table 6. Association between quality of life and age at first seizure**

Domain	Age at first seizure, n (%)		p-value
	< 2 years	$\geq 2$ years	
<b>Impact</b>			
Good	34 (42.0)	7 (35.0)	0.569
Impaired	47 (58.0)	13 (65.0)	
<b>Cognitive function</b>			
Good	28 (34.6)	5 (25.0)	0.414
Impaired	53 (65.4)	15 (75.0)	
<b>Sleep/fatigue</b>			
Good	40 (49.4)	11 (55.0)	0.653
Impaired	41 (50.6)	9 (45.0)	
<b>Executive function</b>			
Good	23 (28.4)	4 (20.0)	0.447
Impaired	58 (71.6)	16 (80.0)	
<b>Mood/behavior</b>			
Good	47 (58.0)	11 (55.0)	0.806
Impaired	34 (42.0)	9 (45.0)	

for head circumference status (microcephaly). The results revealed that treatment duration  $\geq 1$  year remained significantly associated with poor HRQoL in the impact domain (adjusted OR remained comparable,  $p < 0.05$ ), as did seizure frequency. Microcephaly did not emerge as an independent predictor in the model.

## Discussion

The results of this study validate that a significant proportion of children aged 2–4 years with epilepsy suffer from diminished HRQoL, especially in cognitive and executive domains. This finding aligns with another research indicating that neurocognitive functions represent some of the most susceptible components of HRQoL in pediatric epilepsy. However, the extent of impairment differs among populations and study contexts [16, 17]. Significantly, this study enhances the current body of evidence by focusing on early childhood, a developmental stage that is underrepresented in epilepsy research despite its vital importance for long-term neurodevelopmental outcomes. An age-specific focus offers deeper insight into how epilepsy affects HRQoL during early brain development, a period when functional disturbances may lead to more substantial and lasting consequences.

**Table 7. Association between quality of life and number of seizures within 1 month**

Domain	Number of seizures within 1 month, n (%)		p-value
	< 2 times	$\geq 2$ times	
<b>Impact</b>			
Good	33 (50.8)	8 (22.2)	0.005*
Impaired	32 (49.2)	28 (77.8)	
<b>Cognitive function</b>			
Good	24 (36.9)	9 (25.0)	0.221
Impaired	41 (63.1)	27 (75.0)	
<b>Sleep/fatigue</b>			
Good	35 (53.8)	16 (44.4)	0.365
Impaired	30 (46.2)	20 (55.6)	
<b>Executive function</b>			
Good	16 (24.6)	11 (30.6)	0.518
Impaired	49 (75.4)	25 (69.4)	
<b>Mood/behavior</b>			
Good	36 (55.4)	22 (61.1)	0.577
Impaired	29 (44.6)	14 (38.9)	

**Table 8. Multivariate logistic regression analysis of the effects of seizure frequency in the past month, and duration of treatment on quality of life in children with epilepsy**

Domain	Risk factor	OR (95% CI)	p-value
Impact	Duration of AED use	3.862 (1.484–10.052)	0.006*
	Number of seizures per month	3.562 (1.359–9.335)	0.026*
Executive function	Duration of AED use	2.900 (1.133–7.420)	0.010*

## Number of AEDs and HRQoL

The lack of a significant correlation between AEDs consumed and HRQoL indicates that treatment alone may not be enough to represent the disease burden in early childhood epilepsy. While polytherapy was associated with a higher incidence of poor HRQoL, the difference was not statistically significant, suggesting that other factors may have a greater effect. Prior studies have yielded inconsistent results, with some indicating poor HRQoL in polytherapy correlated to cumulative side effects, while others identified no independent correlation [13, 18]. This inconsistency may indicate the multifactorial factors influencing HRQoL, in which outcomes are affected not only by medication burden but also by seizure management, disease severity, and neurodevelopmental status. In this study, rather than using intensity of treatment as a singular determinant, the findings also suggest assessing more comprehensive clinical indicators.

## Type of seizure and HRQoL

While seizure type showed a correlation with HRQoL in the impact domain at the bivariate level, this association did not persist in the multivariable analysis, indicating that seizure type is not an independent predictor of HRQoL. This finding aligns with several studies that have not demonstrated a consistent association between seizure type and quality of life, although some have noted inferior outcomes in focal epilepsy [19]. The discrepancy across studies may be explained by the interaction between seizure type and other clinical variables, particularly seizure frequency and disease severity. The present results suggest that seizure type may exert an indirect effect on HRQoL, mediated through such dynamic disease-related factors.

These findings may be further understood within the context of early brain maturation, because during the age of 2–4 years, the brain undergoes rapid synaptogenesis, myelination, and network organization, resulting in heightened cortical excitability and reduced functional specialization. During this developmental phase, epileptiform discharges, whether focal or generalized, may disseminate more broadly owing to underdeveloped inhibitory circuits and insufficient cortical network segregation [20]. As a result, the difference between focal and generalized seizure types may not have as great an effect on functional outcomes as it does in older children, whose more developed cortical networks allow better localization and functional compartmentalization. This may elucidate why seizure type did not persist as an independent predictor of HRQoL in the multivariable model, as the immature cortex in early childhood may exhibit a more generalized response to epileptic activity. Conversely, research focusing on older pediatric cohorts has indicated stronger correlations between seizure type and functional outcomes, presumably due to enhanced cortical specialization and network differentiation during advanced developmental phases.

## Duration of treatment and HRQoL

The strong association between longer treatment and poor HRQoL suggests that longer treatment may reflect worsening disease and the cumulative burden it places on the body. Children receiving extended treatment are more susceptible to medication effects and psychosocial difficul-

ties. Prior research has indicated that longer disease duration correlates with a decline in HRQoL, caused by cumulative effects on cognitive, emotional, and social functioning [14, 21]. Moreover, extended treatment may be associated with caregiver fatigue and heightened healthcare demands, thereby further affecting perceived quality of life. These results underscore the need to view treatment duration as an indicator of disease progression rather than merely a therapeutic variable.

To investigate whether treatment duration reflects underlying disease severity rather than an independent variable, an analysis was conducted using microcephaly as a proxy for neurodevelopmental impairment. The results indicated that treatment duration remained significantly associated with diminished HRQoL after adjustment, suggesting that its impact cannot be attributed solely to structural or developmental anomalies. This finding underscores the significance of prolonged disease burden as an autonomous factor in reduced quality of life, transcending baseline severity indicators.

Although a comprehensive etiological classification was not available in this study, including microcephaly as a clinically significant surrogate improves the validity of the findings. Further studies employing neuroimaging and genetic data are essential to clarify the relationship between disease severity and HRQoL outcomes.

### Age at seizure onset and HRQoL

Our study found no significant correlation between age at seizure onset and HRQoL. These findings are contrary to those reported in other research, which indicate worse outcomes in the early onset of epilepsy [11, 13]. It may be related to the limited age range of participants in this study, which constrains variability in developmental trajectories and diminishes the discriminatory power of this variable. Furthermore, the consequences of early onset may become increasingly apparent over time, especially in longitudinal studies that document cumulative developmental effects. These results indicate that, during early childhood, the present disease burden may exert a more immediate impact on HRQoL than historical onset characteristics.

### Seizure frequency and HRQoL

Seizure frequency was a major factor in HRQoL, particularly in the impact domain, indicating it is a key marker of disease burden. Children with more frequent seizures were more likely to have a lower HRQoL, which means that their daily activities were disrupted, their caregivers were more anxious, and they were less involved in their development. This result is consistent with prior studies that have identified seizure frequency as a significant predictor of HRQoL in pediatric epilepsy [19, 21]. Frequent seizures may disrupt learning, social interaction, and adaptive functioning, leading to more general declines in quality of life. These results clarify the clinical significance of improving seizure control as a fundamental step toward better outcomes for the patient.

### Conceptual synthesis of findings

These findings demonstrate that HRQoL in early childhood epilepsy is predominantly affected by dynamic clinical

factors indicative of the ongoing disease burden, specifically seizure frequency and treatment duration, rather than by static or historical characteristics, such as seizure type or age at onset. This pattern emphasizes the necessity of viewing epilepsy as a dynamically evolving condition, wherein current disease activity exerts a more immediate influence on functional outcomes than baseline clinical characteristics. This viewpoint encourages a transition from static risk assessment to dynamic monitoring of disease burden in clinical practice.

### Clinical and system implications

From a clinical standpoint, these findings underscore the necessity of integrating regular HRQoL assessments into pediatric epilepsy management, especially for children exhibiting elevated seizure frequency and extended treatment duration. Identifying children at risk of poor HRQoL early may facilitate interventions that include seizure management as well as cognitive and psychosocial development. Multidisciplinary approaches involving neurologists, psychologists, and rehabilitation specialists may be especially effective in achieving optimal results.

The results at the health system level suggest the creation of family-centered care models that combine medical management with developmental and psychosocial support. These approaches are especially important in places with limited resources, where comprehensive epilepsy care is still being developed.

### Conclusions

This study suggests that impaired HRQoL in early childhood epilepsy is more closely related to the current burden of the disease rather than baseline clinical characteristics. These findings highlight the importance of looking beyond seizure control alone and adopting a more holistic, patient-centered approach that prioritizes quality of life as a key outcome in pediatric epilepsy care.

**Acknowledgments.** The authors acknowledge the participation and cooperation of all patients and their families in this research, as well as the hospital staff and nursing teams for their dedicated care and support provided to patients during their hospitalization.

### References

1. World Health Organization. *Epilepsy: A public health imperative*. 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative>.
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. *Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy*. *Epilepsia*. 2011;52(s7):2-26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
3. Camfield P, Camfield C. *Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children*. *Epileptic Disorders*. 2015;17(2):117-23. doi: 10.1684/epd.2015.0736.
4. Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. *Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review*. *Bull World Health Organ*. 2010;88(4):260-6. doi: 10.2471/BLT.09.064147.
5. Ferro MA. *Risk factors for health-related quality of life in children with epilepsy: A meta-analysis*. *Epilepsia*. 2014;55(11):1722-31. doi: 10.1111/epi.12772.

6. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. *PedsQLTM 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. Med Care. 2001;39(8):800-12. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006.*
7. Almomani MA, Almomani BA, Banikhaled RB, Elayyan RN, Abu Abbas YH, Al Thiabat H, et al. *Epilepsy in children: quality of life and disease control. Front Neurol. 2025;16:1692379. doi: 10.3389/fneur.2025.1692379.*
8. Fong CY, Chang WM, Kong AN, Rithauddin AM, Khoo TB, Ong LC. *Quality of life in Malaysian children with epilepsy. Epilepsy & Behavior. 2018;80:15-20. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.032.*
9. Carreño M, Becerra JL, Castillo J, Maestro I, Donaire A, Fernández S, et al. *Seizure frequency and social outcome in drug resistant epilepsy patients who do not undergo epilepsy surgery. Seizure. 2011;20(7):580-2. doi: 10.1016/j.seizure.2011.04.010.*
10. Newton CR, Garcia HH. *Epilepsy in poor regions of the world. The Lancet. 2012;380(9848):1193-201. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61381-6.*
11. Monir Z, El-Alameey I, Eltahlawy E. *Health related quality of life of children with epilepsy in Egypt. Journal of The Arab Society for Medical Research. 2013;8(2):53. doi: 10.4103/1687-4293.123787.*
12. Shonkoff JP, Phillips DA. *From neurons to neighborhoods: The science of early childhood development. National Academy Press; 2000. Available from: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/9824>.*
13. Alnaamani A, Ahmad F, Al-Saadoon M, Rizvi SGA, Al-Futaisi A. *Assessment of quality of life in children with epilepsy in Oman. J Patient Rep Outcomes. 2023;7(1):9. doi: 10.1186/s41687-023-00555-1.*
14. Katibeh P, Inaloo S, Jafari P, Fattah F, Mazloomi S. *Evaluation of the Quality of Life in Epileptic Children of Shiraz, Southern Iran. Iran J Child Neurol. 2020;14(2):59-68.*
15. Haider S, Mahmood T, Hussain S, Nazir S, Shafiq S, Hassan A. *Quality of Life in Children with Epilepsy in Wah Cantt, Pakistan: A Cross-sectional Study. Journal of Rawalpindi Medical College. 2020;24(2):128-33. doi: 10.37939/jrmc.v24i2.1232.*
16. Sari PRPG, Mahalini DS, Hartawan INB, Wati DK. *Tingkat kualitas hidup pasien anak epilepsi dengan QOLCE-16. Intisari Sains Medis. 2023;14(3):1249-53. doi: 10.15562/ism.v14i3.1908 (in Indonesian).*
17. Zakiyati N, Yuniati Y, Muhyi A. *Gambaran Faktor Risiko Pasien Epilepsi Anak. Kedokteran Mulawarman. 2024;11:46-55 (in Indonesian).*
18. Nadkarni J, Jain A, Dwivedi R. *Quality of life in children with epilepsy. Ann Indian Acad Neurol. 2011;14(4):279. doi: 10.4103/0972-2327.91948.*
19. Aggarwal A, Datta V, Thakur LC. *Quality of life in children with epilepsy. Indian Pediatr. 2011;48(11):893-6. doi: 10.1007/s13312-011-0137-3.*
20. Romain N, Diana CF, Ben-Ari Y. *Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. 2013;18(4):175-184. doi: 10.1016/j.siny.2013.02.003.*
21. Adhitya V, Dewi M, Indra R. *Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kualitas Hidup Anak dengan Epilepsi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Majalah Kedokteran Sriwijaya. 2018;50:146-53 (in Indonesian).*

Received 13.03.2026

Revised 28.04.2026

Accepted 13.05.2026

**Information about authors**

M.N.A. Apriansah, MD, Pediatric Resident, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: alpi.m.n@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-4945-2691>

S.M. Samosir, MD, Sp A (K), Pediatric Neurology Consultant, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: sunnymariana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3584-6156>

R. Novianti, MD, Sp A (K), Pediatric Neurology Consultant, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: riz.nov777@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8266-3099>

P.I. Gunawan, MD, PhD, Professor of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: prastiya-i-g@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0003-3199-2826>

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

**Authors' contribution.** M.N.A. Apriansah — contributed to the conception, study design, data collection, data analysis, drafting the manuscript; S.M. Samosir — assisted in the development of the research concept and study design; R. Novianti — assisted in the development of the research concept and study design, contributed to the data interpretation, and analysis; P.I. Gunawan — contributed to the conception, study design, data interpretation, and analysis. All authors have reviewed and approved the final version of this manuscript and take full responsibility for its content and submission.

Apriansah M.N.A., Samosir S.M., Novianti R., Gunawan P.I.  
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia  
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

### Фактори, що впливають на якість життя дітей з епілепсією віком 2–4 роки

**Резюме.** **Актуальність.** Епілепсія в ранньому дитинстві може створювати значні проблеми для розвитку та психосоціального функціонування, проте чинники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL), у пацієнтів віком 2–4 роки залишаються недостатньо вивченими, особливо в клінічних умовах. Обмеженість таких даних перешкоджає формуванню комплексних стратегій ведення дітей з епілепсією. **Мета:** проаналізувати фактори, що впливають на якість життя дітей з епілепсією, особливо віком 2–4 роки. **Матеріали та методи.** Проведено перехресне дослідження за участю 101 пацієнта, відібраних у педіатричній неврологічній клініці. Для вивчення HRQoL застосовували анкетування на основі опитувальника оцінки якості життя в дітей

(PedsQL). Фактори, пов'язані з якістю життя, визначали за допомогою двовимірного й багатовимірного аналізу. **Результати.** Найвищий відсоток низької HRQoL був виявлений у когнітивній (67,3 %) та виконавчій (73,3 %) сферах. У багатовимірному аналізі частота нападів  $\geq 2$  разів на місяць (ВШ = 3,562;  $p = 0,026$ ) і тривалість лікування  $\geq 1$  року (ВШ = 3,862;  $p = 0,006$ ) були незалежно пов'язані з низькою HRQoL. **Висновки.** Результати цього дослідження підкреслюють важливість раннього виявлення дітей з епілепсією, які мають ризик зниження HRQoL, що дозволяє проводити більш цілеспрямовані втручання, які виходять за рамки виключно клінічного поліпшення.

**Ключові слова:** епілепсія; HRQoL; PedsQL



## Постковідний синдром у дітей та підлітків: клінічні прояви та напрями реабілітації (огляд літератури)

**Резюме. Актуальність.** Коронавірусна хвороба (COVID-19) спричинила значні віддалені мультисистемні наслідки, особливо у дітей та підлітків. Постковідний синдром (ПКС) суттєво знижує якість життя та створює додаткове навантаження на систему охорони здоров'я. **Мета:** систематизувати сучасні дані літератури щодо клінічних проявів, факторів ризику та структури постковідного синдрому у дітей і підлітків, а також визначити найбільш ефективні напрями реабілітаційних заходів. **Матеріали та методи.** Проведено нарративний огляд літератури в базах даних PubMed/MedLine, Google Scholar, Wiley Online Library та Національній бібліотеці України ім. В.І. Вернадського за період з грудня 2020 р. до квітня 2026 р. Ідентифіковано 564 публікації, 109 з яких відповідали критеріям включення. **Результати.** ПКС розвивається у 10–30 % дітей та підлітків після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 і характеризується високою полісиндромністю. Найпоширеніші прояви: патологічна втома, задишка, головний біль, когнітивні порушення («мозковий туман»), розлади сну, тривожно-депресивні стани, зниження толерантності до навантажень, міалгії, артралгії та шкірні зміни. Основні фактори ризику: жіноча стать, підлітковий вік, ожиріння, бронхіальна астма, тяжкий перебіг гострої фази та мультисистемний запальний синдром. **Висновки.** Постковідний синдром у дітей є мультисистемним станом, що потребує ранньої стратифікації ризику, тривалого моніторингу та комплексної реабілітації. Найвищу ефективність продемонстрували когнітивні та ольфакторні тренінги, когнітивно-поведінкова терапія, нутритивна корекція (особливо вітаміну D) та вакцинація, яка знижує ризик ПКС приблизно на 75 %. Своєчасна реабілітація дозволяє запобігти хронізації порушень і відновити якість життя дітей.

**Ключові слова:** постковідний синдром; тривалий COVID; діти; підлітки; мультисистемні наслідки; реабілітація

### Вступ

За даними офіційного моніторингу ВООЗ (<https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>), β-коронавірус SARS-CoV-2 з 2019 до 2023 року став причиною 775 мільйонів випадків гострих респіраторних інфекцій та близько 7 мільйонів смертей. В Україні відбулося п'ять хвиль підйому захворюваності, під час яких було зареєстровано понад 5,36 мільйона випадків COVID-19 [1, 2].

Реконвалесценція COVID-19 часто має пролонгований характер, в основі якого лежить порушення

механізмів елімінації коронавірусу, що призводить до його персистенції та ураження практично усіх органів та систем [95]. Цей COVID-19-асоційований патологічний стан відомий як постковідний синдром (ПКС) [21, 42]. Для позначення тривалої симптоматики COVID-19 як єдиного клінічного стану також використовують інші терміни, як-от тривалий COVID (Long COVID), пост-COVID-синдром, постгострий синдром COVID-19, постгострі наслідки інфекції SARS-CoV-2 (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection — PASC) [20, 51, 106].

Згідно з дефініцією ВООЗ, ПКС — це продовження або розвиток нових симптомів через 3 місяці після первинного зараження SARS-CoV-2 за умови їхньої тривалості не менше за 2 місяці, які не можуть бути пояснені іншим діагнозом (<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>).

При ПКС найчастіше зустрічаються астения, респіраторні порушення, когнітивні та психоемоційні розлади [26, 64]. У педіатричній практиці постковідні секвели набувають особливої клінічної значущості, оскільки вони спричиняють суттєве обмеження фізичної, когнітивної та соціальної активності дітей та підлітків [12, 42, 81].

Таким чином, узагальнення та впровадження ефективних стратегій реабілітаційного супроводу пацієнтів із ПКС є пріоритетним завданням сучасної педіатрії [26, 40].

**Мета:** систематизувати сучасні дані літератури щодо клінічних проявів, факторів ризику та структури постковідного синдрому у дітей і підлітків, а також визначити найбільш ефективні напрями реабілітаційних заходів.

## Матеріали та методи

Наративний огляд літератури проведено з використанням електронних наукометричних баз даних PubMed/MedLine, Google Scholar, Wiley Online Library, а також електронного каталогу Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського. Період пошуку охоплював інтервал від грудня 2020 року до квітня 2026 року. Обмеження за мовою публікацій, типом або дизайном досліджень не застосовувалися.

Пошукову стратегію сформовано з використанням комбінацій контрольованої термінології та вільних ключових слів, зокрема: SARS-CoV-2, COVID-19, children, adolescents, long-term consequences, post-COVID, sequelae, clinical features, laboratory findings. Для підвищення чутливості пошуку застосовували логічні оператори AND/OR.

### Критерії включення:

- 1) оригінальні наукові дослідження (клінічні, епідеміологічні, когортні);
- 2) наявність статистичних, епідеміологічних, клініко-анамнестичних або лабораторно-інструментальних даних;
- 3) дослідження, присвячені перебігу гострої фази COVID-19 та його віддаленим наслідкам у дітей та підлітків.

### Критерії виключення:

- 1) окремі клінічні випадки (case reports) та серії випадків;
- 2) огляди літератури, систематичні огляди та метааналізи без власних емпіричних даних;
- 3) дослідження, які не стосувалися педіатричної популяції (або включали її лише частково).

Відбір публікацій здійснювали у два етапи: первинний скринінг за назвою та анотацією, а також вторинний аналіз повних текстів. Процес відбору виконували незалежно два дослідники; розбіжності вирішували шляхом консенсусу.

Загалом ідентифіковано 564 статті, з яких 109 відповідали критеріям включення та були внесені до фінального аналізу (рис. 1).

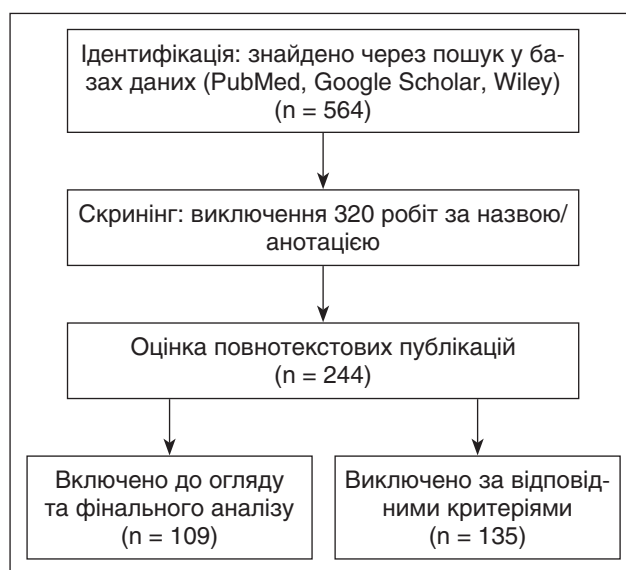
Отримані дані систематизовано за клініко-анамнестичними, лабораторними та інструментальними характеристиками перебігу захворювання та його віддалених наслідків у педіатричній популяції.

## Результати та обговорення

Встановлено, що поширеність ПКС у дітей та підлітків коливається в дуже широких межах — від 0,3 до 66,5 %. За даними N.B. Wongwathanavikrom та співавт. [102], ПКС спостерігається майже у 40 % дітей та підлітків після COVID-19. Водночас більшість досліджень вказує на частоту ПКС на рівні 10–30 %. Поширеність ПКС суттєво залежить від віку пацієнтів: підлітки мають значно вищий ризик формування ПКС порівняно з дітьми молодшого віку [32, 54, 82, 86]. Вікова диференціація ризику ПКС може бути зумовлена особливостями імунної відповіді в пубертатному періоді дитини, зміною гормонального фону, що впливає на тривалість системного запалення.

Провідні світові експерти в межах Keystone Symposia (2023, Нью-Мексико) пов'язують розвиток тривалого перебігу COVID-19 з персистенцією вірусних антигенів та вірусно індукованою імунною дисрегуляцією. Було показано, що після елімінації вірусу з верхніх дихальних шляхів його антигени (білок S1 або РНК) залишаються у тканинах нервової системи, кишечника або лімфовузлів. Цей пул вірусних антигенів підтримує хронічне запалення низької інтенсивності у цільових тканинах [23].

Особливо суттєвий вплив на ризик розвитку ПКС має мультисистемний запальний синдром (MIS-C) [33]. Перебіг даного стану нерідко обтяжується розвитком синдрому активації макрофагів (macrophage activation syndrome — MAS). За своїми клінічними проявами MAS демонструє значну подібність до маніфес-



**Рисунок 1.** Алгоритм пошуку та відбору літератури відповідно до PRISMA 2020

тації системного варіанта ювенільного ідіопатичного артрити [28, 37].

Постковідні секвели мають мультисистемний характер, вони охоплюють психоневрологічні, респіраторні, серцево-судинні, гастроінтестинальні та інші порушення [92].

Для систематизації отриманих даних створено таблицю, яка відображає основні характеристики включених досліджень ПКС у дітей та підлітків (табл. 1).

**Фактори ризику розвитку постковідного синдрому**

На основі сучасних даних літератури сформовано групи факторів, асоційовані з ризиком ПКС у дітей (табл. 2).

За даними С.М. Miller та співавт. [63], близько третини дітей та молодих осіб віком до 21 року мали тривалі постковідні симптоми, зокрема задишку, втому, го-

ловний біль та біль у грудях (скориговане відношення ризиків — aHR 1,52; 95% ДІ 1,38–1,68 %).

До основних факторів ризику розвитку ПКС належать:

- тяжкий перебіг гострої коронавірусної інфекції;
- пубертатний період життя;
- жіноча стать;
- наявність коморбідних станів (ожиріння або бронхіальна астма (БА)).

Тяжкість і тривалість гострої фази інфекції залишається одним із найсильніших факторів ризику розвитку ПКС у дітей та підлітків [63, 69, 98]. У дітей із ПКС у гострий період захворювання частіше реєструвалися такі симптоми, як втрата смаку та нюху (aHR 1,96; 95% ДІ 1,16–3,32 %), утруднене носове дихання, біль у горлі, шкірний висип, м'язовий і суглобовий біль [63]. У дітей з COVID-19-асоційованою пневмонією ризик розвитку ПКС статистично значущо вищий (OR 6,00; p = 0,01) [69].

**Таблиця 1. Основні дослідження клінічних проявів пост-COVID-19 у дітей та підлітків**

Прізвища авторів	Країна	Період дослідження	Обсяг вибірки	Основні клінічні дані
S. Bogusławski та співавт. [13]	Польща	Березень 2020 — березень 2021 р.	n = 480	Зниження толерантності до фізичного навантаження — 57,1 %, задишка — 42,9 %, кашель — 42,9 %
K. Cares-Marambio та співавт. [17]	Багатонаціональне (Іспанія, Чилі)	2020–2021 рр.	Систематизований огляд та метааналіз, n = 1154	Задишка — 37 % (95% ДІ 28–48 %), біль у грудях — 16 % (95% ДІ 10–23 %), втома — 52 % (95% ДІ 38–66 %)
L. Jiang та співавт. [42]	Багатонаціональне (Канада, Китай, Нідерланди, Пакистан)	Грудень 2019 — грудень 2022 р.	Систематизований огляд, n = 15 000	Частота ПКС — 16,2 % (95% ДІ 8,5–28,6 %): втому, депресія, порушення сну, кашель, біль, шлунково-кишкові розлади, втрата маси тіла, шкірні висипи, тривала лихоманка
S.W. Lin та співавт. [54]	Тайвань	2024–2025 рр.	n = 74	Зниження фізичної активності, втомлюваність (p < 0,001), змішаний (8,1 %) та рестриктивний (29,7 %) типи вентиляційної недостатності (p < 0,05)
G. Marasco та співавт. [57]	Італія	2022–2023 рр.	Багатоцентрове когортне дослідження, n = 2183	Шлунково-кишкові розлади у 59,3 % (проти 39,7 % у контрольній групі, p < 0,001); синдром подразненого кишечника — 3,2 проти 0,5 % (p = 0,045)
S. Niamsanit та співавт. [69]	Таїланд	Липень 2021 — лютий 2023 р.	n = 56	ПКС у 25 % пацієнтів; кашель, задишка та втома — 28–35 %; обструктивні порушення функції зовнішнього дихання — 17,8 %. Значна кореляція з ковід-асоційованою пневмонією (OR 6,00; 95% ДІ 1,54–23,33 %; p = 0,01)
T. Oshima та співавт. [76]	Японія	Травень 2020 р.	n = 5345	Функціональна диспепсія — 8,5 %, синдром подразненого кишечника — 16,6 %, поєднання симптомів — 4,0 %
N.B. Wongwathana-vikrom та співавт. [102]	Таїланд	2021–2022 рр.	n = 116	Непереносимість фізичного навантаження — 22,4 %, кашель — 18,1 %, втома — 15,5 %

Тривалі постковідні симптоми частіше спостерігаються у дітей старшого віку. Зокрема, середній вік дітей із ПКС становив  $12,0 \pm 4,1$  року, тоді як середній вік дітей із безсимптомним перебігом постковідного періоду —  $9,7 \pm 2,6$  року ( $p = 0,04$ ) [54].

Ожиріння є потужним обтяжуючим преморбідним фактором ризику ПКС. За даними Всесвітньої організації з боротьби з ожирінням, станом на 2018 рік 26 % українських хлопчиків і 13,9 % дівчаток у віці 7–17 років мали надлишкову вагу або ожиріння. Серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та ожирінням ризик розвитку постковідних секвелів є значно вищим [98]. Ожиріння може сприяти розвитку як вентиляційної дисфункції респіраторного тракту, так і системного запалення легень. Воно зумовлює розвиток віддалених наслідків — задишки, втомлюваності, зниження фізичної активності. Ожиріння є незалежним фактором ризику зниження вентиляції легень після інфікування COVID-19 [59]. Це зумовлено хронічним системним запаленням низької інтенсивності, яке характерне для надмірної жирової тканини та посилює імунну дисрегуляцію після гострої фази COVID-19.

Ожиріння та соціальна ізоляція під час пандемії є факторами ризику, що сприяють формуванню психоневрологічних порушень — тривожності та депресивних станів [87].

Перенесена коронавірусна інфекція на тлі БА асоціюється з пролонгованими вентиляційними розладами за обструктивним типом. Вірус SARS-CoV-2 виступає тригером, що посилює персистуюче  $Th_2$ -опосередковане запалення слизових оболонок респіраторного тракту та гіперреактивність бронхів [9]. J. Abdul-Razzak та співавт. [3] встановили, що у дітей з БА після COVID-19 порівняно з пацієнтами з БА без COVID-19 в анамнезі спостерігалися нижчі показники максимальної об'ємної швидкості видиху на рівні 25–75 % форсованої життєвої ємності легень ( $МОШ_{25-75\%}$ ) (0,70 проти 0,82),  $ОФВ_1$  (0,78 проти 0,88) та індексу Тіффоно (0,88 проти 0,92) ( $p < 0,0005$  для всіх показників).

Обтяжений алергологічний анамнез ( $OR\ 4,05$ ; 95% ДІ 1,36–12,06 %;  $p = 0,012$ ) та проживання в регіонах із високим рівнем забруднення довкілля ( $OR\ 2,73$ ; 95% ДІ 1,18–6,33 %;  $p = 0,019$ ) підвищують імовірність розвитку ПКС [102].

Виявлення факторів ризику дозволяє вже на етапі гострої інфекції проводити ранню реабілітацію пацієнтів з ПКС. V. Perestiuk та співавт. за результатами багатовимірного регресійного аналізу встановили, що предикторами розвитку тривалого COVID у дітей є [82]:

- обтяжений коморбідний фон (ожиріння, алергічна патологія);
- лихоманка, наявність трьох і більше симптомів у гострому періоді захворювання;
- нейтрофіліоз, тромбоцитоз, порушення коагуляції;
- знижений рівень вітаміну D у сироватці крові.

Отримані результати підкреслюють важливість ранньої стратифікації ризику та персоналізованого моніторингу дітей після перенесеної коронавірусної інфекції.

### Спектр скарг дітей із постковідним синдромом

Клінічні прояви ПКС можуть зберігатися понад 12 місяців [34]. Слід зазначити, що загальна превалентність проявів ПКС знизилася порівняно з ранніми дослідженнями 2021–2023 років. Це зниження пов'язано з поширенням нових штамів вірусу та проведенням вакцинації. Водночас у дітей з тяжким перебігом гострого періоду COVID-19 або наявністю преморбідних факторів (ожиріння, БА) частота тривалих симптомів залишається високою [64].

За даними проспективного дослідження V. Perestiuk та співавт. [81, 82], для ПКС найбільш характерними є швидка втомлюваність, зниження фізичної активності та головний біль. Автори показали, що ці прояви стабільно входять до трійки найпоширеніших клінічних симптомів навіть через 12 місяців після перенесеної інфекції. У 32,5 % дітей зберігається щонайменше один симптом протягом року. Полісиндромність є харак-

Таблиця 2. Основні фактори ризику розвитку постковідного синдрому у дітей та підлітків

Група факторів	Конкретні фактори ризику	Сила асоціації/особливості	Джерело
Демографічні	Жіноча стать Підлітковий вік (12–18 років)	Помірна та висока Значно вища частота ПКС порівняно з молодшими дітьми	[63, 89]
Преморбідні стани	Ожиріння Бронхіальна астма, алергічний анамнез	Висока Найсуттєвіші модифікуючі фактори, що погіршують функції зовнішнього дихання та метаболізму	[3, 59, 102]
Особливості гострого періоду COVID-19	Тяжкий перебіг COVID-19, COVID-асоційована пневмонія, MIS-C	Одні із найсильніших предикторів розвитку ПКС (у різних дослідженнях $OR$ становить 2,5–3,8)	[17, 69]
Соціально-екологічні	Проживання в регіонах з високим рівнем забруднення повітря, хронічний стрес під час пандемії	Помірна та висока	[102, 108]
Інші	Тривалість симптомів у гострій фазі > 14 днів, аносмія та диспноє в гострому періоді	Висока	[63, 98]

терною ознакою ПКС. У більшості дітей сукупність симптомів стосується двох і більше систем організму. У ранньому реконвалесцентному періоді (протягом перших 30 днів після перенесеного COVID-19) домінують аносмія, астенія та кашель. Натомість через 90 днів у структурі ПКС на перший план висувається неврологічна симптоматика (6,7 %), де домінантним проявом є цефалгічний синдром (2,7 %) [56].

Згідно з результатами дослідження N.B. Wongwathanavikrom та співавт. [102], найпоширенішими симптомами ПКС є: непереносимість фізичного навантаження (22,4 %), кашель (18,1 %) та втома (15,5 %). За даними K. Cares-Marambio та співавт. [17], у період від 3 тижнів до 3 місяців після виписки зі стаціонару найчастіше виявляються такі симптоми:

— втома — 52 % (95% ДІ 0,38–0,66 %);

— задишка — 37 % (95% ДІ 0,28–0,48 %);

— біль у грудній клітці — 16 % (95% ДІ 0,10–0,23 %);

— кашель — 14 % (95% ДІ 0,6–0,24 %).

Віддалені наслідки COVID-19, що зберігаються протягом 3–6 місяців після гострої фази, у дітей віком 7–18 років переважно проявляються дисфункцією дихальної системи. Найчастіше реєструють кашель, задишку (28–35 %) та обструктивні порушення функції зовнішнього дихання (17,8 %).

S. Bogusławski та співавт. [13] виявили стійкі симптоми ПКС у 17,1 % дітей. Серед стійких ознак ПКС переважали зниження толерантності до фізичного навантаження (57,1 %), задишка (42,9 %) та кашель (42,9 %). Водночас зміни показників функції зовнішнього дихання не досягали статистично значущого рівня [54, 89].

**Таблиця 3. ПКС-асоційовані скарги у дітей**

Група скарг	Скарги	Особливості проявів	Джерело
Загальносоматичні та астеничні	Патологічна втома (постнавантажувальне виснаження)	Втома, що не минає після відпочинку або сну; виснаження вже в першій половині дня	[23, 92]
	Зниження толерантності до фізичних навантажень	Неможливість відвідувати уроки фізкультури або займатися у спортивних секціях	[13, 102]
	Субфебрилітет	Тривале підвищення температури тіла в межах 37,1–37,5 °С	[17]
Неврологічні та когнітивні	«Мозковий туман»	Труднощі з концентрацією уваги, неможливість зосередитися на читанні чи задачах	[23, 63]
	Порушення пам'яті	Складно пригадати нещодавно вивчений матеріал	[63]
	Головний біль	Головний біль напруги або мігреноподібний	[17]
	Порушення сну	Труднощі з засинанням, часті пробудження, інверсія сну	[23, 63]
	Порушення нюху та смаку (аносмія, дисгевзія)	Можуть зберігатися до 6 місяців після гострої фази	[92]
Психоемоційні	Тривожність, депресивні стани, лабільність настрою	У підлітків часто супроводжуються панічними атаками та соціальною ізоляцією	[108]
Респіраторні	Задишка (диспное)	Виникає навіть при незначних фізичних навантаженнях	[17, 69, 102]
	Персистуючий кашель	Зазвичай сухий, може тривати кілька місяців без ознак активної інфекції	[13, 69, 102]
	Відчуття стиснення або дискомфорту в грудній клітці	—	[17]
Кардіологічні	Тахікардія та серцебиття	Відчуття сильних ударів серця навіть у спокої	[17]
	Ортостатична інтолерантність	Запаморочення або потемніння в очах при різкому підйомі	[17]
Гастроентерологічні	Біль у животі, нудота, порушення частоти та консистенції випорожнень	Біль часто без чіткої локалізації	[57]
	Зниження апетиту	Може призводити до втрати маси тіла	[17]
Інші	М'язово-суглобовий біль (міалгія, артралгія)	Мігруючий біль у великих суглобах або м'язах кінцівок	[24]
	Шкірні зміни	«Ковідні пальці» (почервоніння та набряк пальців), висипання за типом кропив'янки, посилене випадіння волосся	[38, 52]

У рекомендаціях National Institute for Health and Care Excellence (NICE, NG188) до найпоширеніших симптомів, асоційованих із ПКС, віднесено:

- задишку, кашель, відчуття стиснення та біль у грудній клітці;
- серцебиття;
- втому;
- тривалу субфебрильну або фебрильну температуру;
- когнітивні порушення (зниження концентрації уваги, проблеми з пам'яттю);
- головний біль;
- порушення сну;

- симптоми периферичної нейропатії (парестезії, оніміння);
- запаморочення;
- обмеження рухливості;
- порушення зору;
- біль у животі, нудоту, блювання, діарею;
- втрату маси тіла та зниження апетиту [21, 22].

Італійський міжтовариський консенсус щодо ведення дітей з ПКС [24] серед подібних проявів також виділяє міалгії, артралгії та шкірні ураження. Ці симптоми ПКС можуть спостерігатися в інтервалі від 4 до 12 тижнів після гострої фази інфекції.

**Таблиця 4. Клінічні ознаки «мозкового туману» при ПКС, структуровані за доменами ураження [18, 93, 101, 106]**

Домен	Симптом	Клінічна характеристика
Когнітивні порушення	Дефіцит уваги	Неможливість тривалий час зосереджуватися на одному завданні, підвищення відволікання. У школярів проявляється труднощами під час виконання домашніх завдань, які раніше не викликали суттєвих зусиль
	Порушення робочої пам'яті	Дитина швидко забуває зміст щойно прочитаного тексту, умови задачі або усні інструкції батьків і вчителів
	Уповільнення швидкості обробки інформації	Затримка з відповідями на запитання, потреба у значно більшому часі для аналізу та засвоєння нової інформації
	Труднощі з підбором слів (аномія)	Дитина знає значення слова, але не може швидко його пригадати; використовує описові конструкції замість точного терміна
	Порушення виконавчих функцій	Труднощі з плануванням, організацією дій, перемиканням між завданнями та контролем помилок
Психоемоційні та поведінкові прояви	Підвищена когнітивна (ментальна) втомлюваність	Навіть нетривале когнітивне навантаження (урок, читання, розв'язування задач) спричиняє виражене виснаження та потребу у тривалому відпочинку
	Дратівливість та емоційна лабільність	Швидкі зміни настрою, плаксивість або спалахи роздратування, пов'язані з труднощами виконання звичних інтелектуальних завдань
	Тривожність	Посилення занепокоєння щодо навчання, пам'яті та здатності виконувати звичні повсякденні справи
	Відчуття «затуманення» свідомості	Суб'єктивне відчуття уповільнення мислення, розмитості сприйняття або перебування ніби в тумані
Соматичні та вегетативні кореляти	Порушення циклу «сон — неспання»	Денна сонливість, труднощі із засинанням, часті нічні пробудження, неефективний сон
	Головний біль	Частіше має характер головного болю напруження або посилюється після розумового навантаження
	Запаморочення та ортостатична інтолерантність	Відчуття нестійкості, слабкості або тахікардії при переході у вертикальне положення
	Сенсорна гіперчутливість	Підвищена чутливість до яскравого світла, гучних звуків або надмірної сенсорної стимуляції
Вплив на навчальну діяльність та соціальне функціонування	Зниження академічної успішності	Раптове погіршення оцінок, зниження концентрації уваги та продуктивності навчання
	Збільшення часу на виконання завдань	Підготовка до занять або виконання домашніх завдань займає у 2–3 рази більше часу, ніж до захворювання
	Відмова від когнітивно складних занять	Зниження інтересу до читання, шахів, програмування та інших видів діяльності, що потребують концентрації
	Соціальна дезадаптація	Обмеження участі у шкільному житті, гуртках та позашкільній активності через когнітивне виснаження

Для зручності систематизації проявів ПКС усі скарги об'єднані за клінічними групами (табл. 3).

Згідно з оновленими рекомендаціями National Institute for Health and Care Excellence (NICE NG188, 2025), клінічна картина ПКС у дітей суттєво відрізняється від дорослих і часто включає «мозковий туман», ортостатичні порушення та значне зниження якості життя [21].

**Неврологічні та когнітивні порушення при постковідному синдромі у дітей**

Вірус SARS-CoV-2 характеризується вираженою нейротропністю, що в поєднанні із системною гіперзапальною відповіддю зумовлює ураження нервової системи з подальшим розвитком нейрокогнітивного дефіциту та дисавтономії. Когнітивні розлади суттєво ускладнюють навчання, знижують шкільну успішність і сприяють соціальній ізоляції підлітків [63, 92]. Неврологічні порушення реєструються більш ніж у третини дітей, які перенесли COVID-19.

До найпоширеніших неврологічних симптомів ПКС належать:

- стійкий мігреноподібний або головний біль напруження [42, 63];
- порушення сну (труднощі із засинанням, часті нічні пробудження, денна сонливість) [2];
- розлади сну, нюху або смаку [95];
- периферичні сенсорні розлади (парестезії, оніміння, відчуття «повзання мурашок») [21, 22];
- запаморочення та порушення координації;
- ортостатична інтолерантність і тахікардія як прояви дисавтономії [63, 95].

За даними експертів NICE (NG188) [21, 22] та досліджень G. Beketova та співавт. [12], одним із найбільш специфічних тяжких проявів ПКС є «мозковий

туман» (brain fog). Патогенез цього стану остаточно не з'ясований, але провідну роль відіграє нейрозапалення, пов'язане зі стимуляцією тучних клітин, вивільненням прозапальних медіаторів та активацією мікроглії в гіпоталамусі [47, 96]. Клінічні прояви «мозкового туману» часто маскуються під загальну втомлюваність або психоемоційні розлади (табл. 4).

Важливе місце у структурі неврологічних порушень при ПКС у дітей займають аносмія та дисгевзія. Порушення нюху та смаку негативно впливає на харчову поведінку. У дітей відновлення нюху та смаку має кращу динаміку, ніж у дорослих. Реабілітаційні заходи призводять майже до повного повернення сенсорних функцій у більшості хворих дітей [7].

Нейровегетативні прояви переважно маніфестують соматичними симптомами (тахікардією, підвищеною пітливістю) [12].

У дітей, хворих на ПКС, можуть зустрічатися судинні ускладнення, зокрема ішемічні інсульти. Слід зазначити, що ПКС-асоційовані ішемічні інсульти детерміновані коагулопатіями або реактивацією вірусу вітряної віспи [25, 27, 105].

**Психоемоційні порушення при постковідному синдромі у дітей**

Психоемоційні розлади належать до найбільш поширених і тривалих проявів ПКС у дітей. Їхній патогенез має мультифакторний характер і включає прямий нейротропний вплив вірусу SARS-CoV-2, стрес, спричинений пандемією, та наслідки соціальної ізоляції [2, 108].

Згідно з даними UNICEF (2024) [2], кожен четвертий підліток у світі повідомляє про симптоми депресії або підвищеної тривожності, які виникли або заго-

**Таблиця 5. Психоемоційні порушення у дітей з ПКС**

Назва порушення	Клінічна характеристика	Джерело
Тривожні розлади та фобії	Підвищений рівень тривожності щодо власного соматичного статусу та здоров'я членів родини, персистуючий страх реінфікування. У дітей молодшого віку можлива маніфестація сепаративної тривоги та формування нових фобій	[21]
Депресивні симптоми	Стійке зниження фону настрою, ангедонія, почуття безпорадності та безнадії, тенденція до соціального відчуження	[108]
Емоційна лабільність	Виражена афектна лабільність, дратівливість, плаксивість або спалахи агресії/гніву, нехарактерні для преморбідного анамнезу дитини	[2, 63]
Астенічний синдром	Патологічна втомлюваність, що не регресує після відпочинку, супроводжується вторинним зниженням працездатності, посиленням тривоги та погіршенням шкільної успішності	[17]
Порушення сну	Інсомнія, фрагментація нічного сну (часті пробудження), нічні жахи, що потенціюють когнітивний дефіцит та емоційну нестабільність	[2, 87]
Соціальна ізоляція	Свідоме уникнення комунікації з однолітками, прогресуюче зниження залученості до шкільного життя та позашкільної активності	[63, 87]
Апатія та зниження мотивації	Втрата інтересу до навчального процесу, когнітивних та творчих хобі, а також інших звичних занять (гіпобулія)	[54, 76]

стрилися після перенесеного захворювання. Клінічна картина психоемоційних порушень при ПКС у дітей наведена в табл. 5.

Психоемоційні розлади у структурі ПКС у підлітків можуть маскуватися під транзиторні емоційно-поведінкові реакції, асоційовані з пубертатною кризою. Стійкість зазначеної симптоматики (маніфестація тривалістю понад 12 тижнів) є підставою для консультації дитячого психіатра та проведення цілеспрямованих психотерапевтичних втручань [63].

### **Порушення шкіри та її дериватів при постковідному синдромі у дітей**

Дерматологічні прояви є поширеною, але часто недооціненою складовою ПКС у дітей. Зміни з боку шкіри та її придатків можуть виникати як під час гострої фази, так і через кілька тижнів або навіть місяців після одужання. Патогенетичною основою цих порушень вважаються імуноопосередковані реакції, мікроангіопатії та системне запалення низької інтенсивності [78, 92].

Найбільш характерними дерматологічними ознаками ПКС у педіатричній популяції є:

- «ковідні пальці»;
- телогенова алопеція;
- рецидивуюча кропив'янка та екзантеми;
- зміни нігтьових пластин.

Феномен «ковідних пальців» (chilblain-like lesions) — це специфічне еритематозно-набрякове ураження дистальних відділів кінцівок, що патоморфологічно нагадує обмороження. Зазначені зміни локалізуються на пальцях нижніх кінцівок, можуть супроводжуватися інтенсивним свербіжем або больовим синдромом і розглядаються як маркер пролонгованої імунозапальної відповіді організму [11, 61, 94].

Одним із найбільш тривожних проявів ПКС у підлітків є телогенова алопеція. Масивне випадання волосся зазвичай починається через 2–3 місяці після перенесеної інфекції. Це пов'язано з передчасним переходом волосяних фолікулів у фазу телогену внаслідок системного стресу та інтоксикації [63, 103].

У частини дітей спостерігаються рецидивуючі еритематозні висипи, що виникають без очевидного зв'язку з алергенами або інфекційними тригерами, що свідчить про дестабілізацію імунної системи та підвищену реактивність судин шкіри [107].

Для ПКС характерна поява ліній Бо (поперечних заглиблень) на нігтьових пластинах або лейкоконіях, що відображає тимчасове пригнічення росту нігтя під час гострої фази [4].

При MIS-C шкірні прояви часто бувають яскравими вже на початку захворювання: поліморфний висип, набряк долонь і підшов, кон'юнктивіт. Після регресу клінічних проявів запального синдрому MIS-C у хворих спостерігається десквамація шкіри на кінчиках пальців [71, 79].

Крім того, ПКС часто супроводжується ксерозом (сухістю шкіри) та загостренням хронічних дерматозів, таких як atopічний дерматит. Це зумовлено порушенням бар'єрної функції епідермісу та змінами в мікроциркуляції [32].

### **Порушення опорно-рухової системи при постковідному синдромі у дітей**

Ураження опорно-рухової системи є одним із поширених проявів ПКС у дітей та підлітків і може суттєво обмежувати повернення до звичного рівня фізичної активності. М'язово-скелетні симптоми при ПКС спостерігаються досить часто: м'язова слабкість і знижена толерантність до фізичних навантажень — у 57 % дітей, міалгії — у 30–45 %, артралгії — у 20–35 % [10, 13, 24, 55, 102].

Згідно з даними Італійського міжтовариського консенсусу (2022) [24], кістково-м'язові прояви зазвичай з'являються в інтервалі 4–12 тижнів після одужання. Основними клінічними формами COVID-19-асоційованих порушень опорно-рухової системи є постковідна міалгія, артралгії, реактивні артрити та синдром м'язової гіпотонії (табл. 6).

Важливим компонентом ПКС є постковідна астения, яка поєднує фізичну втому з психомоторною загальмованістю. Зниження рухливості негативно впливає на ментальне здоров'я підлітків і сприяє розвитку тривожних станів та соціальної ізоляції [2, 56].

### **Порушення респіраторної системи при постковідному синдромі у дітей**

Ураження дихальної системи є одним із найпоширеніших проявів ПКС у дітей [35, 63]. Патогенез постковідного ураження респіраторної системи є мультифакторним процесом, який включає системну ендотеліальну дисфункцію, мікросудинні та перфузій-

**Таблиця 6. Порушення опорно-рухової системи у дітей з ПКС**

Назва порушення	Клінічна характеристика	Джерело
Синдром м'язової гіпотонії та слабкості	Труднощі при підйомі сходами, порушення постави, швидка втомлюваність при навантаженнях	[34, 54]
Постковідна міалгія	Дифузний біль у м'язах кінцівок, спини та шиї, не пов'язаний із фізичним навантаженням	[59, 81]
Артралгії	Біль у суглобах (переважно колінних, гомілковостопних, кульшових), відчуття скутості	[24]
Реактивні артрити	Запалення суглобів імунного характеру, може тривати кілька місяців	[24]
Зниження мінеральної щільності кісткової тканини	Демінералізація кісток на тлі гіподинамії та дефіциту вітаміну D (особливо при ожирінні)	[43]

ні порушення [3, 9], персистуюче локальне запалення слизових оболонок [9, 82], розлади вегетативної регуляції дихання за типом дисавтономії [56, 63], а також загальне фізичне декондиціонування [59, 98].

При ПКС часто реєстрованими респіраторними симптомами є такі:

- стійка задишка при звичайних навантаженнях (15–37 %);
- тривалий сухий кашель (14–18 %);
- відчуття дискомфорту в грудній клітці (табл. 7) [21, 22].

Ці симптоми можуть зберігатися понад 12 тижнів після реконвалесценції і нерідко не мають чіткого пояснення на звичайній рентгенограмі легень [22].

Chia-Wei Lin та співавт. [54] продемонстрували наявність ПКС-асоційованих змін архітекτονіки дихання. Дослідження ФЗД у дітей та підлітків з ПКС виявляють зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), індексу Тіффно та МОШ<sub>25–75%</sub> [3, 35, 54]. У дітей із ПКС частота вентиляційних порушень за рестриктивним типом майже втричі вища, ніж у дітей контрольної групи (29,7 проти 10,8 %;  $p = 0,001$ ).

Особливістю ПКС є дисоціація між вираженістю клінічних симптомів і результатами спірометрії. М.Ф. Kogkmez та співавт. [50] і Z. Williams та J.H. Hull [100] не виявили значних змін спірометричних показників у дітей після середньотяжкого та тяжкого перебігу COVID-19. Вираженість та суб'єктивне сприйняття задишки пацієнтом часто не корелює з результатами функціональних досліджень респіраторної системи (зокрема, спірометрії) [63, 102].

У дітей з ПКС спостерігається підвищення майже удвічі фракційної концентрації оксиду азоту в повітрі, що видихається (fractional exhaled nitric oxide — FeNO). Наростання рівня FeNO виступає об'єктивним біомаркером активності еозинофільного запалення дихальних шляхів [3].

ПКС у дітей може проявлятися синдромом гіпервентиляції, який часто асоціюється з тривожними розладами та вегетативною дисфункцією [19].

Сучасні методи візуалізації органів дихання дозволяють об'єктивізувати патогенетичні зміни у респіраторній системі. R. Heiss та співавт. [35] за допомогою магнітно-резонансної томографії легень верифікували вірогідне зниження частки функціонально активної вентиляваної та перфузованої легеневої паренхіми у дітей із ПКС порівняно зі здоровими однолітками ( $60 \pm 20$  % проти  $81,0 \pm 6,1$  %;  $p = 0,003$ ). Ці вентиляційні розлади асоційовані з епізодами десатурації під час звичайного фізичного навантаження навіть за відсутності структурних змін легень за результатами стандартної рентгенологічної діагностики.

За даними Lourdes María Del Carmen Jamaica Balderas та співавт. [41], у 13,5 % дітей з ПКС зберігаються персистуючі інтерстиціальні зміни легеневої паренхіми, а у 6,5 % пацієнтів верифікується легенева артеріальна гіпертензія.

Окремої уваги в контексті ризику COVID-асоційованого пролонгованого ураження органів дихання потребують пацієнти з БА, тому що вірус SARS-CoV-2 є потужним тригером еозинофільного запалення дихальних шляхів у цій групі [29].

Комплексна оцінка респіраторних симптомів у дітей із ПКС повинна включати аналіз клінічних скарг, спірометрію, визначення FeNO, тест із 6-хвилинною ходьбою та, за показаннями, сучасні методи візуалізації легень.

Отже, респіраторні прояви ПКС у дітей характеризуються значною клінічною гетерогенністю та можуть бути зумовлені як органічними змінами з боку легень, так і функціональними механізмами, включаючи дисавтономію та фізичне декондиціонування.

### **Порушення серцево-судинної системи при постковідному синдромі у дітей**

Постковідні порушення серцево-судинної системи (ССС) маніфестують суб'єктивними симптомами та функціонально-структурними змінами як міокарда, так і судин (табл. 8) [23, 45, 46, 86, 109].

Найбільш поширеними симптомами ураження ССС у дітей з ПКС є серцебиття (12–28 %), кардіалгія та від-

**Таблиця 7. Порушення респіраторної системи у дітей з ПКС**

Назва порушення	Клінічна характеристика	Джерело
Стойка задишка (диспное)	Задишка при звичайних або незначних фізичних навантаженнях	[21, 22, 35]
Тривалий сухий кашель	Сухий кашель, що зберігається кілька місяців після одужання	[21, 22, 69]
Відчуття стиснення в грудній клітці	Суб'єктивне відчуття стиснення або дискомфорту в грудях	[17, 22]
Зниження толерантності до фізичних навантажень	Швидка втомлюваність, задишка під час ходьби, заняття спортом	[10, 54, 102]
Рестриктивні або змішані порушення зовнішнього дихання (ФЗД)	Рестриктивний тип вентиляції	[3, 35, 54]
Підвищення FeNO	Маркер персистуючого еозинофільного запалення дихальних шляхів	[3]
Синдром гіпервентиляції	Порушення ритму дихання, часто пов'язане з тривогою та вегетативною дисфункцією	[19]

чуття стиснення у грудній клітці (10–15 %), ортостатична інтолерантність (15–20 %) [22, 56, 63]. Скарги на «немотивоване» серцебиття є лідерами серед кардіальних проявів. Вони фіксуються під час незначного фізичного чи психоемоційного навантаження [63]. Тахікардія та ортостатична інтолерантність у більшості випадків не супроводжуються структурними змінами серця. Вони є проявом синдрому постуральної ортостатичної тахікардії (postural orthostatic tachycardia syndrome — POTS). До алгоритму обстеження рекомендується включати, окрім стандартної електро- та ехокардіографії, проведення активної ортостатичної проби або тілт-тесту та аналіз толерантності до фізичного навантаження [67].

Провідним фактором ризику розвитку постковідних уражень ССС є MIS-C. Після купірування гострої фази синдрому у пацієнтів можуть реєструватися різноманітні порушення серцевого ритму та провідності, зниження фракції викиду лівого шлуночка та аневризми коронарних артерій [79]. M.N. Rivas та співавт. [71] висунули гіпотезу «вірусного суперантигена», відповідно до якої надмірна активація імунної системи спричиняє пролонговане ушкодження ендотелію судин і міокарда.

Важливим фактором, що сприяє розвитку постковідних ускладнень з боку ССС, є ожиріння. G. Valenzuela та співавт. [98] встановили, що діти з ожирінням, госпіталізовані з приводу COVID-19, мають високий ризик розвитку стійких уражень ССС у постковідному періоді захворювання. Хронічне запалення, що викликане ожирінням, сприяє дисфункції міокарда та порушенню судинної реактивності [59, 98].

Комплексна оцінка кардіоваскулярного статусу у дітей із ПКС повинна включати електрокардіографію, ехокардіографію, оцінку варіабельності серцевого ритму, а також функціональні тести автономної регуляції (активна ортостатична проба або тілт-тест) [67].

Кардіоваскулярні прояви постковідного синдрому у дітей мають гетерогенний характер і формуються внаслідок поєднання автономної дисфункції, імунозапальних механізмів та мікросудинних порушень.

### Порушення травної системи при постковідному синдромі у дітей

Травний тракт є однією з основних екстрапульмональних мішеней вірусу SARS-CoV-2 через високу щільність рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту 2 (angiotensin I converting enzyme 2 — ACE2) в епітеліоцитах кишечника. Гастроентерологічні симптоми можуть бути провідними проявами ПКС у дітей [30, 48, 104]. Персистенції гастроінтестинальної симптоматики сприяють психоемоційному стресу та тривожним розладам [76].

За результатами систематичних оглядів, значна частина дітей після перенесеного COVID-19 продовжує скаржитися на абдомінальний біль, нудоту, зниження апетиту та диспептичні розлади [22, 63]. У настанові National Institute for Health and Care Excellence (NICE) «COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19» [21] до переліку найбільш поширених гастроінтестинальних проявів ПКС також віднесено прогресуючу втрату маси тіла (табл. 9).

За даними T. Oshima та співавт. [76], соціальна ізоляція, психологічний стрес і прямий вплив SARS-CoV-2 на кишкову мікробіоту асоціюються зі зростанням частоти функціональної диспепсії та СПК. У дітей із попередньо наявними функціональними розладами, зокрема функціональним абдомінальним болем, перенесена коронавірусна інфекція нерідко ставала тригером клінічного погіршення та пролонгації симптоматики [60].

Важливим патогенетичним механізмом постковідних гастроентерологічних порушень є низькоінтенсивне запалення. G. Marasco та співавт. [57] встановили, що ризик розвитку СПК залишається підвищеним навіть через 6–12 місяців після перенесеного COVID-19. Імовірними механізмами СПК на тлі ПКС є підвищення кишкової проникності (leaky gut), дисбіоз та порушення функціонування осі «кишечник — мозок» [90].

Окрему роль як фактор ризику тривалих гастроентерологічних проявів після COVID-19 відіграє ожиріння [98].

**Таблиця 8. Порушення серцево-судинної системи у дітей з ПКС**

Назва порушення	Клінічна характеристика	Джерело
Тахікардія та серцебиття	Відчуття сильного серцебиття в спокої або при незначному навантаженні	[22, 63]
Біль або стиснення в грудній клітці	Дискомфорт, стиснення або біль у грудях, часто без структурних змін	[22, 63]
Міокардит/кардіоміопатія	Запалення міокарда, зниження фракції викиду, порушення скоротливості	[23, 45, 79]
Зниження толерантності до фізичних навантажень	Швидка втома, задишка, серцебиття під час навантаження	[22, 63]
Ортостатична інтолерантність	Запаморочення, слабкість, тахікардія при зміні положення тіла, серцебиття	[22, 63, 67]
Порушення ритму серця	Аритмії, екстрасистоля, порушення провідності	[86, 109]
Артеріальна гіпертензія	Підвищення артеріального тиску, лабільність АТ	[86, 109]
Аневризми коронарних артерій	Переважно після MIS-C, ризик тривалого ураження	[79]
Тромбоемболічні ускладнення	Підвищений ризик тромбозів і тромбоемболій	[109]

Обстеження дітей із гастроінтестинальними проявами ПКС повинно включати аналіз нутритивного статусу, антропометрію, загальноклінічні лабораторні показники, визначення маркерів запалення, дослідження калу, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини й консультацію дитячого гастроентеролога.

### **Порушення сечовидільної системи при постковідному синдромі у дітей**

Дані сучасних наукових досліджень свідчать про потенційну вразливість сечовидільної системи у дітей у постковідному періоді. Висока щільність експресії рецепторів ACE2 у проксимальних каналцях та пододитах створює передумови для тривалого порушення ниркових функцій [97].

Найчастішими проявами з боку сечовидільної системи при ПКС у дітей є:

- транзиторна протейнурія та мікрогематурія;
- дизуричні розлади;
- нейрогенна дисфункція сечового міхура;
- зниження концентраційної функції нирок [5, 92].

У багатьох дітей ці зміни діагностують випадково під час планового обстеження через кілька місяців після COVID-19 [5, 44].

Часто реєструється енурез або загострення нейрогенного сечового міхура, що пов'язано як з нейротропним впливом вірусу, так і з постковідною тривожністю [68].

Додатковим фактором ризику ураження сечовидільної системи є застосування потенційно нефротоксичних лікарських засобів (антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів) під час лікування гострого COVID-19, що може мати нефротоксичний ефект, наслідки якого проявляються у постковідному періоді [65].

Оцінка стану сечовидільної системи у дітей із ПКС повинна включати загальний аналіз сечі, визначення співвідношення альбумін/креатинін у сечі, рівня креатиніну крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації, вимірювання артеріального тиску та за показаннями ультразвукове дослідження нирок і сечового міхура.

### **Порушення ендокринної системи при постковідному синдромі у дітей**

Ендокринна система дітей і підлітків високочутлива до впливу вірусу SARS-CoV-2. Пряма цитопатична дія вірусу на клітини ендокринних залоз у поєднанні з системним запаленням створює передумови для тривалих гормональних розладів [39].

У дітей з ПКС реєструють три групи ендокринних розладів:

- порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі;
- патологію щитоподібної залози;
- розлади вуглеводного обміну (табл. 10).

**Таблиця 9. Порушення травної системи у дітей з ПКС**

Назва порушення	Клінічна характеристика	Джерело
Абдомінальний біль	Хронічний, рецидивуючий або мігруючий біль у животі	[21, 22, 63]
Функціональна диспепсія	Епігастральний біль або відчуття печіння, ранне насичення, постпрандіальний дистрес-синдром	[76]
СПК-подібний феномен	Абдомінальний біль, що асоціюється зі зміною частоти (діарея/запор) та форми випорожнень (за Брістольською шкалою) і регресує після дефекації	[57, 76]
Нудота та дисрексія	Стійке зниження апетиту (гіпорексія), виражена відраза до певних продуктів (часто через паросмію та/або какосмію), нудота, що не пов'язана з прийомом їжі	[21, 22]
Евакуаторна функція (діарея або запор)	Персистуюча зміна характеру випорожнень, схильність до метеоризму та флатуленції	[21, 104]
Прогресуюча втрата маси тіла	Маніфестне зниження маси тіла	[21]

**Таблиця 10. Порушення ендокринної системи у дітей з ПКС**

Назва порушення	Клінічна характеристика	Джерело
Відносна недостатність надниркових залоз	Стійка втома, астения, порушення секреції кортизолу	[49, 63]
Синдром нетиреоїдної патології (NTIS)	Зміни рівня Т3, Т4, ТТГ без клінічного тиреотоксикозу чи гіпотиреозу	[15, 24, 36]
Тиреоїдити та порушення функції щитоподібної залози	Підгострий тиреоїдит, гіпо- та гіпертиреоз	[36]
Цукровий діабет 1-го типу (вперше виявлений)	Дебют або дестабілізація діабету після COVID-19	[15, 59, 84]
Інсулінорезистентність	Переважає у дітей з ожирінням	[43, 98]
Порушення темпів статевого дозрівання	Затримка або передчасний пубертат	[15]

Стойка втома та астения при ПКС можуть бути частково зумовлені відносною недостатністю надниркових залоз або порушенням секреції кортизолу [49, 63].

Серед захворювань щитоподібної залози у дітей з ПКС зареєстровані підгострий тиреоїдит, гіпо- та гіпертиреоз, синдром нетиреоїдної патології (non-thyroidal illness syndrome — NTIS) [36]. Синдром NTIS є адаптивною зміною тиреоїдного профілю, що виникає на тлі системного захворювання без первинної патології щитоподібної залози. Клінічно NTIS часто маскується під соматоформну вегетативну дисфункцію або дисавтономію. Діти із NTIS пред'являють скарги на гіпергідроз, стійке серцебиття, емоційну лабільність і дратівливість [15, 24].

Перенесена SARS-CoV-2-інфекція асоціюється з підвищеним ризиком дебюту або клінічної маніфестації ЦДІ. Вірус SARS-CoV-2 безпосередньо пошкоджує  $\beta$ -клітини підшлункової залози, що призводить до активації автоімунного процесу [15, 59, 84]. Розвиток ПКС у дітей з ЦДІ часто викликає різкі коливання глікемії та зростання потреби в інсуліні.

Ожиріння посилює експресію ендокринних ускладнень COVID-19. Діти з надлишковою масою тіла мають вищий ризик розвитку інсулінорезистентності [43, 98].

Зафіксовано випадки порушення темпів статевого дозрівання у підлітків із ПКС — як затримки, так і передчасного статевого розвитку, що може бути пов'язано з впливом SARS-CoV-2 на гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію [15].

При оцінюванні ендокринного статусу у дітей із ПКС рекомендується визначати рівні кортизолу, ТТГ, вільних Т4 і Т3, антитіл до тиреоїдних антигенів, глюкози крові, HbA1c, інсуліну та індексу HOMA-IR.

### Порушення імунної системи при постковідному синдромі у дітей

Основним механізмом патогенезу ПКС вважається імунна дисрегуляція, яка характеризується збереженням активності прозапальної реакції у таргетних тканинах організму навіть після елімінації вірусу SARS-CoV-2. Про глибину цієї дисрегуляції свідчать порушення співвідношення Т-лімфоцитів CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> та зниження продукції інтерферону  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [49, 88]. Отже, ПКС є наслідком хронічної імунної дисрегуляції [23, 92].

Характерні імунологічні порушення у дітей із ПКС: — хронічне системне запалення низької інтенсивності;

— явища молекулярної мімікрії та автоімунної агресії;

— тимчасове імунологічне виснаження;

— реактивація латентних інфекцій (табл. 11).

Навіть через 3–6 місяців після одужання у дітей можуть зберігатися ознаки хронічного низькоінтенсивного системного запалення, зокрема підвищені рівні прозапальних цитокінів. Це створює фон, на якому розвиваються втома, міалгії та когнітивні порушення [59, 92].

Антигени вірусу SARS-CoV-2 — S-білок, N-білок, мембранний (M) та оболонковий (E) білки — мають структурну схожість із білками людини. Це явище молекулярної мімікрії призводить до того, що імунна система атакує власні тканини організму. Молекулярна мімікрія білків вірусу SARS-CoV-2 пояснює частоту міокардитів, артралгій, тиреоїдитів та нейропатій [71, 105].

Крім того, S-білок вірусу SARS-CoV-2 може діяти як суперантиген, викликаючи неспецифічну масову активацію Т-клітинних рецепторів. Це призводить до хаотичної проліферації певних клонів Т-клітин CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> [71].

Після COVID-19 часто розвивається стан імунологічного виснаження. У пацієнтів з ПКС може спостерігатися селективне виснаження Т-клітин (T-cell exhaustion) зі зменшенням пулу наївних Т-клітин [88]. Феномен Т-клітинного виснаження характеризується зниженням продукції IFN- $\gamma$  Th1-клітинами та цитотоксичними лімфоцитами [71, 83]. Клінічно це проявляється схильністю до вторинних бактеріальних інфекцій та реактивацією герпесвірусів, зокрема вірусу вітряної віспи (Varicella zoster virus — VZV), що може асоціюватися з підвищеним ризиком тяжкого перебігу реактивованих або первинних VZV-інфекцій [25, 27, 62, 72]. Дослідження післяпандемічного періоду демонструють тенденцію до зростання частоти госпіталізації дітей із вітряною віспою. Це явище може бути частково пов'язане зі змінами постінфекційної імунної відповіді після інфекції SARS-CoV-2 [99].

У постпандемічний період відзначено значне зростання тяжких форм вітряної віспи та її ускладнень, зокрема стрептококових (*S. pyogenes*) — флегмон, некротизуючих фасциїтів, деструктивних пневмоній та синдрому токсичного шоку [25, 27, 58, 99].

Таким чином, перенесений COVID-19 перепрограмує імунну систему дитини, роблячи її менш захищеною перед типовими дитячими інфекціями та

Таблиця 11. Порушення імунної системи у дітей з ПКС

Назва порушення	Клінічна характеристика	Джерело
Хронічне низькоінтенсивне запалення	Підвищені прозапальні цитокіни, стійка втома, міалгії	[59, 92]
Молекулярна мімікрія та автоімунні реакції	Артралгії, тиреоїдити, MIS-C	[71, 105]
Гіперреактивність дихальних шляхів	Підвищений FeNO, загострення бронхіальної астми	[3]
Імунологічне виснаження	Збільшення частоти вторинних бактеріальних інфекцій	[25, 62]
Реактивація герпесвірусів (VZV)	Тяжчий перебіг вітряної віспи, оперізуючий лишай	[72, 99]
Схильність до стрептококових ускладнень	Флегмони, некротизуючі фасциїти, токсичний шок	[58]

схильною до гіперзапальних реакцій на бактеріальні патогени. Це диктує необхідність посиленого спостереження за дітьми в періоді реконвалесценції та своєчасної санації вогнищ хронічної інфекції.

**Реабілітаційний менеджмент дітей із постковідним синдромом**

Постковідний період потребує ретельного та уважного диференційно-діагностичного аналізу. Кожна скарга дитини після перенесеного COVID-19 потребує високої клінічної настороженості лікарів. ПКС асоціюється зі зміною структури дитячої інфекційної захворюваності та зростанням кількості ускладнень, що суттєво знижує якість життя дітей.

**Вакцинація як стратегія превенції наслідків**

В умовах імунного виснаження стратегія профілактики COVID-19 та його довготривалих наслідків лежить у площині вакцинації [77]. Дослідження T. Shiri та співавт. [91] продемонструвало вражаючу ефективність імунізації дітей та підлітків:

- зменшення загальної смертності, пов’язаної з COVID-19, на 57 %;
- зниження потреби у госпіталізації на 60 %;
- скорочення випадків тривалого COVID-19 на 75 %.

**Мультидисциплінарний підхід до реабілітації дітей із ПКС**

Реабілітаційний менеджмент дітей із ПКС повинен ґрунтуватися на принципах персоналізованого, мультидисциплінарного та поетапного підходу з урахуванням домінуючих симптомів, функціональних обмежень, віку дитини та наявності супутньої патології [40]. Оскільки симптоми охоплюють декілька систем, стратегія відновлення має бути комплексною — від корекції фізичної активності до нутритивної та психологічної підтримки (табл. 12) [106].

Вибір конкретних реабілітаційних втручань має базуватися на провідних клінічних синдромах та результатах функціональних обмежень. Особливу увагу слід приділяти профілактиці постнавантажувального виснаження, моніторингу переносимості фізичних вправ і регулярному контролю ефективності втручань.

**Висновки**

1. Постковідний синдром реєструється у 16–40 % у дітей та підлітків після COVID-19. Клінічна симптоматика ПКС охоплює загальноастенічні та респіраторні, когнітивні, дерматологічні прояви.
2. Предикторами розвитку ПКС у дітей є:
  - підлітковий вік та жіноча стать;

**Таблиця 12. Основні напрями мультидисциплінарного реабілітаційного менеджменту дітей із ПКС**

Напрямок реабілітації	Основні методи та цілі	Джерела
Фізична та респіраторна реабілітація	Відновлення толерантності до фізичних навантажень, стратегія racing, дихальна гімнастика (зокрема, діафрагмальне дихання), гідрокінезотерапія, поступове дозоване аеробне навантаження	[8, 16, 31, 73–75]
Неврологічна та когнітивна реабілітація	Когнітивні тренування, нейропсихологічна підтримка, ольфакторні тренінги, оптимізація гігієни сну, обмеження екранного часу, стратегія racing	[7, 8, 73, 75]
Психологічна та психотерапевтична підтримка	Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), арттерапія, техніки усвідомленості (mindfulness), психологічна підтримка сім’ї, поступова соціальна реінтеграція	[8, 73, 75]
Опорно-рухова реабілітація	Дозовані фізичні вправи, лікувальна фізкультура, гідрокінезотерапія, стратегія racing для профілактики постнавантажувального виснаження	[8, 74]
Дерматологічна підтримка	Емолієнти, місцева протизапальна терапія, нутритивна корекція при телогеновій алопеції за наявності лабораторно підтверджених дефіцитів мікронутрієнтів	[8]
Травна реабілітація та нутритивна корекція	Оптимізація харчування, протизапальна дієта, пробіотики та пребіотики (за показаннями), відновлення функціонування осі «кишечник — мозок»	[6, 30, 53, 66, 80]
Серцево-судинна реабілітація	Кардіологічний скринінг, моніторинг частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, індивідуальне дозування фізичних навантажень, стратегія racing	[10, 24, 73]
Ендокринна реабілітація	Моніторинг глікемії, функції щитоподібної залози та надниркових залоз, корекція виявлених гормональних і метаболічних порушень, адекватна фізична активність	[16, 80]
Сечовидільна реабілітація	Оптимізація питного режиму, моніторинг показників сечі, функції нирок та артеріального тиску, нутритивна підтримка	[8]
Імунологічна підтримка	Корекція дефіциту вітаміну D за наявності лабораторного підтвердження, санація хронічних вогнищ інфекції, нормалізація режиму сну, поступове розширення фізичної активності, вакцинація відповідно до чинного календаря щеплень та рекомендацій	[70, 80]

— наявність ожиріння, бронхіальної астми та обтяженого алергологічного анамнезу;

— тяжкий перебіг захворювання, наявність пневмонії або мультисистемного запального синдрому;

— наявність лихоманки та значної кількості симптомів (> 3) у перші 14 днів хвороби.

3. Провідними скаргами у дітей із ПКС є патологічна втома, задишка та головний біль. «Мозковий туман», тривожність, порушення сну суттєво знижують якість життя та соціальну адаптацію дітей.

4. Потенційними лабораторними маркерами виникнення ПКС вважають порушення коагуляції, нейтрофіліоз, тромбоцитоз та дефіцит вітаміну D у гострий період захворювання.

5. Реабілітація дітей із ПКС повинна бути комплексною та персоналізованою. Її пріоритетними напрямами вважаються:

— фізичне відновлення;

— нутритивна корекція;

— неврологічна та когнітивна підтримка;

— психологічний супровід;

— імунореабілітація.

6. Діти, які перенесли COVID-19, потребують динамічного клінічного спостереження протягом щонайменше 6–12 місяців для своєчасного виявлення та корекції довготривалих постковідних наслідків.

**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.

**Внесок авторів.** Лисунець О.В. — курація даних, написання, рецензування та редагування, ведення, адміністрування проекту; Дідик Н.В., Токарева Н.М. — концептуалізація, методологія дослідження, написання початкового проекту.

## Список літератури

1. Щорічний звіт про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2023 рік. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2024. 180 с.

2. Ситуаційний аналіз становища дітей в Україні 2024. Київ: ЮНІСЕФ (UNICEF); 2024. 116 с.

3. Abdul-Razzak J, Ionescu M, Diaconu R, Popescu AD, Niculescu EC, Gafencu M, et al. Retrospective Study of the Impact of SARS-CoV-2 Infection on Asthma Control in Children. *J Clin Med.* 2025 Jan 9;14(2):356. doi: 10.3390/jcm14020356. PMID: 39860362; PMCID: PMC11766123.

4. Agouridis AP, Mastori-Kourmpanti C, Antoniou P, Konstantinou P, Rizos EC, Tsioutis C. Beau's Lines and COVID-19; A Systematic Review on Their Association. *Pathogens.* 2024 Mar 20;13(3):265. doi: 10.3390/pathogens13030265. PMID: 38535608; PMCID: PMC10974365.

5. Alhumaid S, Alkhamees AA, Al Dossary N, Almuslim AA, Majzoub RA, Alalwan QM, et al. Long-Term Kidney Outcomes After SARS-CoV-2 Infection in Children Aged 0-12 Years: A Systematic Review. *Children (Basel).* 2026 Jan 2;13(1):75. doi: 10.3390/children13010075. PMID: 41597083; PMCID: PMC12840186.

6. Ali A, Wu L, Moazen EM, Gaber F, Elfeky SEF, Elsheikh MS, et al. When diet matters: the role of proinflammatory and anti-inflammatory

ry diets in post-COVID-19 fatigue. *Egypt J Intern Med.* 2025;37(156). doi: 10.1186/s43162-025-00451-y.

7. Almalki SK, Azzam AM, Alhammad SA, Alabdulwahab S, Alshamrani AA, Alotaibi AN. Outcomes of a Structured Olfactory and Gustatory Rehabilitation Program in Children with Post-COVID-19 Smell and Taste Disturbances. *J Clin Med.* 2025 Jan 6;14(1):272. doi: 10.3390/jcm14010272. PMID: 39797354; PMCID: PMC11722520.

8. An Overview of Literature Related to Post COVID-19 Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023;104(3):e2-e3. doi: 10.1016/j.apmr.2022.12.006.

9. Baker JR, Mahdi M, Nicolau DV Jr, Ramakrishnan S, Barnes PJ, Simpson JL, et al. Early Th2 inflammation in the upper respiratory mucosa as a predictor of severe COVID-19 and modulation by early treatment with inhaled corticosteroids: a mechanistic analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 Jun;10(6):545-556. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00002-9. Epub 2022 Apr 7. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2022 Jun;10(6):e60. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00188-6. PMID: 35397798; PMCID: PMC8989397.

10. Basaca DG, Jugănar I, Belei O, Nicoară DM, Asproni R, Stoicescu ER, et al. Long COVID in Children and Adolescents: Mechanisms, Symptoms, and Long-Term Impact on Health — A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2025 Jan 9;14(2):378. doi: 10.3390/jcm14020378. PMID: 39860384; PMCID: PMC11766386.

11. Bascuas-Arribas M, Andina-Martinez D, Añon-Hidalgo J, Alonso-Cadenas JA, Hernandez-Martin A, Lamagrande-Casanova N, et al. Evolution of incidence of chilblain-like lesions in children during the first year of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2022 Mar;39(2):243-249. doi: 10.1111/pde.14948. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35129855; PMCID: PMC9115329.

12. Beketova G, Mozgova G, Beketova N. Post-COVID-19 Syndrome in Children and Adolescents: What Is New in Approaches to the Prevention and Correction of Psychological, Neuro-Vegetative and Physical Manifestations? *Child's Health.* 2025 Mar;20(1):82-87. doi: 10.22141/2224-0551.20.1.2025.1794.

13. Boguslawski S, Strzelak A, Gajko K, Peradzyńska J, Popielska J, Marczyńska M, et al. The outcomes of COVID-19 pneumonia in children — clinical, radiographic, and pulmonary function assessment. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Apr;58(4):1042-1050. doi: 10.1002/ppul.26291. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36562653; PMCID: PMC9880754.

14. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande LJTJ, Langereis EJ, et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021 Aug;56(8):2495-2502. doi: 10.1002/ppul.25521. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34102037; PMCID: PMC8242715.

15. Calcaterra V, Tagi VM, De Santis R, Biuso A, Taranto S, D'Auria E, et al. Endocrinological Involvement in Children and Adolescents Affected by COVID-19: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023 Aug 11;12(16):5248. doi: 10.3390/jcm12165248. PMID: 37629291; PMCID: PMC10455095.

16. Caliman-Sturdza OA, Gheorghita R, Lobiuc A, Filip R, Soldanescu I, Mangul S, et al. Management of long COVID-19 in children and adolescents: from diagnosis to therapeutically approaches. *Ann Med.* 2026 Dec;58(1):2642510. doi: 10.1080/07853890.2026.2642510. Epub 2026 Mar 11. PMID: 41814585; PMCID: PMC12983845.

17. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, Vera-Urbe R, Torralba Y, Alsina-Restoy X, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2021 Jan-Dec;18:14799731211002240. doi: 10.1177/14799731211002240. PMID: 33729021; PMCID: PMC7975482.

18. Chakraborty C, Bhattacharya M, Chatterjee S, Lee SS. Long COVID-associated neurological symptoms and brain fog: Understanding the mechanism of neuroinflammation, BBB disruption, diagnostics, and

- therapeutics. *Mol Biol Rep.* 2026 Feb 19;53(1):401. doi: 10.1007/s11033-026-11537-z. PMID: 41712028.
19. Cherif H, Mokaddem S, Debiche S, Kalboussi S, Yangui F, Charfi MR. Incidence and predictive factors of hyperventilation syndrome in patients after COVID 19 pneumonia: a prospective cohort study. *F1000Res.* 2024 Dec 6;13:1497. doi: 10.12688/f1000research.152196.1. PMID: 40242142; PMCID: PMC12000803.
20. Collins FS. NIH launches new initiative to study 'Long COVID'. National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, 2021.
21. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2025 May 1. PMID: 34181371.
22. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 4: investigations. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec. PMID: 33555767.
23. Durstenfeld MS, Weiman S, Holtzman M, Blish C, Pretorius R, Deeks SG. Long COVID and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 pathogenesis and treatment: A Keystone Symposia report. *Ann NY Acad Sci.* 2024 May;1535(1):31-41. doi: 10.1111/nyas.15132. Epub 2024 Apr 9. PMID: 38593220; PMCID: PMC11500513.
24. Esposito S, Principi N, Azzari C, Cardinale F, Di Mauro G, Galili L, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Ital J Pediatr.* 2022 Mar 9;48(1):42. doi: 10.1186/s13052-022-01233-6. PMID: 35264214; PMCID: PMC8905554.
25. Esserlind AL, Schmidt LS, Rønde G, Miranda M, Jensen L, Bindsvlev JB, et al. Pediatric varicella zoster virus associated arterial ischemic stroke — A post-pandemic rise in incidence in Denmark. *Eur J Paediatr Neurol.* 2025 Nov;59:100-106. doi: 10.1016/j.ejpn.2025.10.010. Epub 2025 Oct 22. PMID: 41135179.
26. Filippatos F, Tasi EB, Michos A. Post-COVID-19 syndrome in children (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Aug 2;24(4):609. doi: 10.3892/etm.2022.11547. PMID: 36160884; PMCID: PMC9468832.
27. Franczak J, Wasielewska Z, Fotyga AM, Dobrowolska K, Mopert J, Sobolewska-Pilarczyk M, et al. Has COVID-19 Affected the Course of Chickenpox in Children? *Viruses.* 2024 Dec 13;16(12):1912. doi: 10.3390/v16121912. PMID: 39772219; PMCID: PMC11680102.
28. Fujita Y, Shimizu M, Aihara S, Nomura K, Yoshihara S, Sekine K, et al. Macrophage activation syndrome associated with multi-system inflammatory syndrome in children: a case report and cytokine profile. *Immunol Med.* 2026 Mar;49(1):115-119. doi: 10.1080/25785826.2025.2559458. Epub 2025 Sep 13. PMID: 40944419.
29. Fukuda Y, Hayashi H, Sagara H. COVID-19-Induced Eosinophilic Lower Airway Inflammation in Those With Multiple COVID-19 Vaccinations. *Cureus.* 2023 May 1;15(5):e38368. doi: 10.7759/cureus.38368. PMID: 37265894; PMCID: PMC10230321.
30. Ghoshal UC, Ghoshal U. Gastrointestinal involvement in post-acute Coronavirus disease (COVID)-19 syndrome. *Curr Opin Infect Dis.* 2023 Oct 1;36(5):366-370. doi: 10.1097/QCO.0000000000000959. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37606895.
31. Goretzki SC, Bergelt M, Weis L, Hojeii R, Gauß G, Götte M, et al. Individualized online exercise therapy aids recovery in pediatric long-COVID-findings from an exploratory randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2026 Jan 6;185(1):54. doi: 10.1007/s00431-025-06705-5. PMID: 41493630; PMCID: PMC12774993.
32. Gross RS, Thaweethai T, Salisbury AL, Kleinman LC, Mohandas S, Rhee KE, et al.; RECOVER-Pediatrics Consortium; RECOVER-Pediatrics Group Authors. Characterizing Long COVID Symptoms During Early Childhood. *JAMA Pediatr.* 2025 May 27;179(7):781-92. doi: 10.1001/jamapediatrics.2025.1066. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2025 Aug 1;179(8):930. doi: 10.1001/jamapediatrics.2025.2389. PMID: 40554463; PMCID: PMC12117493.
33. Gupte A, Sriram S, Gunasekaran V, Chaudhari K, Kamat D. The Triad of COVID-19 in Children: Acute COVID-19, Multisystem Inflammatory Syndrome, and Long COVID-Part I. *Pediatr Ann.* 2024 Dec;53(12):e473-e477. doi: 10.3928/19382359-20241003-03. Epub 2024 Dec 1. PMID: 39653343.
34. Gusmão ACS, Scalêa ACR, Uehara SCDSA. Symptoms of long COVID in children and adolescents: a scoping review. *Rev Esc Enferm USP.* 2025 Aug 4;59:e20240435. doi: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2024-0435en. PMID: 40762988; PMCID: PMC12330226.
35. Heiss R, Tan L, Schmidt S, Regensburger AP, Ewert F, Mammadova D, et al. Pulmonary Dysfunction after Pediatric COVID-19. *Radiology.* 2023 Mar;306(3):e221250. doi: 10.1148/radiol.221250. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36125379; PMCID: PMC9513839.
36. Hommos L, Gohil H, Rob M, Manyama J, Ramy H, Naseem N, et al. Long-Term Thyroid Complications Post-COVID-19: A Systematic Review. *Microorganisms.* 2026 Feb 27;14(3):543. doi: 10.3390/microorganisms14030543. PMID: 41900303; PMCID: PMC13029401.
37. Hovater WL, Anche G, Valencia R, Borkowski S, Para R, Garcia-Perez D, et al. Phagocytes Out of Control: Macrophage Activation Syndrome After the Use of Biologic Agents in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Ann.* 2025 Jul;54(7):e249-e253. doi: 10.3928/19382359-20250507-01. Epub 2025 Jul 1. PMID: 40608999.
38. Huynh T, Sanchez-Flores X, Yau J, Huang JT. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *Am J Clin Dermatol.* 2022 May;23(3):277-286. doi: 10.1007/s40257-022-00675-2. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35247198; PMCID: PMC8897723.
39. Josef C, Matusa AM, Han VKM, Fraser DD. Endocrine dysregulation in COVID-19: molecular mechanisms and insights. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Oct 22;15:1459724. doi: 10.3389/fendo.2024.1459724. PMID: 39502570; PMCID: PMC11534806.
40. Iqbal MM, Iqbal A, Evans RA. Long COVID update: respiratory sequelae and symptoms. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2025 Jun 1;19(2):95-102. doi: 10.1097/SPC.0000000000000755. Epub 2025 Apr 2. PMID: 40170623.
41. Jamaica Balderas LMDC, Navarro Fernández A, Dragustinovis Garza SA, Orellana Jerves MI, Solís Figueroa WE, Koretzky SG, et al. Long COVID in children and adolescents: COVID-19 follow-up results in third-level pediatric hospital. *Front Pediatr.* 2023 Jan 30;11:1016394. doi: 10.3389/fped.2023.1016394. PMID: 36793333; PMCID: PMC9922986.
42. Jiang L, Li X, Nie J, Tang K, Bhutta ZA. A Systematic Review of Persistent Clinical Features After SARS-CoV-2 in the Pediatric Population. *Pediatrics.* 2023 Aug 1;152(2):e2022060351. doi: 10.1542/peds.2022-060351. PMID: 37476923; PMCID: PMC10389775.
43. Julian V, O'Malley G, Metz L, Weghuber D, Courteix D, Filion A, et al. Does the severity of obesity influence bone density, geometry and strength in adolescents? *Pediatr Obes.* 2021 Dec;16(12):e12826. doi: 10.1111/ijpo.12826. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34171175.
44. Kane AS, Godfrey M, Noval Rivas M, Arditi M, Fasano A, Yonker LM. The Spectrum of Postacute Sequelae of COVID-19 in Children: From MIS-C to Long COVID. *Annu Rev Virol.* 2024 Sep;11(1):327-341. doi: 10.1146/annurev-virology-093022-011839. Epub 2024 Aug 30. PMID: 38631806; PMCID: PMC12834129.
45. Karavitli D, Charakida M, Dimopoulou D, Marmarinos A, Papadaki M, Maritsi D, et al. Long term cardiovascular effects on COVID-19 infection in children. The need for monitoring. *Int J Cardiol.* 2026 Apr 15;449:134188. doi: 10.1016/j.ijcard.2026.134188. Epub 2026 Jan 19. PMID: 41564976.

46. Karaviti D, Charakida M, Dimopoulou D, Marmarinos A, Papa-daki M, Maritsi D, et al. Long-term Effects of SARS-CoV-2 Infection on Children's Vasculature. *Pediatr Infect Dis J*. 2025 Apr 28;44(8):792-797. doi: 10.1097/INF.0000000000004786. PMID: 40294329.
47. Kavanagh E. Long Covid brain fog: a neuroinflammation phenomenon? *Oxf Open Immunol*. 2022 Sep 27;3(1):iqac007. doi: 10.1093/oxfimm/iqac007. PMID: 36846556; PMCID: PMC9914477.
48. King LR. Gastrointestinal manifestations of long COVID. *Life Sci*. 2024 Nov 15;357:123100. doi: 10.1016/j.lfs.2024.123100. Epub 2024 Sep 30. PMID: 39357795.
49. Koch CA. Long Covid: Hormone Imbalances and/or Rather Complex Immune Dysregulations? *J Endocr Soc*. 2024 Mar 6;8(5):bvae043. doi: 10.1210/jendso/bvae043. PMID: 38515584; PMCID: PMC10957124.
50. Korkmaz MF, Şenkan GE, Elmas Bozdemir Ş, Korkmaz M, Koç İ, Oral B. Evaluation of long-term pulmonary functions after COVID-19 infection in children: a longitudinal observational cohort study. *J Infect Dev Ctries*. 2024 Dec 31;18(12.1):S267-S274. doi: 10.3855/jidc.20123. PMID: 39863942.
51. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103268. doi: 10.1016/j.msard.2021.103268. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34601388; PMCID: PMC8447548.
52. Li H, Zhao Y, Zhou L. Cutaneous manifestations in children with SARS-CoV-2 infection and/or COVID-19: what do we know after 10 months under this pandemic? *Int J Dermatol*. 2022 Jan;61(1):39-45. doi: 10.1111/ijd.15882. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34530491; PMCID: PMC8653232.
53. Lim HX, Khalid K, Abdullah ADI, Lee LH, Raja Ali RA. Subphenotypes of Long COVID and the clinical applications of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2025 Feb;183:117855. doi: 10.1016/j.biopha.2025.117855. Epub 2025 Jan 24. PMID: 39862702.
54. Lin CW, Chen KY, Wu JH, Liu YC, Yen TY, Lu CY, et al. Post-acute COVID-19 fatigue, dyspnea and reduced activity in children and adolescents. *Pediatr Res*. 2025 Feb 3. doi: 10.1038/s41390-025-03897-2. Epub ahead of print. PMID: 39900834.
55. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022 Jun 23;12(1):9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5. PMID: 35739136; PMCID: PMC9226045.
56. Mancino E, Nenna R, Matera L, La Regina DP, Petrarca L, Iovine E, et al. On Behalf of the Long Covid Research Group. A Single Center Observational Study on Clinical Manifestations and Associated Factors of Pediatric Long COVID. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Sep 21;20(18):6799. doi: 10.3390/ijerph20186799. PMID: 37754658; PMCID: PMC10531477.
57. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Cacciari G, Falangone F, Kagramanova A, et al.; GI-COVID19 study group. Post COVID-19 irritable bowel syndrome. *Gut*. 2022 Dec 9;gutjnl-2022-328483. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328483. Epub ahead of print. PMID: 36591612.
58. Marcinkiewicz J. Post-pandemic upsurge of group A streptococcus infections: potential link to impaired herd trained immunity following COVID-19 lockdowns. *Front Immunol*. 2025 Oct 15;16:1684332. doi: 10.3389/fimmu.2025.1684332. PMID: 41169381; PMCID: PMC12568675.
59. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan-Dec;35:20587384211048026. doi: 10.1177/20587384211048026. PMID: 34569339; PMCID: PMC8477699.
60. Martinelli M, Strisciuglio C, Lu P, Lev MRB, Beinvogl B, Di Lorenzo C, et al. Impact of Coronavirus disease 2019 pandemic in children with functional abdominal pain disorders: Data from long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Jul;79(1):26-34. doi: 10.1002/jpn.3.12225. Epub 2024 May 2. PMID: 38698661.
61. Mehta P, Bunker CB, Ciurtin C, Porter JC, Chambers RC, Papadopoulou C, et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul;21(7):912. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00133-X. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33705725; PMCID: PMC8221732.
62. Miller C, Taylor-Salmon E, Emuren L, Landry M, Gershon A, Miller G. Progressive shingles in a toddler due to reactivation of Varicella Zoster vaccine virus four days after infection with SARS-CoV-2; a case report. *BMC Infect Dis*. 2023 Dec 6;23(1):854. doi: 10.1186/s12879-023-08809-5. PMID: 38057696; PMCID: PMC10698951.
63. Miller CM, Borre C, Green A, Funaro M, Oliveira CR, Iwasaki A. Postacute Sequelae of COVID-19 in Pediatric Patients Within the United States: A Scoping Review. *Am J Med Open*. 2024 Sep 26;12:100078. doi: 10.1016/j.ajmo.2024.100078. PMID: 39639960; PMCID: PMC11617896.
64. Minotti C, McKenzie C, Dewandel I, Bekker C, Sturmiolo G, Doni D, et al. How does post COVID differ from other post-viral conditions in childhood and adolescence (0-20 years old)? A systematic review. *ECLi-nicalMedicine*. 2024 Feb 2;68:102436. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102436. PMID: 38333536; PMCID: PMC10850405.
65. Mohamadi Yarijani Z, Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomed Pharmacother*. 2021 Oct;142:111966. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111966. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34333286; PMCID: PMC8313500.
66. Morello R, De Rose C, Martino L, Raffaelli F, Zampino G, Valentini P, et al. Role of nutrient supplements in children with post-COVID condition: a retrospective preliminary observation and narrative review. *Ital J Pediatr*. 2025 Apr 16;51(1):119. doi: 10.1186/s13052-025-01961-5. PMID: 40241147; PMCID: PMC12004621.
67. Morrow AK, Villatoro C, Kokorelis C, Rowe PC, Malone LA. Orthostatic Intolerance in Children With Long COVID Utilizing a 10-Minute Passive Standing Test. *Clin Pediatr (Phila)*. 2025 Mar;64(3):416-424. doi: 10.1177/00099228241272053. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39123312; PMCID: PMC12444382.
68. Mosiello G, Barone G, Pellegrino C, Barretta I, Sollini ML, Castelli E, et al. Post-COVID-19 neurogenic lower urinary tract dysfunction in pediatrics: A case series of clinical manifestations resembling Elsberg syndrome. *Bladder (San Franc)*. 2025 Jan 10;11(4):e21200024. doi: 10.14440/bladder.2024.0043. PMID: 39944516; PMCID: PMC11810686.
69. Niamsanit S, Boonjindasup W, Sriippayawan S, Deerojana-wong J, Prapthal N, Harnruthakorn C, et al. Respiratory sequelae after COVID-19 infection in Thai healthy children. *Pediatr Pulmonol*. 2025 Jan;60(1):e27329. doi: 10.1002/ppul.27329. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39412410.
70. Noij L, Terheggen-Lagro S, Muselaers E, Whittaker E, Gosling J, Brackel C, et al. A Multidisciplinary Approach: Management and Rehabilitation of Children With Pediatric Post-COVID-19 Condition. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Sep 1;43(9):880-884. doi: 10.1097/INF.0000000000004408. Epub 2024 May 29. PMID: 38808972; PMCID: PMC11319073.
71. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis. *Front Immunol*. 2022 Jul 7;13:941009. doi: 10.3389/fimmu.2022.941009. PMID: 35874696; PMCID: PMC9300823.
72. Nygaard U, Holm M, Rabie H, Rytter M. The pattern of childhood infections during and after the COVID-19 pandemic. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024 Dec;8(12):910-920. doi: 10.1016/S2352-4642(24)00236-0. PMID: 39572124.

73. Ogonowska-Słodownik A, Labecka MK, Maciejewska-Skrendo A, McNamara RJ, Kaczmarczyk K, Starczewski M, et al. Effect of Water-Based vs. Land-Based Exercise Intervention (postCOVIDkids) on Exercise Capacity, Fatigue, and Quality of Life in Children with Post COVID-19 Condition: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2023 Sep 28;12(19):6244. doi: 10.3390/jcm12196244. PMID: 37834888; PMCID: PMC10573606.
74. Ogonowska-Słodownik A, Labecka MK, Maciejewska-Skrendo A, Morgulec-Adamowicz N, Starczewski M, Gajewski J, et al. Effect of water- and land-based exercise on lung function in children with post-COVID-19 condition: secondary results from a randomised controlled trial. *ERJ Open Res*. 2025 Jun 23;11(3):00838-2024. doi: 10.1183/23120541.00838-2024. PMID: 40551803; PMCID: PMC12183742.
75. Ogonowska-Słodownik A, Labecka MK, Kaczmarczyk K, McNamara RJ, Starczewski M, Gajewski J, et al. Water-Based and Land-Based Exercise for Children with Post-COVID-19 Condition (postCOVIDkids) — Protocol for a Randomized Controlled Trial. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(21):14476. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114476>.
76. Oshima T, Siah KTH, Yoshimoto T, Miura K, Tomita T, Fukui H, et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;36(7):1820-1827. doi: 10.1111/jgh.15346. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33197076; PMCID: PMC7753727.
77. Park SO, Nanda N. Long COVID: A Systematic Review of Preventive Strategies. *Infect Dis Rep*. 2025 May 21;17(3):56. doi: 10.3390/idr17030056. PMID: 40407658; PMCID: PMC12101273.
78. Patel H, Tran L, Feldman SR. Overview of Dermatological Manifestations Associated with the COVID-19 Infection. *Skin Therapy Lett*. 2024 Mar;29(2):7-9. PMID: 38574264.
79. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022 May;22(5):53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35314921; PMCID: PMC8938222.
80. Perestiuk V, Kosovska T, Dyvoniak O, Volianska L, Boyarchuk O. Vitamin D status in children with COVID-19: does it affect the development of long COVID and its symptoms? *Front Pediatr*. 2025 Feb 14;13:1507169. doi: 10.3389/fped.2025.1507169. PMID: 40046855; PMCID: PMC11881026.
81. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Front Pediatr*. 2025 Sep 22;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228. PMID: 41059474; PMCID: PMC12499359.
82. Perestiuk V, Sverstyuk A, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. A Predictive Model for the Development of Long COVID in Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2025 Nov 9;22(11):1693. doi: 10.3390/ijerph22111693. PMID: 41302639; PMCID: PMC12652589.
83. Piazza M, Di Cicco M, Pecoraro L, Ghezzi M, Peroni D, Comberiati P. Long COVID-19 in Children: From the Pathogenesis to the Biologically Plausible Roots of the Syndrome. *Biomolecules*. 2022 Apr 8;12(4):556. doi: 10.3390/biom12040556. PMID: 35454144; PMCID: PMC9024951.
84. Rahmati M, Yon DK, Lee SW, Udeh R, McEvoy M, Kim MS, et al. New-onset type 1 diabetes in children and adolescents as postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Med Virol*. 2023 Jun;95(6):e28833. doi: 10.1002/jmv.28833. PMID: 37264687.
85. Rocha KO, Zanuncio VV, Freitas BAC, Lima LM. "COVID toes": A meta-analysis of case and observational studies on clinical, histopathological, and laboratory findings. *Pediatr Dermatol*. 2021 Sep;38(5):1143-1149. doi: 10.1111/pde.14805. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34515379; PMCID: PMC8646534.
86. Rothensteiner M, Leeb F, G tzingler F, Tebruegge M, Zacharasiewicz A. Long COVID in Children and Adolescents: A Critical Review. *Children (Basel)*. 2024 Aug 12;11(8):972. doi: 10.3390/children11080972. PMID: 39201907; PMCID: PMC11352730.
87. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, Kinsey EW, Wang YC. COVID-19-Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jun;28(6):1008-1009. doi: 10.1002/oby.22813. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32227671; PMCID: PMC7440663.
88. Saito S, Shahbaz S, Osman M, Redmond D, Bozorgmehr N, Rosychuk RJ, et al. Diverse immunological dysregulation, chronic inflammation, and impaired erythropoiesis in long COVID patients with chronic fatigue syndrome. *J Autoimmun*. 2024 Jul;147:103267. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103267. Epub 2024 May 25. PMID: 38797051.
89. Sansone F, Di Filippo P, Russo D, Sgrazutti L, Di Pillo S, Chiarelli F, et al. Lung function assessment in children with Long-Covid syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2024 Feb;59(2):472-481. doi: 10.1002/ppul.26779. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38088231.
90. Shiha MG, Aziz I. Post-COVID-19 Disorders of Gut-Brain Interaction: A New Challenge for Gastroenterologists. *United European Gastroenterol J*. 2025 Jun;13(5):672-673. doi: 10.1002/ueg.2.70008. Epub 2025 Mar 5. PMID: 40045537; PMCID: PMC12188372.
91. Shiri T, Evans M, Talarico CA, Morgan AR, Mussad M, Buck PO, et al. Vaccinating Adolescents and Children Significantly Reduces COVID-19 Morbidity and Mortality across All Ages: A Population-Based Modeling Study Using the UK as an Example. *Vaccines (Basel)*. 2021 Oct 15;9(10):1180. doi: 10.3390/vaccines9101180. PMID: 34696288; PMCID: PMC8537561.
92. Stafie CS, Solomon SM, Sufaru IG, Manaila M, Stafie II, Melinte G, et al. Pathogenic Connections in Post-COVID Conditions: What Do We Know in the Large Unknown? A Narrative Review. *Viruses*. 2022 Jul 30;14(8):1686. doi: 10.3390/v14081686. PMID: 36016309; PMCID: PMC9413998.
93. Staggs H, Furst A, Mills-Finnerty C. Characterizing predictors and chronicity of brain fog in long COVID. *Psychiatry Res*. 2025 Dec;354:116813. doi: 10.1016/j.psychres.2025.116813. Epub 2025 Oct 30. PMID: 41237491.
94. Starkey SY, Kashetsky N, Lam JM, Dutz J, Mukovozov IM. Chilblain-Like Lesions (CLL) Coinciding With the SARS-CoV-2 Pandemic in Children: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2023 May-Jun;27(3):277-284. doi: 10.1177/12034754231158074. Epub 2023 Feb 21. PMID: 37340564; PMCID: PMC10291113.
95. Stefanou MI, Palaodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Pappadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Feb 17;13:20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890. PMID: 35198136; PMCID: PMC8859684.
96. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors*. 2021 Mar;47(2):232-241. doi: 10.1002/biof.1726. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33847020; PMCID: PMC8250989.
97. Titus T, Rahman A. SARS-CoV-2 and the kidney. *Aust J Gen Pract*. 2021 Jul;50(7):441-444. doi: 10.31128/AJGP-12-20-5764. PMID: 34189546.
98. Valenzuela G, Alarcón-Andrade G, Schulze-Schiapacasse C, Rodríguez R, García-Salum T, Pardo-Roa C, et al. Short-term complications and post-acute sequelae in hospitalized paediatric patients with COVID-19 and obesity: A multicenter cohort study. *Pediatr Obes*. 2023 Feb;18(2):e12980. doi: 10.1111/ijpo.12980. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36222077; PMCID: PMC9874399.

99. Var SR, Maeser N, Blake J, Zahs E, Deep N, Vasilakos Z, et al. Pulmonary and Immune Dysfunction in Pediatric Long COVID: A Case Study Evaluating the Utility of ChatGPT-4 for Analyzing Scientific Articles. *J Clin Med*. 2025 Aug 25;14(17):6011. doi: 10.3390/jcm14176011. PMID: 40943770; PMCID: PMC12428973.
100. Williams Z, Hull JH. Respiratory complications following COVID-19 in athletic populations: A narrative review. *Scand J Med Sci Sports*. 2024 Jan;34(1):e14275. doi: 10.1111/sms.14275. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36539388; PMCID: PMC9880648.
101. Wilson JC, Liu KY, Mittelman E, Bareke P, Shleifer E, Howard R. Brain fog with long covid and chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMJ Ment Health*. 2025 Dec 17;28(1):e301969. doi: 10.1136/bmjment-2025-301969. PMID: 41407484; PMCID: PMC12716526.
102. Wongwathanavikrom NB, Tovichien P, Udomittipong K, Palamit A, Tiamduangtawan P, Mahoran K, et al. Incidence and risk factors for long COVID in children with COVID-19 pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2024 May;59(5):1330-1338. doi: 10.1002/ppul.26910. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38353350.
103. Xu H, Pan Y, Tu Y, Yu H. Case Report: Alopecia areata in an adolescent after COVID-19 infection. *Front Pediatr*. 2026 Mar 26;14:1723836. doi: 10.3389/fped.2026.1723836. PMID: 41971730; PMCID: PMC13062226.
104. Yang WL, Wang Q, Wang Y, Sun S, Shen Y, Yu LM. Long-term gastrointestinal symptoms and sleep quality sequelae in adolescents after COVID-19: a retrospective study. *Front Public Health*. 2024 May 21;12:1323820. doi: 10.3389/fpubh.2024.1323820. PMID: 38835614; PMCID: PMC11148350.
105. Yet M, Teo HS, Kwa H, Yeo J, Wang SSY. Long COVID: a review of mechanisms and treatment modalities. *Inflammopharmacology*. 2026 Feb;34(2):1111-1121. doi: 10.1007/s10787-025-02071-8. Epub 2025 Dec 22. PMID: 41428252.
106. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.
107. Zaborska M, Chruszcz M, Sadowski J, Klaudel T, Pelczarski M, Sztangreciak-Lehun A, Buldak RJ. The most common skin symptoms in young adults and adults related to SARS-CoV-2 virus infection. *Arch Dermatol Res*. 2024 May 31;316(6):292. doi: 10.1007/s00403-024-02991-5. PMID: 38819524; PMCID: PMC11142985.
108. Zeng Y, Song J, Zhang Y, Guo X, Xu X, Fan L, et al. Life changes and symptoms of depression and anxiety among Chinese children and adolescents before, during, and after the COVID-19 pandemic lockdown: a combination of cross-sectional, longitudinal, and clustering studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2025 Mar;34(3):1025-1038. doi: 10.1007/s00787-024-02533-4. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39060517.
109. Zhang B, Thacker D, Zhou T, Zhang D, Lei Y, Chen J, et al. Cardiovascular post-acute sequelae of SARS-CoV-2 in children and adolescents: cohort study using electronic health records. *Nat Commun*. 2025 Apr 11;16(1):3445. doi: 10.1038/s41467-025-56284-0. PMID: 40216777; PMCID: PMC11992182.

Отримано/Received 15.03.2026

Рецензовано/Revised 29.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 18.05.2026 ■

**Information about authors**

Oksana Lysunets, MD, Associate Professor, Department of propedeutics of pediatric diseases with patient care, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: olysunets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9225-9893>

Natalia Didyk, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty № 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4296-4591>

Natalia Tokarieva, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: natmix2008@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8632-7316>

**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.

**Authors' contribution.** O.V. Lysunets — data curation, writing, reviewing and editing, project management, administration; N.V. Didyk, N.M. Tokarieva — conceptualization, research methodology, writing the initial draft.

O.V. Lysunets<sup>1</sup>, N.V. Didyk<sup>1</sup>, N.M. Tokarieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### Post-COVID-19 syndrome in children and adolescents: clinical manifestations and rehabilitation strategies (literature review)

**Abstract. Background.** Coronavirus disease (COVID-19) has caused significant long-term multisystem consequences, especially in children and adolescents. Post-COVID-19 syndrome (PCS/long COVID) substantially impairs quality of life and increases the burden on healthcare systems. Objective: to systematize current literature data on clinical manifestations, risk factors, and structure of PCS in children and adolescents, as well as to identify the most effective areas of rehabilitation measures. **Materials and methods.** A narrative literature review was performed in PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Wiley Online Library, and the Vernadsky National Library of Ukraine for December 2020 — April 2026. A total of 564 publications were identified; 109 met the inclusion criteria and were analyzed. **Results.** PCS develops in 10–30 % of children and adolescents after SARS-CoV-2 infection and is characterized by high polysyndromicity and multisystem involvement. The most

frequent manifestations include pathological fatigue, dyspnea, headache, cognitive impairment (“brain fog”), sleep disorders, anxiety/depressive disorders, reduced exercise tolerance, myalgia/arthralgia, and skin lesions. Key risk factors are female sex, adolescent age, obesity, bronchial asthma, severe acute course, hospitalization, and multisystem inflammatory syndrome. **Conclusions.** PCS in children is a complex multisystem condition requiring early risk stratification, long-term monitoring, and comprehensive rehabilitation. The most effective interventions are cognitive and olfactory training, cognitive-behavioral therapy, nutritional correction (especially vitamin D supplementation), and vaccination, which reduces the risk of PCS by approximately 75 %. Timely rehabilitation prevents chronicity and improves quality of life.

**Keywords:** post-COVID-19 syndrome; long COVID; children; adolescents; multisystem sequelae; rehabilitation