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

Здоров'я® дитини

ZASLAVSKY Publishing house
mif-ua.com

Том 21, № 5, 2026



Том 21, № 5, 2026
ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSIMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

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

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет

Здоров'я® дитини

Child's Health
Здоров'я дитини

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

Том 21, № 5, 2026

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
Scopus,
НБУ ім. В.І. Вернадського, «Українiка 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

ZASLAVSKY® Publishing house

Open Journal System

Здоров'я дитини®

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 21, № 5, 2026

ISSN 2224-0551 (print)
ISSN 2307-1168 (online)
DOI: 10.22141/2224-0551 УДК 616-053.2

ZASLAVSKY® Publishing house

Співзасновники:
Дніпровський державний медичний університет,
Донецький національний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного медичного університету від 25.08.2026 р., протокол № 1

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

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 4,99
Зам. 2026-ch-155. Тираж 12 000 пр.

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

Видавець Заславський О.Ю.
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)
Кривопустов С.П. (Київ, Україна)
Крючко Т.О. (Полтава, Україна)
Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Омельченко Л.І. (Київ, Україна)
Хайтович М.В. (Київ, Україна)
Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

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

Відповідальний секретар

Нікуліна А.О. (Дніпро, Україна)

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2026
© Донецький національний медичний університет, 2026
© Заславський О.Ю., 2026

Здоров'я® дитини

Child's Health
Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 21, № 5, 2026

ISSN 2224-0551 (print)
ISSN 2307-1168 (online)
DOI: 10.22141/2224-0551 UDC 616-053.2

ZASLAVSKY® Publishing house

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 25.08.2026, Protocol № 1

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

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 4.99.
Order 2026-ch-155. 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

Nadia Abdulhussein Salih, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Пізні ендокринні ускладнення в пацієнтів, які перенесли гострий лімфобластний лейкоз у дитинстві та отримували лікування лише хіміотерапією: поперечне дослідження 7

Ola Hasouneh, Haytham Mohammad Al-Oran

Вплив освітніх втручань із самоконтролю астми на результати лікування та самоефективність у дітей: наративний огляд 13

Дзісяк В.О., Антипкін Ю.Г., Уманець Т.Р., Гаращенко Т.А., Бондаренко Ю.М., Забара Д.В., Аношко Я.І.

Рівні сироваткового секреторного білка клубових клітин 16 у дітей із бронхіальною астмою: проспективне обсерваційне дослідження 21

Мазулов О.В., Остренюк Р.С.

Сироваткові рівні IL-6 та нейтрофільної еластази у дітей з бронхоектатичною хворобою 27

Огляд літератури

Боброва В.І.

Римські критерії V.
Педіатричні розлади взаємодії між кишечником і головним мозком: езофагеальні розлади 37

Ювілеї

Професор Олександр Євгенійович Абатуров: видатний науковець та фундатор сучасної педіатричної школи 46

Contents

Original Researches

Nadia Abdulhussein Salih, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Late endocrine complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy-only protocol: a cross-sectional study 7

Ola Hasouneh, Haytham Mohammad Al-Oran

The impact of management education interventions on asthma outcomes and self-efficacy in children: a narrative review..... 13

V.O. Dzisiak, Y.H. Antypkin, T.R. Umanets, T.A. Harashenko, Y.M. Bondarenko, D.V. Zabara, Y.I. Anoshko

Serum club cell secretory protein 16 levels in children with asthma: a prospective observational study 21

O.V. Mazulov, R.S. Ostreniuk

Serum IL-6 and neutrophil elastase in paediatric bronchiectasis..... 27

Review of Literature

V.I. Bobrova

Rome V criteria.
Pediatric disorders of gut-brain interaction: esophageal disorders 37

Jubilees

Professor Oleksandr Yevheniiovych Abaturov: outstanding scientist and founder of modern pediatric schoo 46

“Аксімед” завжди попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

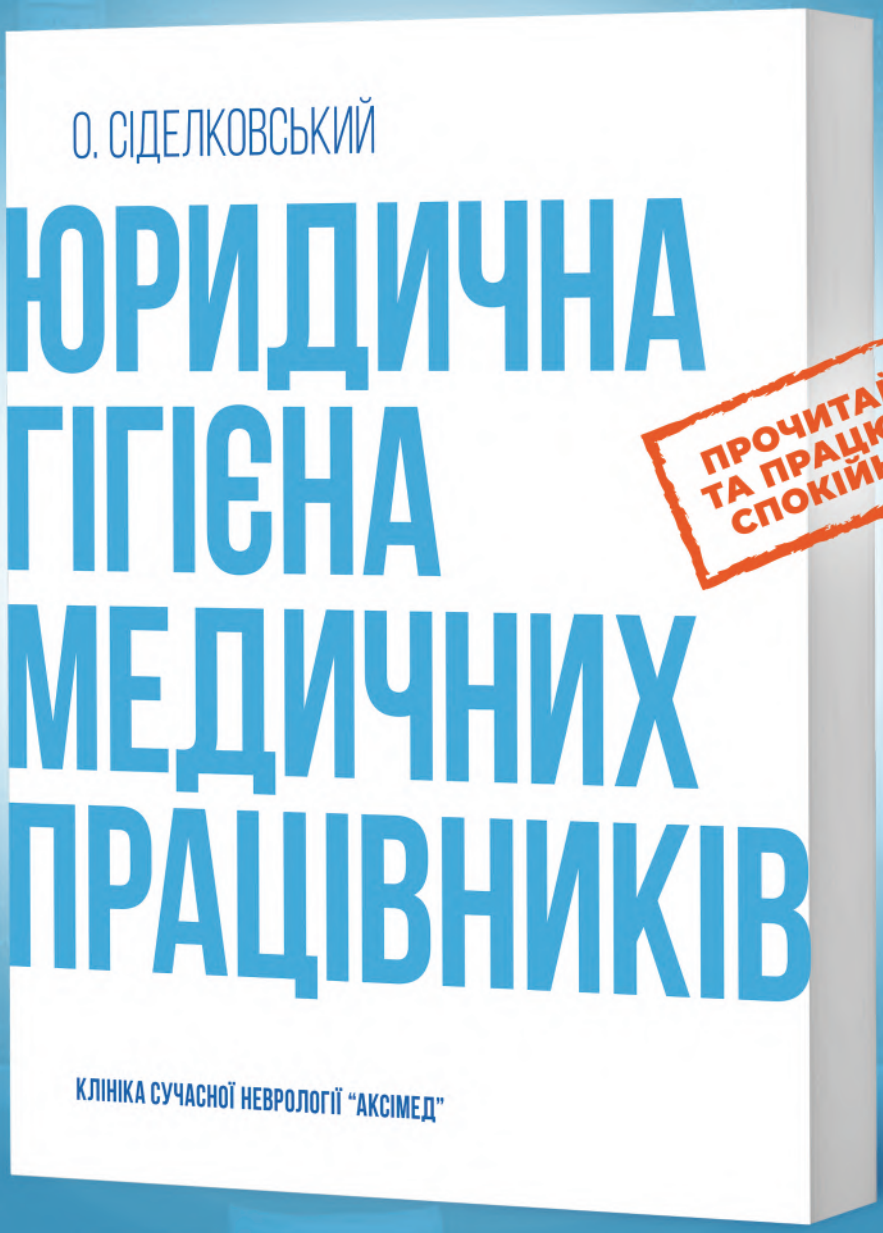








AKSIMED.UA • 044 390 00 55



Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA (044) 390-0055

Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.5.2026.1965

Nadia Abdulhussein Salih, Alaa Jumaah Manji Nasrawi
College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

Late endocrine complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy-only protocol: a cross-sectional study

Abstract. ***Background.*** *Modern treatment protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) have greatly improved survival; however, a growing number of survivors experience late endocrine complications as a consequence of treatment. The purpose was to evaluate the spectrum and frequency of late endocrine complications in childhood ALL survivors managed with a chemotherapy-only regimen.* ***Materials and methods.*** *A non-randomized, analytic cross-sectional study was conducted on 50 patients diagnosed with ALL between March 2011 and February 2020 at the Pediatric Hemato-Oncology Center, Children's Central Teaching Hospital, in Baghdad, Iraq. All participants had achieved complete remission for at least 2 years. Clinical and laboratory investigations were performed to identify late endocrine complications.* ***Results.*** *Overweight and obesity were identified in 16 patients (32 %) and were significantly associated with age younger than 5 years at diagnosis (p = 0.044). Short stature was observed in 3 patients (6 %). Prediabetes was detected in 6 patients (12 %) and showed a significant association with overweight and obesity (p = 0.009). Subclinical hypothyroidism and delayed puberty were each detected in one patient (2 %). No significant associations were found between short stature, prediabetes, thyroid dysfunction, or delayed puberty with respect to age or sex.* ***Conclusions.*** *Overweight and obesity were the most frequent endocrine late complications among childhood ALL survivors and were associated with younger age at diagnosis. Prediabetes was more common in overweight and obese patients, highlighting the importance of long-term metabolic surveillance in this population.*

Keywords: *acute lymphoblastic leukemia; late endocrine complications; obesity; prediabetes; childhood cancer survivors*

Introduction

Advances in therapy and risk stratification of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) have markedly improved survival rates, with current data showing overall 5-year survival of approximately 90 % [1]. Consequently, greater attention has been directed toward long-term treatment-related morbidity and mortality [2]. Survivors are at increased risk of developing significant chronic physical or psychosocial complications. Among these, endocrine complications such as obesity, growth impairment, and hormonal dysfunction are particularly impactful. Given the complex, multisystem nature of these late effects, the large and growing population of childhood cancer survivors requires intricate, long-term medical and psychological follow-up to maintain their health and quality of life [3]. The present study aimed to evaluate selected late endocrine complications in survivors of childhood ALL who had achieved complete remission for at least two years.

Materials and methods

Study design and setting

A cross-sectional analytic study was conducted on 50 patients diagnosed with ALL between March 2011 and February 2020 at the Pediatric Hemato-Oncology Center of Children's Central Teaching Hospital in Baghdad, Iraq. All patients were treated according to the pediatric United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia protocol, and none received radiotherapy. Recruitment followed a con-

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Pediatric Department, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: alaaj.nasrawi@uokufa.edu.iq; phone: +9647813088044
Full list of authors information is available at the end of the article.

secutive sampling approach, with patients enrolled as they attended scheduled follow-up visits throughout the study period. Where data were unavailable due to loss to follow-up, the affected patients were excluded from the relevant specific analyses; these cases are documented where applicable.

Participants

Patients who had achieved complete remission for at least 2 years were included in the study. Patients in remission for less than 2 years, those who had undergone hematopoietic stem cell transplantation, or those with chronic medical illnesses were excluded. Patients were categorized by age at diagnosis into two groups: < 5 and ≥ 5 years.

Data collection and clinical assessment

Baseline demographic and treatment data were obtained retrospectively from medical records, while clinical and laboratory endocrine evaluations were performed prospectively during the study visit. The overall framework for endocrine surveillance was guided by the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines, with adaptations made to reflect the diagnostic resources available at our center.

Pubertal status was assessed at the time of the study using Tanner staging [4, 5]. Delayed puberty was defined as failure of pubertal development by age 13 in females and 14 in males [6]. Precocious puberty was defined as the development of secondary sexual characteristics before age 8 years in females [7] and before age 9 years in males [8].

Height and weight were measured and plotted using the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) growth charts [9]. Short stature was defined as height below −2 SD for age and sex or growing below expected genetic potential [10]. Body mass index (BMI) was calculated and categorized using CDC BMI-for-age percentiles [9].

Laboratory and radiological evaluation

Hormonal evaluation included measurement of serum thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) using the electrochemiluminescence method. Primary hypothyroidism was defined as low fT4 levels with elevated TSH values above the age-specific range in the presence of clinical symptoms [11]. Subclinical hypothyroidism was determined as elevated TSH above the age-specific range with normal fT4 and absence of clinical symptoms [12]. Glycemic status was assessed using HbA1c measured by boronate affinity chromatography. Prediabetes was defined as HbA1c levels between 5.7 and 6.4 % [13]. Patients with short stature underwent tissue transglutaminase IgA and IgG testing to exclude celiac disease [14]. Bone age assessment was performed using the Tanner-Whitehouse method [15]. Growth hormone deficiency was evaluated using a clonidine stimulation test, with standard diagnostic cutoffs [16].

Ethical considerations

Ethical approval was obtained from the Iraqi Board for Medical Specializations, and informed consent was obtained from the parents of all participants.

Statistical analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences version 29. Continuous variables were expressed as median (minimum-maximum) and categorical variables as number (percentage). The clinical parameters and laboratory indicators of the patients were evaluated using chi-square and Fisher's exact tests, as appropriate. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Of the 50 ALL survivors, 22 (44 %) were male, and 28 (56 %) were female. At the time of evaluation, 26 patients (52 %) were pubertal, and 24 (48 %) were prepubertal. The median age of the patients at diagnosis was 5 years (range: 1.5–12), at completion of chemotherapy, it was 7.7 years (range: 3.3–14), and at the time of the study, it was 11.8 years (range: 6.5–18). The median follow-up duration was 3.3 years (range: 2–11). Demographic data of patients are given in Table 1.

Table 2 summarizes the endocrine complications identified in this cohort. Overweight and obesity were the most common findings present in 16 patients (32 %; 95% confidence interval (CI): 19.5–46.7 %), compared to a prevalence of 14 % recorded at the time of ALL diagnosis. Predia-

Table 1. Patient characteristics

Variable	n (%)
Sex	
Male	22 (44)
Female	28 (56)
Pubertal status	
Pubertal	26 (52)
Prepubertal	24 (48)
Leukemia type	
B-cell	46 (92)
T-cell	4 (8)
Median age, years (range)	
At the time of diagnosis	5 (1.5–12)
At the time of chemotherapy completion	7.7 (3.3–14)
At the time of study	11.8 (6.5–18)
Median follow-up time, years (range)	3.3 (2–11)

Table 2. Selected endocrine complications in survivors of childhood ALL

Endocrine complications	n (%)
Overweight and obesity	16 (32)
Prediabetes	6 (12)
Short stature	3 (6)
Subclinical hypothyroidism	1 (2)
Delayed puberty	1 (2)

betes was found in 6 patients (12 %; 95% CI: 4.5–24.3 %), short stature in 3 (6 %; 95% CI: 1.3–16.6 %), subclinical hypothyroidism in 1 (2 %; 95% CI: 0.1–10.7 %), and delayed puberty in 1 (2 %; 95% CI: 0.1–10.7 %). No patient met criteria for precocious puberty.

Children diagnosed before the age of 5 years had a notably higher rate of overweight and obesity at follow-up compared to those diagnosed at 5 years or older (45.8 vs. 19.2 %; p = 0.044; odds ratio (OR) = 3.52, 95% CI: 1.00–12.42). No other endocrine complication showed a significant association with age at diagnosis (Table 3).

No significant associations were observed with pubertal status, as shown in Table 4.

Among the six patients with prediabetes, one patient was obese, four were overweight, and one had a normal BMI. Prediabetes was detected in 31.2 % of overweight and obese survivors, compared to only 2.9 % of those with normal BMI — a statistically significant difference (p = 0.009; OR = 15.00, 95% CI: 1.57–143.5). No significant associations were observed between BMI and other endocrine complications, including short stature, subclinical hypothyroidism, or delayed puberty (Table 5).

Discussion

In our cohort, overweight and obesity emerged as the most prevalent endocrine complications, affecting 32 % of survivors at the time of evaluation — more than double the 14 % prevalence recorded at the time of ALL diagnosis. Similarly, three years following diagnosis, the prevalence of obesity increased from 1.7 to 15.3 %, according to Ventham and colleagues [17]. Additionally, Razzouk et al. found that 33.7 % of young individuals with ALL who previously had chemotherapy alone were obese [18].

According to earlier research, chemotherapy may alter the body's constitution. Vaisman et al. showed as early as 1993 that some chemotherapeutic drugs, including 6-mercaptopurine and methotrexate, may change protein synthesis and metabolic fuel usage, resulting in alterations in body composition [19]. Oeffinger et al., on the other hand, found that among ALL survivors, neither during nor after treat-

Table 3. Association of selected endocrine complications with age and sex at diagnosis, n (%)

Endocrine complications	Total (n = 50)	Age at diagnosis		p-value
		< 5 years (n = 24)	≥ 5 years (n = 26)	
Overweight and obesity	16 (32)	11 (45.8)	5 (19.2)	0.044
Prediabetes	6 (12)	2 (8.3)	4 (15.4)	0.443
Short stature	3 (6)	2 (8.3)	1 (3.8)	0.504
Thyroid function abnormality	1 (2)	1 (4.2)	0	0.293
Delayed puberty	1 (2)	0	1 (3.8)	0.331
		Sex		
		Male (n = 22)	Female (n = 28)	
Overweight and obesity	16 (32)	4 (18.2)	12 (42.9)	0.063
Prediabetes	6 (12)	4 (18.2)	2 (7.1)	0.233
Short stature	3 (6)	1 (4.5)	2 (7.1)	0.7
Subclinical hypothyroidism	1 (2)	1 (4.5)	0	0.254
Delayed puberty	1 (2)	0	1 (3.6)	0.37

Table 4. Association between selected endocrine complications and pubertal status, n (%)

Endocrine complications	Total (n = 50)	Pubertal (n = 26)	Prepubertal (n = 24)	p-value
Overweight and obesity	16 (32)	10 (38.5)	6 (25)	0.307
Prediabetes	6 (12)	4 (15.4)	2 (8.3)	0.443
Short stature	3 (6)	1 (3.8)	2 (8.3)	0.504
Subclinical hypothyroidism	1 (2)	0	1 (4.2)	0.293

Table 5. Association between selected endocrine complications and BMI, n (%)

Endocrine complications	Total (n = 50)	Overweight and obesity (n = 16)	Normal BMI (n = 34)	p-value
Prediabetes	6 (12)	5 (31.2)	1 (2.9)	0.009
Short stature	3 (6)	0	3 (8.8)	0.542
Subclinical hypothyroidism	1 (2)	0	1 (2.9)	1
Delayed puberty	1 (2)	0	1 (2.9)	1

ment, any single chemotherapeutic drug, either by itself or in combination, was substantially linked to overweight and obesity [20].

Despite these conflicting findings, the persistence of obesity in ALL survivors who received no radiation suggests that chemotherapy itself may be an independent contributor. Several mechanisms have been proposed. Chemotherapy agents can impair growth hormone secretion, creating a hormonal milieu that favors fat accumulation and metabolic dysfunction. Corticosteroids, routinely used in ALL treatment, are known to disrupt energy balance and stimulate appetite [21], and exposure during early childhood may trigger epigenetic modifications with lasting effects on body composition [22]. The precise mechanisms by which childhood cancer treatment drives these metabolic changes remain an active area of investigation.

We observed a significant association between younger age at diagnosis and the later development of overweight and obesity ($p = 0.044$), with children under 5 years particularly affected. This is in line with observations by Oeffinger et al. [20] and Dalton et al. [23] who similarly found that children diagnosed at younger ages were at greater risk of becoming overweight or obese over time. One proposed explanation is the occurrence of early adiposity rebound and rapid fat accumulation following treatment, a pattern commonly observed in young children with ALL and considered a major risk factor for later obesity [24].

No significant association was observed between overweight/obesity and sex or pubertal status, which is consistent with findings reported by Bayram et al. [25].

Six patients (12 %) in our cohort were found to have prediabetes, and this was significantly more common among those who were overweight or obese ($p = 0.009$). This association is well supported in the literature; obesity and metabolic syndrome are well-established risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in childhood cancer survivors [26, 27]. Similarly, Lowas et al. reported a strong correlation between elevated BMI and insulin resistance in a study of childhood ALL patients who had been off treatment for 9 months or longer, as well as among long-term survivors [28].

Systemic treatment, such as chemotherapy, may contribute to the development of metabolic syndrome in several ways, including direct damage to endocrine organs, disturbances in non-hormonal systems, such as magnesium metabolism, and endothelial and adipose tissue dysfunction [29]. In addition, increased corticosteroid exposure has been associated with higher BMI, as demonstrated in Chow's study [30].

Short stature was another endocrine late effect observed among childhood ALL survivors in the present study. Only three patients (6 %) were identified as having short stature. These patients were evaluated with basic biochemical investigations, celiac serology, and bone age assessment to exclude other causes of short stature. The first patient was diagnosed with constitutional delay of growth, with a height SDS of −2.3, while the second patient had familial short stature with a height SDS of −2.5; both had normal growth hormone levels. The third patient, whose height SDS was −3, was lost to follow-up before completion of the endocrine evaluation.

No significant association was found between short stature and age at diagnosis, sex, pubertal status, or BMI. Similar findings were reported by Bayram et al. [25]. The low prevalence of growth impairment in this cohort may be explained by the reduction or elimination of cranial radiotherapy in contemporary treatment protocols for childhood ALL, which has led to more favorable outcomes in central endocrinopathies [31, 32]. Although chemotherapy, particularly corticosteroids, may cause transient growth suppression during treatment, this is often followed by catch-up growth after completion of therapy [33].

In the current study, subclinical hypothyroidism was detected in only one patient (2 %) with no significant association with age, pubertal status, or BMI. Lando et al. [34] similarly reported no significant thyroid dysfunction following ALL therapy. Mohn et al. [35] described more subtle forms of compensated hypothyroidism. Data from the Childhood Cancer Survivor Study Group indicated that cranial radiotherapy alone was insufficient to induce clinically significant hypothyroidism, whether central or primary in origin; however, craniospinal irradiation used in ALL was strongly associated with increased thyroid exposure and subsequent hypothyroidism [36]. Notably, none of the patients in our study received radiotherapy.

Delayed puberty was identified in one patient (2 %), an 18-year-old female who had been diagnosed with T-cell ALL at 4.5 years of age and treated for 3.5 years. She was later diagnosed with ovarian failure at the age of 16 years, confirmed by low serum estradiol levels and elevated gonadotropins, and is currently receiving hormone replacement therapy. This finding is likely related to the use of cyclophosphamide in her treatment regimen. Chemotherapy administered alone or in combination with irradiation can adversely affect ovarian function, and several agents, including cyclophosphamide, have been implicated in chemotherapy-induced ovarian failure [37–39].

It is also worth noting that the endocrine and metabolic sequelae of cancer treatment extend beyond oncology; similar hormonal and metabolic disruptions have been described in reproductive endocrinology literature examining chronic illness states [40].

Strengths and limitations

This study has several strengths. It evaluates endocrine outcomes in childhood ALL survivors treated with chemotherapy-only protocols without radiotherapy, enabling a clearer assessment of treatment-related metabolic and hormonal effects. In addition, all patients underwent structured clinical and laboratory endocrine evaluations, which supports the reliability of the findings. The study also provides data from our region, where information on long-term endocrine outcomes in ALL survivors remains limited.

Several limitations should be acknowledged. The sample size was relatively modest, and no formal power calculation was performed prior to the study, which may have limited our ability to detect smaller associations and constrains the generalizability of the results. Selection bias is also possible: patients who could not attend follow-up — often because they lived at considerable distance from the hematology center — were not included, and those lost to follow-up may

differ in clinically meaningful ways from those who were evaluated. The analysis was also restricted to unadjusted comparisons; multivariable regression was not performed given the sample size, and no correction for multiple testing was applied. Future multicenter studies with larger cohorts would allow more robust analyses. Notwithstanding these limitations, the findings are clinically meaningful and reinforce the need for structured, long-term endocrine follow-up in this patient population.

Conclusions

Overweight and obesity were the most frequent endocrine complications among childhood ALL survivors in this cohort and were significantly associated with younger age at diagnosis. Prediabetes was also identified and showed a significant association with increased BMI. These findings highlight the predominance of metabolic disturbances in survivors treated with chemotherapy-only protocols.

Recommendations

Childhood ALL survivors should undergo regular metabolic and endocrine follow-up, with particular attention to weight control and early detection of glucose abnormalities, thereby reducing the risk of adverse long-term outcomes.

References

1. Ritchey AK, Friehling ED, Meade JC, Tubergen DG, Bleyer A. The Leukemia. In: Kliegman RM, St. Geme JW III, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. 3097-3101.

2. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. Expert Rev Hematol. 2011;4:185-197.

3. Radinsky M, Fish JD. Evaluation, investigations, and management of late effects of childhood cancer. In: Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P, eds. Lanzkowsky Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. 714-727.

4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44:291.

5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.

6. Wolfgram PM. Delayed or Absent Puberty. In: Kliegman RM, St. Geme JW III, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. 3394.

7. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty in the female and its disorders. In: Sperling MA, ed. Sperling Pediatric Endocrinology. 5th ed. Elsevier; 2021. 566.

8. Garibaldi LR, Chemaitilly W. Disorders of pubertal development. In: Kliegman RM, St. Geme JW III, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 2899.

9. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/.

10. Jorge AAL, Grimberg A, Dattani MT, Baron J. Disorders of childhood growth. In: Sperling MA, ed. Sperling Pediatric Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 316.

11. Wassner AJ, Smith JR. Hypothyroidism. In: Kliegman RM, St. Geme JW III, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. 3402.

12. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2414-2420.

13. Dinaldson MDC, Gregory JW, Van Vliet G, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus. In: Practical Endocrinology and Diabetes in Children. 4th ed. John Wiley and Sons Ltd; 2019. 2.

14. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology guideline update: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2023;118(1):59-76.

15. Tanner JM, Healy MJR, Cameron N, Marshal WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). London: Academic Press; 2001.

16. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, Vogel M, Koerner A, Thiery J, et al. Clinical evidence-based cut-off limits for GH stimulation tests in children with backup of results with reference to mass spectrometry. Eur J Endocrinol. 2014;171:389-397.

17. Ventham J, Reilly JJ, Dinaldson MDC, Gibson BES. Pattern and timing of weight gain in Scottish children treated for acute lymphoblastic leukemia. Proceedings of the Nutrition Society. 1998;57:334.

18. Razzouk BI, Rose RS, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer MP, Zacher M, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:1183-1187.

19. Vaisman N, Stallings VA, Chan H, Weitzman SS, Clarke R, Pencharz PB. Effect of chemotherapy on the energy and protein metabolism of children near the end of treatment for acute lymphoblastic leukemia. Am J Clin Nutr. 1993;57(5):679-684.

20. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2003;21:1359-1365.

21. Mohn A, Di Marzio A, Capanna R, Fioritoni G, Chiarelli F. Persistence of impaired pancreatic beta-cell function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2004;363:127-128.

22. Touyz LM, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Mallitt K-A, et al. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(4):e26344.

23. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, Gelber RD, Asselin BL, Barr RD, et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. J Clin Oncol. 2003;21:2953-2960.

24. Reilly JJ, Kelly A, Ness P, Dorosty AR, Wallace WH, Gibson BE, et al.; ALSPAC Study Team. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2775-2778.

25. Bayram C, Yarali N, Fettah A, Demirel F, Tavil B, Kara A, et al. Evaluation of endocrine late complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: a report of a single-center experience and review of the literature. Turk J Haematol. 2017;34(1):40-45.

26. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(4):825-836.

27. Wong ND. Metabolic syndrome: cardiovascular risk assessment and management. Am J Cardiovasc Drugs. 2007;7(4):259-272.

28. Lowas S, Malempati S, Marks D. Body mass index predicts insulin resistance in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(1):58-63.

29. Kavey REW, Allada V, Daniels ST, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. Circulation. 2006;114:2710-2738.

30. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2007;110:2313-2320.

31. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013;381:1943-1955.

32. Veerman AJ, Kamps WA, Bökkerink JP, Bruin MC, Korbijn CM, Korthof ET, et al.; Dutch Childhood Oncology Group. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997–2004). Lancet Oncol. 2009;10: 957-966.

33. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23:1065-1082.

34. Lando A, Holm K, Nysom K, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Petersen JH, et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55:21-25.

35. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, Impicciatore P, Marsico S, Angrilli F. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. J Endocrinol Invest. 1997;20:215-219.

36. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:427-432.

37. Rossi BV, Missmer S, Correia KF, Wadleigh M, Ginsburg E. Ovarian reserve in women treated for acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia with chemotherapy, but not stem cell transplantation. ISRN Oncol. 2012;2012:9561.

38. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, Felici MD, Klinger FG, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. Hum Reprod Update. 2019;25:673-693.

39. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin and cyclophosphamide induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. Mol Hum Reprod. 2019;25:433-444.

40. Hussein S, Sallih Z, Sadiq A, Nasrawi A. Incidence of vaginal birth after cesarean section in Al-Zahraa Maternity and Pediatrics Teaching Hospital. Reproductive Endocrinology. 2024;75:32-36. doi: 10.18370/2309-4117.2024.75.32-36.

Received 10.03.2026
Revised 24.04.2026
Accepted 05.06.2026

Information about authors
Nadia Abdulhussein Salih, Pediatric Department, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Pediatric Department, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: alaaj.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.

Nadia Abdulhussein Salih, Alaa Jumaah Manji Nasrawi
College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

Пізні ендокринні ускладнення в пацієнтів, які перенесли гострий лімфобластний лейкоз у дитинстві та отримували лікування лише хіміотерапією: поперечне дослідження

Резюме. Актуальність. Сучасні протоколи лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) у дітей значно поліпшили виживаність. Водночас дедалі більша кількість пацієнтів стикається з пізніми ендокринними ускладненнями як наслідком проведеного лікування. **Мета:** оцінити спектр і частоту пізніх ендокринних ускладнень в осіб, які перенесли ГЛЛ у дитинстві та отримували лікування лише хіміотерапією. **Матеріали та методи.** Проведено нерандомізоване аналітичне поперечне дослідження за участю 50 пацієнтів із діагнозом ГЛЛ, встановленим у період з березня 2011 року до лютого 2020 року, які проходили лікування в Педіатричному центрі гематології та онкології Центральної дитячої навчальної лікарні м. Багдад (Ірак). Усі учасники досягли повної ремісії протягом щонайменше 2 років. Для виявлення пізніх ендокринних ускладнень проведено клінічні та лабораторні обстеження. **Результати.** Надлишкову масу тіла й ожиріння виявлено у 16 пацієнтів (32 %), що було статистично значуще пов'язано з віком молодше 5 років на момент встановлення діагнозу (p = 0,044). Низькорослість спостерігалася у 3 осіб (6 %). Прediабет діагностовано у 6 випадках (12 %), при цьому виявлено його статистично значущий зв'язок із надлишковою масою тіла й ожирінням. По одному пацієнту (2 %) мали субклінічний гіпотиреоз і затримку статевого дозрівання. Не встановлено статистично значущих зв'язків між низькорослістю, прediабетом, порушеннями функції щитоподібної залози або затримкою статевого дозрівання залежно від віку чи статі. **Висновки.** Надлишкова маса тіла й ожиріння були найчастішими пізніми ендокринними ускладненнями в пацієнтів, які перенесли ГЛЛ у дитинстві, що асоціювалося з молодшим віком на момент встановлення діагнозу. Прediабет частіше виявляли в осіб із надлишковою масою тіла й ожирінням, що підкреслює важливість тривалого метаболічного спостереження в цій популяції.

Ключові слова: гострий лімфобластний лейкоз; пізні ендокринні ускладнення; ожиріння; прediабет; пацієнти, які перенесли онкологічне захворювання в дитячому віці

Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.5.2026.1967

Ola Hasouneh[1], Haytham Mohammad Al-Oran[2]
[1]Royal Medical Services, Al-Hussein Hospital, Amman, Jordan
[2]Faculty of Nursing, Mutah University, Al-Karak, Jordan

The impact of management education interventions on asthma outcomes and self-efficacy in children: a narrative review

Abstract. ***Background.*** *Chronic diseases among children, such as asthma, are increasing globally. Asthma is one of the most common chronic illnesses and represents a major global health issue that results in significant morbidity. The purpose of this review is to discuss the effectiveness of education programs on knowledge, medication adherence, asthma management skills, and self-efficacy among children and their parents with asthma.* ***Materials and methods.*** *Database searches were completed in CINAHL, Springer, Science Direct, PubMed, MEDLINE, Google Scholar, and EBSCOhost. Papers published between 2015 and 2025 were included using keywords such as asthma, child, self-management, self-efficacy, and adherence interventions. A total of 165 records were identified. After removing duplicates and irrelevant studies, 12 papers were included in the final review.* ***Results.*** *The included studies demonstrated significant improvements in asthma knowledge, medication adherence, asthma management skills, and self-efficacy among children and caregivers.* ***Conclusions.*** *Asthma education interventions positively impact outcomes for children with asthma; they still need to build up a unified, evidence-based approach including structured education, accessible action plans, and continuous reinforcement for optimizing asthma control in children.*

Keywords: *asthma; adherence interventions; child; self-management; self-efficacy*

Introduction

Asthma is a chronic lower respiratory tract disease described as airway inflammation, hyperresponsiveness, bronchoconstriction, and outflow obstruction [1]. Asthma in children is associated with more than 700,000 emergency department visits each year, which is reflected in pictures of wheezing, cough, shortness of breath, and chest tightness that get worse at night with fatigue or poor sleep, especially in school-age children [1]. Generally speaking, it is one of the most common chronic illnesses that leads to significant morbidity in relation to inappropriate management [2] and is the third leading cause of hospital admissions among children [3]. Over 6 million children under the age of 18 years in the United States are diagnosed with asthma [4]. 50 % of children had experienced asthma attacks annually and required acute intervention to stabilise their condition [4]. In the Middle Eastern children aged 13–14 years, asthma prevalence was reported to be around 7.6 %, with the lowest rate in Iran (0.7 %) and the highest in Iraq (22.3 %, specifically in Baghdad) [5].

The global burden of asthma is continuing to rise with the increase in asthma symptoms [6]. Four million children in the U.S. experience at least one asthma exacerbation yearly, resulting in over 14 million missed school days and 1.8 million emergency room visits per year, and within the same year, 189,000 patients were hospitalised due to asthma [7]. Asthma imposes a significant burden on children's health related to limitations to participating in normal activities and negatively affects their quality of life as a result of frequent and episodic asthma attacks [8, 9]. In addition, these result in a great impact on the different aspects of their lives, including physical, emotional, social, and educational [10–12]. Moreover, in cases with inadequate disease control due to poor medication compliance and lack of knowledge regarding medications and attack triggers, as well as little standardisation in treatment protocols, there will be

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Haytham Mohammad Al-Oran, PhD, MSc, BSc, Assistant Professor, Department of Child Health Nursing, Mutah University, Al-Karak, Jordan; e-mail: haitham.oran@mutah.edu.jo
Full list of authors information is available at the end of the article.

a contribution to the increasing morbidity and mortality in asthma [10].

Asthma control is the main goal according to current management guidelines, which mainly focus on decreasing the risk of exacerbations and improving the quality of life [13]. However, uncontrolled asthma is still highly prevalent despite the availability of effective treatment [14]. Studies have shown that 50 % of adults and children who are prescribed daily asthma medications do not take them as recommended and that poor inhaler technique is common, with 70–80 % of patients using their devices incorrectly [15].

Thus, promoting better asthma self-management education programmes, it is imperative to promote the development of interventions tailored to the unique needs of school-age children with asthma and thereby help them to improve their understanding of and ability to manage disease and to improve outcomes, such as number of emergency room visits, decrease in school absenteeism, and good adherence to proper use of medication [16]. Intertwining behavioural stages and a growth mindset in asthma education may help children overcome the challenges of disease exacerbation and engage with learning [16]. Self-management is defined as the ability of the patient and family to accomplish intervention steps to prevent or control their asthma [17]. A self-management education programme allows patients to identify problems and provides techniques to help make decisions, take appropriate actions, and alter these actions as they encounter changes in circumstances or disease and, as a result, can improve capability to handle symptoms and consequently have an impact on their self-efficacy and symptom levels [17]. Self-management, as the term indicates, is the active participation of the patient in the management of the disease, which involves acquiring specific basic knowledge to modify their beliefs in relation to asthma's seriousness, susceptibility to certain conditions, and perceived benefits that will be translated as the children become more knowledgeable about disease process and more confident in their skills and the abilities they would need and be competent to perform positive action in order to keep asthma under control [18, 19]. The overall aim of this paper is to review the evidence for the effectiveness of educational programmes for children and their parents with asthma in terms of knowledge, medication adherence, management skills, and self-efficacy.

Materials and methods

Literature search strategy

A literature search was completed using CINAHL, Springer, Science Direct, PubMed, MEDLINE, Google Scholar, and EBSCOhost. Articles published in English between 2015 and 2025 were included. These databases were selected due to the relevancy and availability of the articles on the key areas. Studies published before 2015 were included due to their value and impacts on the review of the field of paediatric asthma education management. The following search terms were used as keywords: "asthma", "child", "children", "self-management", "self-management education", "self-efficacy", and "adherence interventions". The advanced terms entered were a combination of Boolean operators (AND, OR) used to refine the search.

Inclusion and exclusion criteria

All the papers must fulfil the following inclusion criteria: 1) they were published in English; 2) they focused on children younger than 18 years old diagnosed with asthma; 3) they examined the impact of self-management education, self-efficacy enhancement programs, educational technologies, digital interventions, or caregiver-focused asthma education programs, at least one or both of which were set as the study's main objective; 4) they included quantitative and qualitative designs. Whereas papers that focused exclusively on adults were unrelated to asthma self-management or lacked sufficient outcome data, letters and case reports were excluded.

Process of selecting the relevant articles

All the papers retrieved from the search were reviewed for the relevancy and topic coverage by closely examining the aims of the studies. The relevant papers were fully read and analysed, and extensive notes were taken to summarize the main ideas, research purpose, methodology, tools, and main findings by the first and second authors independently.

Screening of articles

The titles and abstracts of retrieved articles were screened for relevance. Full-text articles were subsequently reviewed to determine their suitability for inclusion. The search strategy yielded a total of 417 relevant articles (21 from CINAHL, 19 from Springer, 26 from Science Direct, 27 from PubMed, 32 from MEDLINE, 181 from Google Scholar, and 111 from EBSCOHost). All papers were in English with a full methodology. However, 252 of them were removed before screening. A total of 165 papers were screened; 76 were excluded due to irrelevance and did not meet the inclusion criteria. The total papers sought for retrieval were 89, and 71 papers were not retrieved. Eighteen papers were assessed for eligibility. As a result, 12 papers were identified as relevant for the present review. Fig. 1 shows the flowchart of the selecting process of the relevant papers.

Results

Table 1 illustrated a summary of all the studies selected for this review. There were five randomized controlled trials (RCT) [19, 21, 24, 25, 28]. Three studies were of pre- and post-test experimental design [11, 26, 27]. Another three studies selected were of quasi-experimental design [10, 20, 23], and one study was of mixed design (combining qualitative and experimental design) [22]. As for the total sample size, four studies involved larger sample sizes, which were more than one hundred participants, such as the two quasi-experimental studies (n = 212 and n = 228) [20, 23], one RCT (n = 359) [19], and one pre- and post-test design (n = 116) [26]. In contrast, the sample size in other research was quite small — less than 100 participants.

Several studies were conducted to assess the effectiveness of educational intervention on enhancing only the asthma knowledge level as a dependent variable. For instance, a qualitative pilot study with an embedded quantitative approach was conducted by Silva-Lavigne et al. [22] to evaluate the impact of the serious games approach on asthma knowledge among 5 children with asthma and their parents

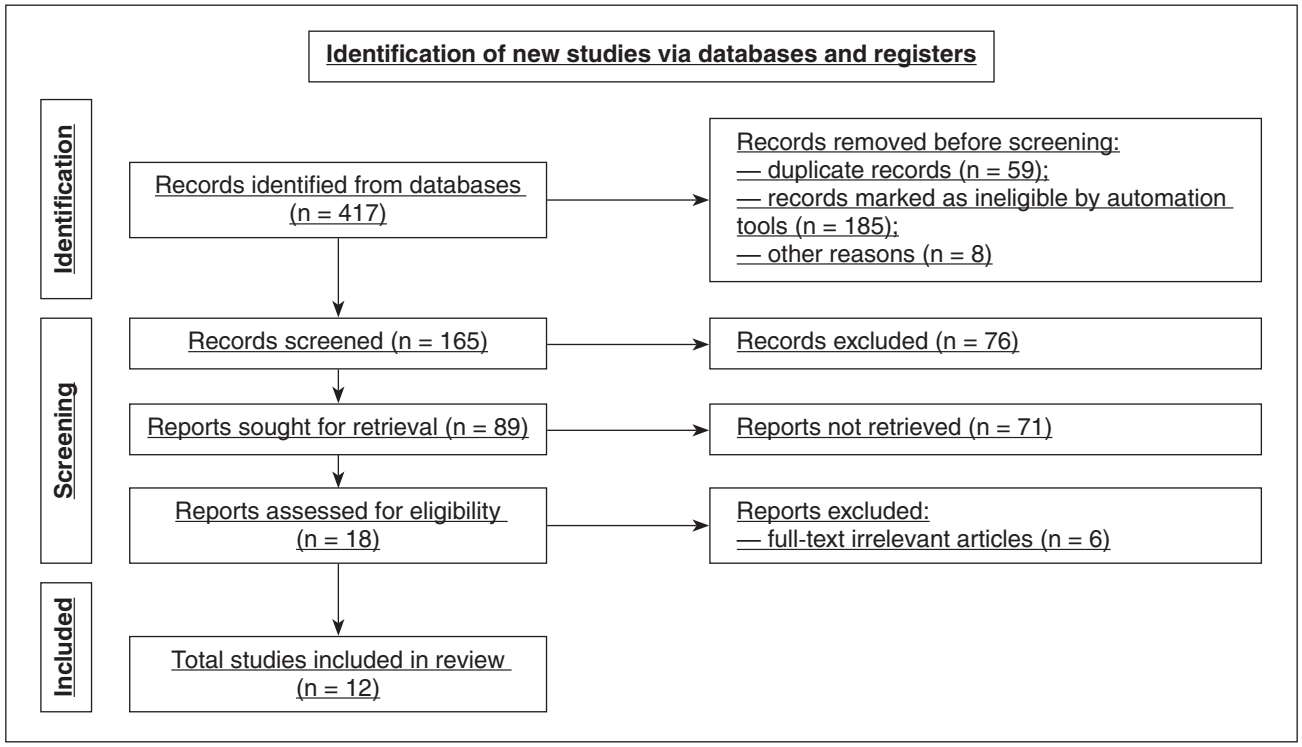


Figure 1. Flow-chart of articles included in the review

Table 1. Summary of included studies

Author(s)	Year	Country	Design	Sample	Intervention	Results
1	2	3	4	5	6	7
Silva-Lavigne et al. [22]	2022	Canada	Qualitative-experimental (pilot study)	Children and their parents (n = 5)	Serious games	↑ asthma knowledge
Alreshidi et al. [23]	2022	Saudi Arabia	Quasi-experimental (non-equivalent group, pre- and post-test)	Children: intervention (n = 130) and control groups (n = 98)	Asthma health education program	↑ asthma knowledge
Davis et al. [19]	2019	USA	RCT	Children and their caregivers (n = 359)	Video + question prompt list	↑ knowledge and medication adherence, ↓ medication problems
Wiecha et al. [24]	2015	USA	RCT	Children: intervention (n = 37) and control groups (n = 21)	Web-based methods	↑ knowledge, ↑ medication adherence
Hashim et al. [26]	2022	Egypt	Interventional (pre- and post-test)	Children (n = 116)	Health educational program	↑ knowledge, ↑ medication adherence
Sawicki [11]	2018	USA	Experimental (pre- and post-test)	Caregivers (n = 30)	Webinar-based learning	↑ asthma knowledge, ↑ asthma management skills
Sommanus et al. [20]	2022	Thailand	Quasi-experimental	Children and their caregivers: intervention (n = 72) and control groups (n = 140)	1-day educational program at the camp (about asthma awareness and management skills)	↑ asthma knowledge, ↑ management skills

End of Table 1

1	2	3	4	5	6	7
Da Rocha Mendes et al. [21]	2024	Brazil	RCT	Parents of children: intervention (n = 42) and control groups (n = 42)	Educational booklet and a brief motivational interview	↑ knowledge, ↑ self-efficacy
Chiang et al. [25]	2004	Taiwan	RCT	Parents: intervention (n = 33) and control groups (n = 35)	PRECEDE program	↑ knowledge, ↑ self-efficacy
Buckner et al. [27]	2018	USA	Experimental (pre- and post-test)	Children (n = 18)	Asthma self-management education program	↑ knowledge, ↑ self-efficacy
Kocaaslan & Akgün Kostak [10]	2019	Turkey	Quasi-experimental (pre- and post-test)	Children (n = 60)	Colorful asthma management education book	↑ self-efficacy
Taheri et al. [28]	2023	Iran	RCT	Children: intervention (n = 36) and control groups (n = 36)	Motivational interviewing program	↑ self-efficacy

in Canada. Serious games included four types of games that covered the educational objectives: 1) understand asthma symptoms and management; 2) identify asthma triggers and learn how to address them; 3) be aware of your own breathing. The authors described the 4 games used in their study as the following: 1) a game that teaches children about asthma symptoms and treatment by having them interact with nine characters and navigate through various scenarios; 2) a game where the child must choose the best preventive strategy to deal with each asthma trigger that the character encounters; 3) a game where the child gathers items to help them control asthma while interacting with several characters to learn about their symptoms, course of treatment, and context; 4) a game where the child controls a spacecraft and destroys meteorites in its route using a breath-actuated sensor as an input device. The authors found that knowledge scores increased significantly from pre- to post-test among participants in the intervention group. Besides, the authors explored three main themes from interviews with children and their parents: 1) role of serious game in asthma self-management perception and knowledge; 2) role of serious game in addressing the impact of asthma and barriers to asthma self-management; 3) role of serious game in the support system for asthma self-management. The findings of this study are similar to those of an intervention study by Alreshidi et al. [23], which revealed that knowledge level of asthma increased significantly in the experimental group as compared to the control one ($F = 26.57$, $p < 0.001$).

Many studies were conducted to assess the effectiveness on the level of knowledge and medication adherence as an outcome measure. For example, a randomized controlled trial design was conducted by Davis and colleagues [19] to evaluate the effectiveness of educational video on participants' and their caregivers' adherence to and problems with medication. The participants were divided into an intervention group and a control group. As the findings of the intervention, higher youth-reported adherence ($\beta = 1.1$; 95% CI = 0.1, 2.1; $p = 0.036$) and caregiver-reported adherence ($\beta = 1.2$; 95% CI = 0.3, 2.0; $p = 0.006$) were associated with higher caregiver education. Furthermore, after 12 months, the intervention had been correlated to reduced problems reported by caregivers ($\beta = -0.32$; 95% CI = –0.48, –0.16; $p < 0.001$).

Another intervention study was conducted by Wiecha et al. [24] to evaluate the effectiveness of an educational digital intervention in children diagnosed with asthma for improving asthma outcomes. In their study, there were 58 children who received web-based methods (sessions covered knowledge, medication adherence by providing interactive education, and monitoring of symptoms and medication use). A pre-test and 6-month follow-up design examined the effectiveness of the program. All the participants were divided into an intervention (n = 37) and a control group (n = 21). The mean scores of knowledge increased significantly in the intervention group from the baseline (33.3 %) to 6 months (75.0 %), $p = 0.03$, and medication adherence ($p < 0.01$) increased significantly in the intervention group from the baseline to the 6-month follow-up as compared to the control group. In a similar vein, findings of a pre-post study conducted by Hashim et al. [26] among 116 children with asthma indicated that the educational program was effective in enhancing knowledge scores ($p < 0.001$) and medication adherence ($p < 0.001$) after the application of the educational intervention compared with the pre-intervention stage.

Regarding assessing the effectiveness of the level of knowledge and management skills as an outcome measure, only two studies were conducted in the USA and Thailand, respectively [11, 20]. In this context, Sawicki [11] conducted an experimental study among 30 caregivers of children who have been diagnosed with asthma in the USA to assess the effect of live webinar asthma education on asthma control (management skills) at two time points following education (1 and 3 months). The authors found that there was a significant increase in the mean scores over time, F (2,

40) = 5.128, p = 0.010, partial eta squared = 0.204 (large effect size). In addition, a quasi-experimental study conducted by Sommanus and colleagues [20] among 212 children (aged between 7 and 14 years) who were recently diagnosed with asthma and their parents in Thailand assessed the impact of an educational camp program (about asthma awareness and management techniques) on asthma knowledge and management skills. The findings showed a significant overall difference in mean scores between the two groups (intervention group, p = 0.0036, and control group, p = 0.032). Scores also were significantly different at the follow-up visits: 3 months: 4.51 ± 0.93 vs. 4.09 ± 1.06 (p = 0.005); 6 months: 4.68 ± 0.80 vs. 4.29 ± 0.87 (p = 0.001); 1 year: 4.79 ± 0.93 vs. 4.48 ± 0.83 (p = 0.016).

As for self-efficacy, increasing parents' and their children's self-efficacy in managing and controlling asthma was a successful outcome of the educational intervention. It helps to become more knowledgeable about disease process and makes them more confident in their skills, which eventually enhances the children's likelihood of taking recommended preventative action, such as proper medication use and/or inhaler/spacer technique, following asthma educational interventions. In the study of da Rocha Mendes et al. [21], the effectiveness of an educational intervention in promoting knowledge and self-efficacy among 82 parents of children with asthma was examined. The respondents were divided into an intervention group (n = 42) and a control group (n = 40). The outcome of the study showed that the program was effective in improving knowledge (p < 0.05) and enhancing self-efficacy (p < 0.05) after the last session as compared with the control group.

Another study was conducted to evaluate the effectiveness of a self-management educational program based on the PRECEDE-PROCEED model versus regular outpatient asthma education. Sixty-eight parents of children with asthma aged 3 to 14 years were recruited from the outpatient department of pediatric hospital in Taiwan. The results indicated that the effects of self-management asthma education for parents with an asthmatic child had significant impacts on their knowledge (p < 0.001) and self-efficacy (p < 0.01) [25]. Other intervention studies also noted a significant difference in the average scores of knowledge and self-efficacy, as concluded by Buckner et al. [27], who conducted a pre- and post-test design among 18 children with asthma in the USA. The results revealed that the intervention group reported a significant increase (p = 0.001) in total knowledge score (from 18.45 to 19.69) between the pre- and post-test periods. Besides that, the educational program produced significant changes in the self-efficacy mean scores, from pre-intervention 3.70 (SD = 0.83) to post-intervention 3.90 (SD = 0.73). The findings by Kocaaslan and Akgün Kostak [10] support the influence of educational programs on the level of self-efficacy among children who were diagnosed with asthma. In this study [10], the mean scores increased after the education sessions (80.93 ± 11.75) as compared to pre-education levels (78.61 ± 13.42); a statistically significant difference was found between the pre- and post-education mean scores (t = –2.450, p = 0.014). Taheri et al. [28] results are corroborated, as there was a significant change in the mean scores of self-efficacy in study participants at 2 weeks (p = 0.006) and 3 months after the intervention (p = 0.04) compared to the control group.

Discussion

The most prevalent chronic illness among children is asthma. 40 to 55 % of children with asthma have uncontrolled course despite the availability of management protocols. Further, asthma is a primary cause of paediatric hospitalization, requiring the design of educational programs for its treatment and control. This paper provides an overview of the evidence concerning the impact of self-management education programs in enhancing knowledge, medication adherence, management skills, and self-efficacy among parents and their children with asthma.

Asthma crises were more likely to occur in children whose parents or caregivers did not receive the educational intervention. According to a clinical experiment, using an educational intervention improves parents' and children's knowledge and self-efficacy to manage and control juvenile asthma, which lowers the risk of crisis. Designing effective asthma education for children is a challenge for health care professionals, educators, and parents [10, 28]. Insufficient knowledge of asthma and non-adherence to medications in paediatric population are associated with high rates of morbidity and mortality [10, 28]. In order to develop and promote better asthma self-management, it is imperative for researchers to understand school-age perspectives of managing asthma, including what they do to self-manage, the rationales for their choices, and how self-management choices and behaviours may vary in different life contexts [28].

Paediatric asthma has different patterns according to the developmental ages of children [29]. In pre-schoolers (0–5 years old), acute wheeze is often induced by infections of the lower airways, while in school-aged children (6 years and older), it usually indicates essential asthma [30] and allergy [31]. Asthma can begin at an early age, and up to 80 % of children develop symptoms before their fifth birthday [31]. The prevalence of asthma peaks in school-aged children and adolescents, with an incidence of 8.6 and 11 %, respectively. Children with asthma experienced a range of respiratory symptoms that are commonly associated with its clinical manifestations: chest tightness, coughing, wheezing, and shortness of breath [32, 33].

Although asthma symptoms vary in frequency and severity, uncontrolled disease with recurrent acute exacerbations can ultimately result in respiratory failure and even death [34]. Persistent uncontrolled asthma and repeated exacerbations progressively worsen the clinical picture due to structural changes in the airways, including remodelling, fibrosis, excessive mucus secretion, and reduced lung elasticity [34]. This is associated with worse asthma outcomes [35]. The triggers of exacerbations are respiratory infections, creating considerable overlap between symptoms of isolated viral lower respiratory tract infections and asthma, inhaled irritants, such as tobacco smoke, exposure to environmental allergens, or changes in weather [35]. Therefore, it is important that children with asthma take all the essential actions recommended to reduce their exposure to indoor environmental triggers [26].

Asthma treatment necessitates symptom monitoring and response, trigger prevention, and timely and appropriate medication compliance [19]. While healthcare providers play an important role in helping patients manage their asthma, the burden is mostly on the individual to be engaged in the daily activities of self-care, including being able to identify and respond to disease triggers, taking medications in the manner prescribed, recognizing early signs of worsening asthma, and seeking appropriate medical care before symptoms become severe or life-threatening [8, 31]. Since the national guidelines by Expert Panel Report III in 2007 recommend daily use of anti-inflammatory medications, such as inhaled corticosteroids, for every paediatric patient with persistent asthma, unfortunately, children whose adherence to treatment is less than 50 % raise morbidity and mortality of asthma and potentially irreversible airway damage [19, 32].

Poor adherence (< 60 %) to inhaled medication should be considered in all "difficult to control" patients [14]. Furthermore, studies have shown that 50 % of adults and children who are prescribed daily asthma medications do not take them as recommended and that poor inhaler technique is common, with 70–80 % of patients using their inhalers incorrectly [14]. Additionally, a study focused on patients' perspectives of taking long-term asthma controller medication reported various barriers to adherence, including doubts about disease severity, fears of addiction, and limited knowledge. Preceding the burden of asthma morbidity and mortality that ends with worsening symptoms and negative outcomes that affect all aspects of the lives of children, it stressed the important role of children with asthma taking all the essential actions recommended to ensure adequate disease control [23, 33]. However, adverse outcomes can typically be prevented through consistent use of controller medications, avoidance of specific triggers, careful monitoring, and timely response to symptoms [4]. Controlling asthma effectively eliminates asthma symptoms and prevents the long-term complications of the disease [4].

Asthma self-management is defined as engaging in and experiencing behaviours to minimize and manage disease symptoms [29, 31]. These behaviours are individually and contextually embedded; thus, asthma self-management is understood as a dynamic process affected by both intrapersonal and interpersonal factors [31]. Consistent with social cognitive theory and concepts of triadic reciprocity, people, their specific behaviours, and environment mutually interact to influence each other. Self-efficacy plays a vital role in asthma self-management, and it's considered a basic component in the educational interventions or programs intended to achieve optimal disease outcomes [32]. As shown, self-management education increases self-efficacy levels, which is a cornerstone in guiding self-management-related decision-making [11]. Furthermore, high perceived self-efficacy enables parents and children to initiate skill acquisition and fosters the confidence needed to take action [11]. Frequently, the first step of medical management and teaching begins concurrently when a child is diagnosed with asthma, needs improvement, and has uncontrolled disease [32]. To conclude, an asthma education program and ongoing instruction might be beneficial for improving self-efficacy levels. Structured education is recommended for children with asthma from the time of diagnosis to enhance their self-efficacy. Hence, the nurses should be taken into consideration for the task of teaching children about the illness, how to take medications correctly, to manage asthma triggers, to prevent disease attacks, and other crucial information.

Strengths, limitations and directions for future research

This review paper has several strengths. A noteworthy feature is the use of the search strategy of CINAHL, Springer, ScienceDirect, PubMed, MEDLINE, Google Scholar, EBSCOhost databases and the inclusion of the articles published between 2015 and 2025. To the authors' knowledge, there is no published narrative review of its kind that evaluates the impact of self-management education on self-efficacy among children who are diagnosed with asthma. Hence, this review can be the starting point for more comprehensive experimental trials in this area. The authors noted several limitations that should be mentioned. For this review, only English-language publications were thoroughly searched. The impact of self-management education interventions on self-efficacy and asthma outcomes in children may be supported by further research that have been published in various languages. Due to the paucity of studies on this impact, conclusions were preliminary. Future research should adopt a broader review that evaluates the effectiveness of educational programs in combination with other interventions and includes quality appraisal of eligible studies. Particular attention is needed to the impact of socioeconomic status, health literacy, cultural differences, and barriers to accessing self-management outcomes. In addition, qualitative and mixed-methods designs are recommended to explore dependent variables, such as self-management education interventions, self-efficacy, and asthma outcomes.

Conclusions

This review supports the use of education as an intervention in the management of asthma, and overall, the current evidence supports that asthma education interventions positively impact outcomes related to children with asthma, especially for knowledge level, medication adherence, management skills, and self-efficacy. Nevertheless, previous studies have highlighted inconsistencies in the delivery of such programs. The effectiveness of educational initiatives targeting children with asthma relies on sustained and collaborative engagement of healthcare professionals, caregivers, and the children themselves.

Acknowledgments. The authors thanked Mutah University.

References

1. Joo H, Moon JY, An TJ, Choi H, Park SY, et al. Revised Korean cough guidelines, 2020: recommendations and summary statements. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2021;84(4):263. doi: 10.4046/trd.2021.0038.

2. Johnson LH, Chambers P, Dexheimer JW. Asthma-related emergency department use: current perspectives. Open Access Emergency Medicine. 2016;8:47-55. doi: 10.2147/oaem.s69973.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Most recent national asthma data. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2019.

4. Khdour M, Abu Ghayyadeh M, Al-Hamed DA, Alzeerelhouseini H, Awadallah H. Assessment of quality of life in asthmatic children and adolescents: A cross sectional study in West Bank, Palestine. PLoS One. 2022;17(6):e0270680. doi: 10.1371/journal.pone.0270680.

5. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. European Respiratory Journal. 2020;56(6). doi: 10.1183/13993003.02094-2020.

6. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. Seminars in Immunopathology 2020;42(1):5-15. doi: 10.1007/s00281-020-00785-1.

7. Mammen JR, Turgeon K, Philibert A, Schoonmaker JD, Java J, et al. A mixed-methods analysis of younger adults' perceptions of asthma, self-management, and preventive care: "This isn't helping me none". Clinical & Experimental Allergy. 2021;51(1):63-77. doi: 10.1111/cea.13751.

8. Kouzegaran S, Samimi P, Ahanchian H, Khoshkhui M, Behmanesh F. Quality of life in children with asthma versus healthy children. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2018;6(8):1413. doi: 10.3889/oamjms.2018.287.

9. Abdel-Hameed AH, Bahgat S, Abu Zeid A. Assessment of Quality of life of Asthmatic Children Attending the Outpatient Clinic in Zagazig University Hospital. Zagazig University Medical Journal. 2021;27(6):1047-59. doi: 10.21608/zumj.2019.15945.1425.

10. Kocaaslan EN, Akgün Kostak M. Effect of disease management education on the quality of life and self-efficacy levels of children with asthma. Journal for Specialists in Pediatric Nursing. 2019;24(2):e12241. doi: 10.1111/jspn.12241.

11. Sawicki J. The Impact of Live Webinar Asthma Education for Caregivers of Asthmatic Children 0–4 Years of Age (Doctoral dissertation). Georgetown University; 2018.

12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; 2018. Available from: https://ginasthma.org.2018.

13. Ghaleb Dailah H. Investigating the outcomes of an asthma educational program and useful influence in public policy. Frontiers in Public Health. 2021;9:736203. doi: 10.3389/fpubh.2021.736203.

14. Jochmann A, Artusio L, Jamalzadeh A, Nagakumar P, Delgado-Eckert E, et al. Electronic monitoring of adherence to inhaled corticosteroids: an essential tool in identifying severe asthma in children. European Respiratory Journal. 2017;50(6). doi: 10.1183/13993003.00910-2017.

15. Dweck CS, Yeager DS. Mindsets: A view from two eras. Perspectives on Psychological Science. 2019;14(3):481-96. doi: 10.1177/1745691618804166.

16. Polmateer JN. Asthma education for the school-age child. Michigan State University; 1998.

17. Liptzin DR, Szefler SJ. Evolution of asthma self-management programs in adolescents: from the crisis plan to Facebook. The Journal of Pediatrics. 2016;179:19-23. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.062.

18. Sonney J, Ward T, Thompson HJ, Kientz JA, Segrin C. Improving Asthma Care Together (IMPACT) mobile health intervention for school-age children with asthma and their parents: a pilot randomised controlled trial study protocol. BMJ Open. 2022;12(2):e059791. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059791.

19. Davis SA, Carpenter D, Lee C, Garcia N, Reuland DS, et al. Effect of an asthma question prompt list and video intervention on adolescents' medication adherence 12 months later. Annals of Pharmacotherapy. 2019;53(7):683-9. doi: 10.1177/1060028019831259.

20. Sommanus S, Sitcharungsi R, Lawpoolsri S. Effects of an asthma education camp program on quality of life and asthma control among Thai children with asthma: a quasi-experimental study. Healthcare. 2022;10(8):1561. doi: 10.3390/healthcare10081561.

21. Da Rocha Mendes ER, Ferreira Lima K, Araújo Gomes AL, Silva Joventino Melo E, de Almeida PC, et al. Educational Intervention to Promote Parent/Caregiver Self-Efficacy in the Management and Control of Childhood Asthma: A Randomized Clinical Trial. Maternal and Child Health Journal. 2024;28(12):2115-2125. doi: 10.1007/s10995-024-03987-3.

22. Silva-Lavigne N, Valderrama A, Pelaez S, Bransi M, Balli F, et al. Acceptability of serious games in pediatric asthma education and self-management: pilot study. JMIR Pediatrics and Parenting. 2022;5(2):e33389. doi: 10.2196/33389.

23. Alreshidi NM, Livesley J, Al-Kalaldeh M, Long T. The impact of a school-based, nurse-delivered asthma health education program on quality of life, knowledge, and attitudes of Saudi children with asthma. Comprehensive Child and Adolescent Nursing. 2022;45(1):43-57. doi: 10.1080/24694193.2020.1824033.

24. Wiecha JM, Adams WG, Rybin D, Rizzodepaoli M, Keller J, Clay JM. Evaluation of a web-based asthma self-management system: a randomised controlled pilot trial. BMC Pulmonary Medicine. 2015;15(1). doi: 10.1186/s12890-015-0007-1.

25. Chiang LC, Huang JL, Yeh KW, Lu CM. Effects of a self-management asthma educational program in Taiwan based on PRECEDE-PROCEED model for parents with asthmatic children. Journal of Asthma. 2004;41(2):205-215. doi: 10.1081/jas-120026078.

26. Hashim HM, Ismail AM, Abd Elraouf MS, Saber MM, Hassan HA. Knowledge and self-care management practice among asthmatic children (6–12 years): an educational intervention study. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2022;88(1):2599-2605. doi: 10.21608/ejhm.2022.240871.

27. Buckner EB, Copeland DJ, Miller KS, Op't Holt T. School-based interprofessional asthma self-management education program for middle school students: A feasibility trial. Progress in Community Health Partnerships: Research, Education, and Action. 2018;12(1):45-59. doi: 10.1353/cpr.2018.0020.

28. Taheri F, Nasiri A, Namdari S, Salmani F. Effect of motivational interviewing on treatment adherence and self-efficacy of adolescents with asthma: A randomized controlled trial. Nursing Open. 2023;10(7):4373-4383. doi: 10.1002/nop2.1679.

29. Wang X, Chien WT, Chong YY. Effectiveness of psychosocial interventions for improving asthma symptoms and parental stress in families of school-age children with asthma: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Nursing Studies. 2024;160:104905. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2024.104905.

30. Dondi A, Calamelli E, Piccinno V, Ricci G, Corsini I, et al. Acute asthma in the pediatric emergency department: infections are the main triggers of exacerbations. BioMed Research International. 2017;1-7. doi: 10.1155/2017/9687061.

31. Knox BL, Luyet FM, Esernio-Jenssen D. Medical neglect as a contributor to poorly controlled asthma in childhood. Journal of Child & Adolescent Trauma. 2020;13(3):327-334. doi: 10.1007/s40653-019-00290-0.

32. Hodkinson A, Bower P, Grigoroglou C, Zghebi SS, Pinnock H, et al. Self-management interventions to reduce healthcare use and improve quality of life among patients with asthma: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020;370. doi: 10.1136/bmj.m2521.

33. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM. Inhaled short acting bronchodilators for managing emergency

childhood asthma: an overview of reviews. Allergy. 2017;72(2):183-200. doi: 10.1111/all.13039.

34. Mammen JR, Rhee H, Norton SA, Butz AM. Perceptions and experiences underlying self-management and reporting of symptoms in teens with asthma. Journal of Asthma. 2017;54(2):143-152. doi: 10.1080/02770903.2016.1201835.

35. Low JK, Manias E. Use of technology-based tools to support adolescents and young adults with chronic disease: systematic review and meta-analysis. JMIR mHealth and uHealth. 2019;7(7):e12042. doi: 10.2196/12042.

Received 30.04.2026
Revised 11.06.2026
Accepted 27.07.2026

Information about authors

Ola Hasouneh, Head of Training and Development Office, Royal Medical Services, Al-Hussein Hospital, Amman, Jordan; e-mail: hassouneho@yahoo.com

Haytham Mohammad Al-Oran, PhD, MSc, BSc, Assistant Professor, Department of Child Health Nursing, Mutah University, Al-Karak, Jordan; e-mail: haitham.oran@mutah.edu.jo; https://orcid.org/0009-0008-8582-0361

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 present study received no external funding.

Authors' contribution. Ola Hasouneh — study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, administrative, technical, and material support; Haytham Mohammad Al-Oran — acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Use of artificial intelligence. AI-assisted tools were not used in the preparation of this manuscript.

Ola Hasouneh[1], Haytham Mohammad Al-Oran[2]
[1]Royal Medical Services, Al-Hussein Hospital, Amman, Jordan
[2]Faculty of Nursing, Mutah University, Al-Karak, Jordan

Вплив освітніх втручань із самоконтролю астми на результати лікування та самоефективність у дітей: наративний огляд

Резюме. Актуальність. Кількість хронічних захворювань серед дітей, зокрема астми, у світі зростає. Астма є одним із найпоширеніших хронічних станів дитячого віку і являє собою серйозну глобальну проблему охорони здоров'я, що супроводжується значною захворюваністю. **Мета:** оцінити ефективність освітніх програм щодо підвищення рівня знань, прихильності до медикаментозного лікування, навичок самоконтролю астми й самоефективності в дітей з астмою та їхніх батьків. **Матеріали та методи.** Пошук літератури здійснювали в базах даних CINAHL, Springer, ScienceDirect, PubMed, MEDLINE, Google Scholar та EBSCOhost. До огляду включали роботи, опубліковані у 2015–2025 роках, з використанням наступних ключових слів: asthma, child, self-management, self-efficacy та adherence interventions. Загалом було виявлено 165 записів. Після видалення дублікатів і нерелевантних досліджень до фінального аналізу увійшло 12 публікацій. **Результати.** Аналіз включених досліджень продемонстрував значне поліпшення рівня знань про астму, прихильності до медикаментозного лікування, навичок самоконтролю астми й самоефективності серед дітей та осіб, які здійснюють догляд за ними. **Висновки.** Освітні втручання щодо астми позитивно впливають на результати лікування педіатричних пацієнтів із цим захворюванням. Водночас існує потреба у впровадженні уніфікованого підходу, заснованого на доказах, що включає структуроване навчання, доступні індивідуальні плани дій при астмі та постійне закріплення набутих знань і навичок для оптимізації контролю захворювання в дітей.

Ключові слова: астма; втручання, спрямовані на підвищення прихильності до лікування; діти; самоконтроль; самоефективність

Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

UDC 616:248.-053.2:577.112 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.5.2026.1968

V.O. Dzisiak, Y.H. Antypkin, T.R. Umanets, T.A. Harashenko,
Y.M. Bondarenko, D.V. Zabara, Y.I. Anoshko
State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Serum club cell secretory protein 16 levels in children with asthma: a prospective observational study

Abstract. ***Background.*** *Sustained asthma control in children is often difficult to achieve, and biomarkers reflecting airway epithelial integrity are needed. Club cell secretory protein 16 (CC16) is a candidate marker of epithelial injury and lower airway inflammation. Objective: to determine serum CC16 in children with asthma according to disease severity and control.* ***Materials and methods.*** *This prospective study enrolled 72 children aged 6–17 years: 52 with asthma (mild, n = 13; moderate, n = 22; severe, n = 17) and 20 healthy controls. Serum CC16 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and asthma control was assessed with the Childhood Asthma Control Test. Data are presented as mean ± SEM; a multivariable model assessed the association between CC16 and asthma severity, adjusted for confounders including age and sex.* ***Results.*** *Children with asthma had markedly lower serum CC16 concentrations than controls (1.80 ± 0.16 vs 2.51 ± 0.15 ng/mL; p = 0.0001). CC16 showed an inverse correlation with asthma severity (r = –0.45; p < 0.001). In children with mild asthma, the mean CC16 level was 2.42 ± 0.56 ng/mL and was notably higher than in severe asthma, where the lowest values were recorded (1.20 ± 0.06 ng/mL; p = 0.024). In moderate asthma, the mean CC16 concentration was 1.90 ± 0.14 ng/mL and was also lower than in the control group (p = 0.006). No statistically significant differences were found according to asthma control status (p = 0.148), although a downward trend in CC16 concentration was observed with poorer disease control. Mean CC16 decreased across control categories: 2.32 ± 0.43 ng/mL in controlled, 1.56 ± 0.11 ng/mL in partially controlled, and 0.85 ± 0.02 ng/mL in uncontrolled asthma. In the multivariable model, asthma severity remained an independent predictor of serum CC16 (β = –0.73; p = 0.002).* ***Conclusions.*** *In children with asthma, serum CC16 is reduced in proportion to disease severity, with the lowest levels in severe asthma, supporting its potential as a non-invasive biomarker of disease course.*

Keywords: *bronchial asthma; children; biomarkers; club cell secretory protein 16*

Introduction

Asthma is one of the most common chronic inflammatory airway diseases in childhood. Despite major advances in diagnosis and treatment, adequate disease control is not achieved in all pediatric patients, which contributes to recurrent exacerbations, hospitalizations, and reduced quality of life [1, 2].

The search for biomarkers that reflect airway inflammation, epithelial injury, and disease severity remains clinically relevant. Club cell secretory protein 16 (CC16), also known as club cell protein, is produced by non-ciliated bronchiolar epithelial cells and has anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, and protective properties [3–5].

CC16 is increasingly viewed as an indicator of respiratory epithelial integrity, whereas epithelial barrier dysfunction is considered an important mechanism in asthma pathogenesis [2, 6–10]. Recent cohort and translational studies have linked lower CC16 levels with asthma severity, persistent symptoms, and unfavorable outcomes in patients with chronic airway disease [11–15].

At the same time, published data on circulating CC16 concentrations in children with asthma remain inconsistent, particularly regarding their relationship with disease control. This supports the need for further clinical evaluation of serum CC16 in pediatric asthma.

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Дзісяк Вікторія Олегівна, аспірантка, відділення імунозалежних ревматичних та респіраторних захворювань у дітей, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, Україна; e-mail: dzi.vic.olll@gmail.com; тел.: +38 (050) 941-88-03
For correspondence: Viktoriia Dzisiak, PhD student, Department of Immune-Mediated Rheumatic and Respiratory Diseases in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 8 Platon Maiboroda st., Kyiv, Ukraine; e-mail: dzi.vic.olll@gmail.com; phone: +38 (050) 941-88-03
Full list of authors information is available at the end of the article.

The purpose was to evaluate the association between serum CC16 levels and asthma severity and disease control in children.

Materials and methods

A prospective study was conducted in 72 children aged 6–17 years, including 52 patients with asthma of varying severity and 20 healthy children (control group). The asthma cohort was divided into three groups according to disease severity: group I — mild asthma (n = 13; 25.0 %), group II — moderate asthma (n = 22; 42.3 %), and group III — severe asthma (n = 17; 32.7 %).

Inclusion criteria were a confirmed diagnosis of asthma, age 6–17 years, and written informed consent for participation in the study signed by the child when appropriate and by parents or legal guardians. Exclusion criteria were severe chronic respiratory diseases other than asthma, autoimmune disorders, severe cardiovascular pathology, age below 6 or above 17 years, and refusal to participate in the study.

The study was performed at the clinic of the State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, in accordance with the principles of ICH-GCP, the Declaration of Helsinki, and institutional ethical requirements. The Bioethics and Deontology Commission of the institution approved the study on 15 March 2024 (Protocol No. 2).

Asthma was diagnosed according to national recommendations used in Ukraine and the Global Initiative for Asthma strategy document [1]. Asthma control was assessed using the Childhood Asthma Control Test. Serum CC16 concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using Elabscience reagents (China).

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 28 (IBM Corp., USA). The normality of distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test before hypothesis testing. Student's t-test was used for comparison of mean values in normally distributed data, Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables, and the Mann-Whitney U test for nonparametric comparisons between independent groups. For multiple comparisons between the three asthma severity groups, the Bonferroni correction was applied to reduce the risk of type I error. Spearman's rank correlation coefficient was calculated to evaluate associations between variables. A multivariable linear regression model was constructed to assess the independent association between CC16 and asthma severity after adjustment for potential confounders (age, sex, atopic phenotype, therapy type, atopic dermatitis, and family history of atopy). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. A post-hoc power analysis indicated that the study had approximately 80 % power to detect the observed difference in CC16 concentrations between the asthma and control groups (effect size $d = 0.72$) at the current sample sizes. The database was created and organized in Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA). All continuous data are expressed as mean ± standard error of the mean (SEM).

Results

The general clinical characteristics of the examined children are presented in Table 1. Among children with asthma, boys predominated (63.5 vs 36.5 % girls), and the largest proportion of patients had moderate asthma severity (42.3 %) and partially controlled disease (61.5 %). The mean age of the asthma cohort was 12.35 ± 2.93 years. An overall between-group difference in age was observed across severity groups ($p = 0.048$), with children in group III (severe asthma) being older on average. Sex distribution did not differ between severity groups ($p = 0.984$), and a trend toward a higher proportion of boys was noted in all asthma groups.

According to the Childhood Asthma Control Test, 32.7 % of children had controlled asthma, 61.5 % had partially controlled asthma, and 5.8 % had uncontrolled disease. Controlled asthma predominated in group I (84.6 %;

Table 1. Clinical characteristics of children with asthma according to disease severity

Parameter	Group I (n = 13)	Group II (n = 22)	Group III (n = 17)	Total asthma cohort (n = 52)	p-value (I vs II vs III)
Mean age, years	11.15 ± 1.15	10.60 ± 1.05	13.79 ± 0.70	12.35 ± 2.93	0.048[1]
Sex, boys	8 (61.5)	14 (63.6)	11 (64.7)	33 (63.5)	0.984[2]
Sex, girls	5 (38.5)	8 (36.4)	6 (35.3)	19 (36.5)	0.984[2]
Allergic rhinitis	13 (100)	22 (100)	17 (100)	52 (100)	N/A
Atopic dermatitis	5 (38.5)	6 (27.3)	6 (35.3)	17 (32.7)	0.987[2]
Food allergy	1 (7.7)	1 (4.5)	2 (11.8)	4 (7.7)	0.692[2]
Drug hypersensitivity reaction	2 (15.4)	4 (18.2)	0 (0.0)	6 (11.5)	0.928[2]
Controlled asthma	11 (84.6)	4 (18.2)	2 (11.8)	17 (32.7)	< 0.001[2]
Partially controlled asthma	2 (15.4)	18 (81.8)	12 (70.6)	32 (61.5)	< 0.001[2]
Uncontrolled asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (5.8)	< 0.001[2]

Notes: data are presented as mean ± SEM or n (%); [1] — for continuous variables, overall between-group comparisons were performed using one-way ANOVA for normally distributed data or the Kruskal-Wallis test for non-normally distributed data, followed by Bonferroni-adjusted post hoc pairwise comparisons where applicable; [2] — Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables; $p < 0.05$ was considered statistically significant; N/A — not applicable (all patients had allergic rhinitis).

p = 0.000012), whereas partially controlled asthma was most frequent in group II (81.8 %; p = 0.036) and group III (70.6 %; p = 0.383). Only three children with severe asthma (17.6 %) had uncontrolled disease.

All children included in the asthma cohort had allergic rhinitis. Atopic dermatitis and food allergy were reported in 32.7 and 7.7 % of children with asthma, respectively. Drug hypersensitivity reactions were observed in 11.5 % of the asthma cohort.

Serum CC16 concentrations according to asthma severity are shown in Fig. 1. Children with asthma had markedly lower CC16 concentrations than controls (1.80 ± 0.16 vs 2.51 ± 0.15 ng/mL; p = 0.0001). In group I, the mean CC16 level was 2.42 ± 0.56 ng/mL and did not differ statistically from the control group (p = 0.156), but it was considerably higher than in group III (1.20 ± 0.06 ng/mL; p = 0.024). In group II, the mean CC16 level was 1.90 ± 0.14 ng/mL and was statistically lower than in the control group (p = 0.006). The lowest CC16 levels were observed in severe asthma and differed from both the control group (p < 0.001) and group I (p = 0.024) after Bonferroni correction.

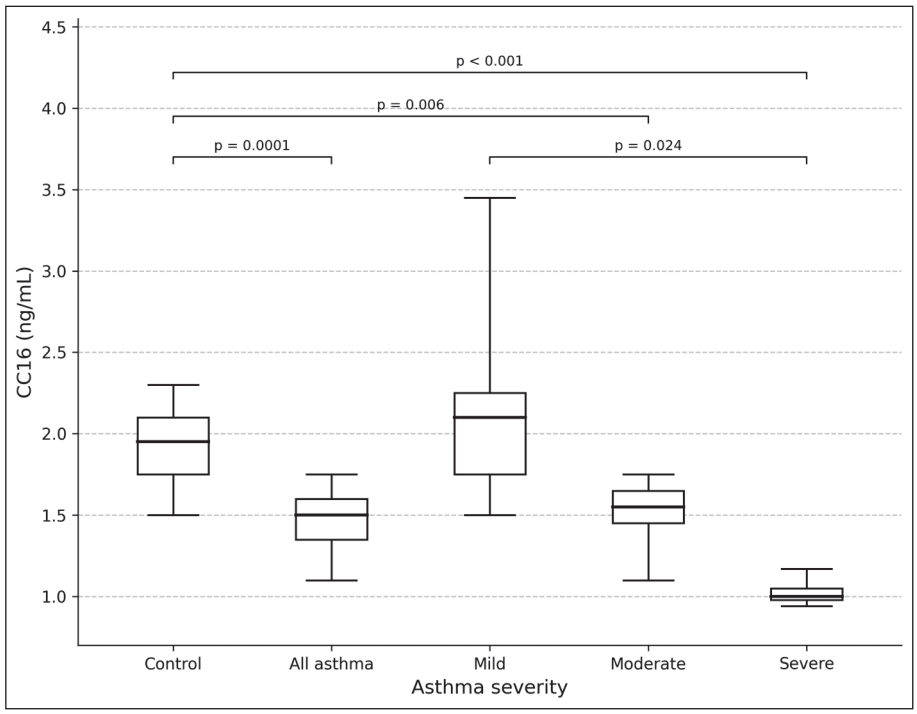


Figure 1. Serum CC16 concentrations (ng/mL) in the examined children according to asthma severity. Boxes represent the interquartile range (25–75th percentile); horizontal lines inside boxes indicate medians; whiskers extend to 1.5 × IQR. P values shown represent Bonferroni-adjusted pairwise comparisons

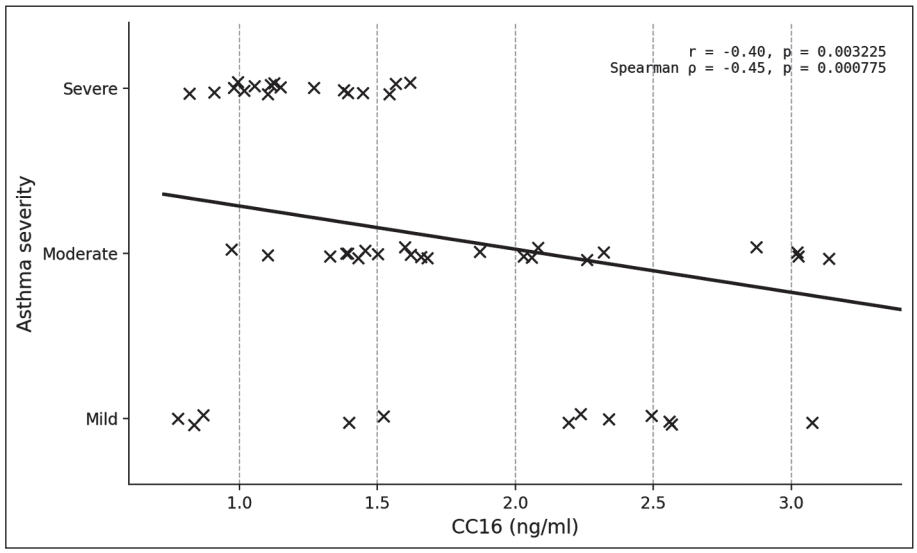


Figure 2. Relationship between serum CC16 concentration and asthma severity in the examined children. Spearman's rank correlation coefficient is reported, as asthma severity was analyzed as an ordinal variable

The inverse relationship between CC16 concentration and asthma severity was confirmed by correlation analysis (r = –0.45; p = 0.0008; Fig. 2).

To assess whether the association between CC16 and asthma severity was independent of potential confounders, a multivariable linear regression analysis was performed. The model included asthma severity, age, sex, atopic phenotype, therapy type, presence of atopic dermatitis, and family history of atopy (n = 51; one observation was excluded from the model due to missing covariate data). Asthma severity remained a significant independent predictor of serum CC16 (β = –0.727; SE = 0.216; p = 0.0016), as did atopic phenotype (β = 0.863; SE = 0.250; p = 0.0013) and female sex (β = –0.625; SE = 0.293; p = 0.039). Age, therapy type, atopic dermatitis, and family history were not significant predictors. The model explained 42.5 % of the variance in serum CC16 (R^2 = 0.425). These findings confirm that the inverse association between CC16 and asthma severity is robust and not explained by the confounders included in the model.

When CC16 concentrations were analyzed according to asthma control, only a trend toward lower values in children with poorer control was observed. In those with controlled asthma (n = 17), the mean CC16 concentration was 2.32 ± 0.43 ng/mL; in partially controlled asthma (n = 32), 1.56 ± 0.11 ng/mL;

and in uncontrolled asthma (n = 3), 0.85 ± 0.02 ng/mL. The correlation between CC16 concentration and asthma control was not statistically significant (p = 0.148). Group-specific values are presented in Table 2.

Discussion

This prospective study demonstrated lower serum CC16 concentrations in children with asthma than in healthy controls and a significant inverse association between CC16 and asthma severity. The lowest CC16 values were detected in severe asthma.

Our findings are in line with previous pediatric studies that identified lower CC16 concentrations in respiratory disease and linked CC16 deficiency to adverse asthma outcomes [11–14, 16]. Reduced circulating CC16 in asthma has also been reported in population-based cohorts, and serum CC16 shows substantial within-individual tracking from birth to adulthood, supporting its value as a stable marker of airway epithelial integrity [17]. Recent studies further link CC16 to lung development and asthma: higher serum CC16 has been associated with better lung-function growth during childhood and adolescence [18], and low CC16 partly mediated the association between preterm birth and impaired lung function and asthma in adult life [19]. In patients with asthma, low CC16 combined with *Mycoplasma pneumoniae* seropositivity was associated with lower FEV1/FVC [20], and CC16 gene polymorphisms have been linked to uncontrolled asthma [21]. In a multicohort population-based study, lower circulating CC16 levels were associated with asthma exacerbations in childhood and a higher risk of persistent respiratory symptoms later in life [11]. Experimental and translational data also indicate that reduced CC16 expression is associated with more severe asthma phenotypes [13].

At the same time, the literature remains heterogeneous. In one Egyptian study involving children with atopic asthma, CC16 concentrations increased during exacerbation and remained higher during remission than in controls [14]. Such discrepancies may reflect differences in study design, biological samples, disease phenotype, treatment, or timing of sampling relative to exacerbation. Additional methodological factors likely contributing to interstudy variability include the use of different commercial ELISA kits with variable calibration ranges and reference intervals, differences in the timing of blood sampling relative to acute exacerbations (which may transiently increase circulating CC16 due to rapid epithelial leakage), and the potential influence of inhaled corticosteroid and long-acting β2-agonist therapy on epithelial repair and CC16 secretion. These factors should be considered when interpreting and comparing CC16 data across studies.

Because CC16 is secreted by bronchiolar club cells and exerts protective anti-inflammatory effects, reduced serum concentrations may reflect chronic epithelial damage or depletion of the secretory cell pool [3, 4]. This interpretation is consistent with the epithelial barrier dysfunction concept in asthma pathogenesis [2, 6].

We did not find a statistically significant association between CC16 concentrations and asthma control. However, the observed downward trend with poorer control suggests that CC16 may still reflect an unfavorable clinical course. The absence of significance in this comparison may be related to the small number of children with uncontrolled asthma and to the fact that CC16 is more closely associated with structural epithelial injury than with short-term fluctuations in symptom control.

From a clinical perspective, the inverse association between serum CC16 and asthma severity suggests that this protein could serve as an accessible and non-invasive complement to standard clinical and functional assessments. In children in whom spirometry is difficult to perform or in whom FeNO measurement is unavailable, serum CC16 may provide additional information about the degree of epithelial injury. Longitudinal studies are needed to determine whether serial CC16 measurements can predict disease progression or response to anti-inflammatory therapy, including biologics.

Limitations

The present findings should be interpreted as an initial prospective, single-center evaluation of serum CC16 in pediatric asthma. Although the study identified a consistent inverse association between CC16 and asthma severity, the modest overall sample size and the very small uncontrolled-asthma subgroup (n = 3) limited the precision of subgroup comparisons within that category. In addition, spirometry, FeNO, and uniformly detailed data on baseline anti-asthma therapy (including inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists) were not available for all participants, which restricted a fuller assessment of the relationships among CC16, functional airway impairment, inflammatory burden, and treatment exposure. These considerations do not negate the main observed association but indicate important directions for future research. Larger, preferably multicenter, prospective studies with comprehensive clinical phenotyping, pulmonary function testing, FeNO measurement,

Table 2. Serum CC16 concentration (ng/mL) in children according to asthma control level

Group	Controlled (n = 17)	Partially controlled (n = 32)	Uncontrolled (n = 3)	p (controlled vs partially controlled)*	p (controlled vs uncontrolled)*	p (partially vs uncontrolled)*
I	2.71 ± 2.08	2.12 ± 1.44	–	1.000	–	–
II	1.96 ± 0.66	1.89 ± 1.02	–	0.580	–	–
III	1.53 ± 0.15	1.16 ± 0.27	0.85 ± 0.02	0.088	0.200	0.148

Notes: data are presented as mean ± SEM; * — Mann-Whitney U test for pairwise comparisons between asthma control subgroups within each severity group; a dash (–) indicates that the comparison was not applicable due to absence of uncontrolled asthma cases in that group; p < 0.05 was considered statistically significant.

and detailed therapy records are warranted to validate and extend these findings.

Conclusions

Children with asthma had notably lower serum CC16 concentrations than healthy controls.

Serum CC16 level showed an inverse association with asthma severity, and the lowest values were observed in severe asthma.

No statistically significant association was found between CC16 concentration and asthma control status, although a tendency toward lower levels with poorer control was observed.

CC16 may serve as a promising non-invasive biomarker for characterizing epithelial integrity and monitoring the clinical course of asthma in children.

References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2025 update. Available from: https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/.

2. Zhou X, Zhang P, Tan H, et al. Progress in diagnosis and treatment of difficult-to-treat asthma in children. Ther Adv Respir Dis. 2023;17:17534666231213637. doi: 10.1177/17534666231213637.

3. Almuntashiri S, Zhu Y, Han Y, Wang X, Somanath PR, Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. J Clin Med. 2020;9(12):4039. doi: 10.3390/jcm9124039.

4. Martinu T, Todd JL, Gelman AE, Guerra S, Palmer SM. Club Cell Secretory Protein in Lung Disease: Emerging Concepts and Potential Therapeutics. Annu Rev Med. 2023;74:427-441. doi: 10.1146/annurev-med-042921-123443.

5. Jung CG, Cao TBT, Quoc QL, Yang EM, Ban GY, Park HS. Role of club cell 16-kDa secretory protein in asthmatic airways. Clin Exp Allergy. 2023;53(6):648-658. doi: 10.1111/cea.14315.

6. Pat Y, Ogulur I. The epithelial barrier hypothesis: a 20-year journey. Allergy. 2021;76(11):3560-3562. doi: 10.1111/all.14899.

7. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(6):1499-1509. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.010.

8. Yang Y, Jia M, Ou Y, Adcock IM, Yao X. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review. Clin Respir J. 2021;15(10):1027-1045. doi: 10.1111/crj.13407.

9. Stenberg H, Wadelius E, Moitra S, et al. Club cell protein (CC16) in plasma, bronchial brushes, BAL and urine following an inhaled allergen challenge in allergic asthmatics. Biomarkers. 2018;23(1):51-60. doi: 10.1080/1354750X.2017.1375559.

10. Noureddine N, Chalubinski M, Wawrzyniak P. The role of defective epithelial barriers in allergic lung disease and asthma development. J Asthma Allergy. 2022;15:487-504. doi: 10.2147/JAA.S324080.

11. Voraphani N, Stern DA, Ledford JG, et al. Circulating CC16 and asthma: a population-based, multicohort study from early childhood through adult life. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208(7):758-769. doi: 10.1164/rccm.202301-0041OC.

12. Zhai J, Emond MJ, Spangenberg A, et al. Club cell secretory protein and lung function in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022;21(5):811-820. doi: 10.1016/j.jcf.2022.03.007.

13. Li X, Guerra S, Ledford JG, et al. Low CC16 mRNA expression levels in bronchial epithelial cells are associated with asthma severity. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(4):438-451. doi: 10.1164/rccm.202206-1230OC.

14. El-Owaidy R, Shousha G, Hamza H, et al. A study of club (Clara) cell protein (CC16) expression in a group of atopic asthmatic children. Egypt J Pediatr Allergy Immunol. 2022;20:87-96. Available from: https://www.researchgate.net/publication/364266919_A_study_of_club_Clara_cell_protein_CC16_expression_in_a_group_of_atopic_asthmatic_children.

15. Zhai J, Insel M, Addison KJ, et al. Club Cell Secretory Protein Deficiency Leads to Altered Lung Function. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(3):302-312. doi: 10.1164/rccm.201807-1345OC.

16. Egron C, Labbé A, Rochette E, Mulliez A, Bernard A, Flore A. Urinary club cell protein 16 (CC16): utility of its assay during acute bronchiolitis. Pediatr Pulmonol. 2020;55(2):490-495. doi: 10.1002/ppul.24584.

17. Zhai J, Stern DA, Sherrill DL, et al. Trajectories and early determinants of circulating CC16 from birth to age 32 years. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(2):267-270. doi: 10.1164/rccm.201712-2398LE.

18. Koefoed HJL, Sun Y, Hugtenburg I, et al. Serum levels and genetic variants of CC16: associations with asthma and lung function development. Clin Exp Allergy. 2026. doi: 10.1111/cea.70258.

19. Voraphani N, Klevebro S, Larsson F, et al. The role of CC16 in the associations of preterm birth with lung function and asthma in adult life. J Allergy Clin Immunol. 2026;157(1):89-98. doi: 10.1016/j.jaci.2025.09.004.

20. Dy ABC, Voraphani N, Spangenberg A, et al. Circulating CC16, immune response to Mycoplasma pneumoniae and lung function: a population-based, multi-cohort study. Respir Med. 2025;240:108044. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108044.

21. Gribben KC, Wyss AB, Poole JA, et al. CC16 polymorphisms in asthma, asthma subtypes, and asthma control in adults from the Agricultural Lung Health Study. Respir Res. 2022;23:305. doi: 10.1186/s12931-022-02211-6.

Received 05.04.2026
Revised 21.05.2026
Accepted 10.07.2026

Information about authors

Viktoriia Dzisiak, PhD student, Department of Immune-Mediated Rheumatic and Respiratory Diseases in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: dzi.vic.olll@gmail.com; https://orcid.org/0009-0008-5198-5483

Yuriy Antipkin, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DSc, Professor, Head of the Department of Respiratory Diseases and Respiratory Allergies in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-8018-4393

Tetiana Umanets, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Respiratory Diseases and Respiratory Allergies in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tetiana.umanets@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9058-7383

Tetiana Harashchenko, PhD, Senior Researcher, Department of Respiratory Diseases and Respiratory Allergies in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tatti.my@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6086-7795

Yuriy Bondarenko, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: urabondarenko151@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0635-3969

Dariia Zabara, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: dariia.osypchuk@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4418-7818

Yaroslava Anoshko, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: yasia-anoshko@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-1078-8244

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 received no targeted external funding.
Authors' contribution. V.O. Dzisiak — study concept, data collection, and preparation of the first manuscript draft; T.R. Umanets — revising the text and scientific supervision; T.A. Harashenko — resources and visualization; Y.M. Bondarenko — data curation; D.V. Zabara — validation; Y.I. Anoshko — formal analysis and project administration; Y.H. Antypkin — overall scientific supervision. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Дзісяк В.О., Антипкін Ю.Г., Уманець Т.Р., Гаращенко Т.А., Бондаренко Ю.М., Забара Д.В., Аношко Я.І.
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Рівні сироваткового секреторного білка клубових клітин 16 у дітей із бронхіальною астмою: проспективне обсерваційне дослідження

Резюме. Актуальність. Досягнення стійкого контролю бронхіальної астми в дітей часто лишається складним, що зумовлює пошук біомаркерів стану дихальних шляхів. Секреторний білок клубових клітин 16 (CC16) розглядають як маркер цілісності респіраторного епітелію та запалення нижніх дихальних шляхів. **Мета:** оцінити зв'язок сироваткового CC16 із тяжкістю й рівнем контролю бронхіальної астми в дітей. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження 72 дітей віком 6–17 років: 52 із бронхіальною астмою (легка форма, n = 13; середньотяжка, n = 22; тяжка, n = 17) і 20 здорових. Рівень сироваткового CC16 вимірювали за допомогою методу імуноферментного аналізу, а контроль хвороби оцінювали за Childhood Asthma Control Test. Дані надано як середнє ± SEM; для оцінки незалежного зв'язку CC16 із тяжкістю застосовано багатоваріантну регресію з поправкою на вік, стать та інші конфаундери. **Результати.** У дітей із бронхіальною астмою рівень CC16 у сироватці крові був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі (1,80 ± 0,16 нг/мл проти 2,51 ± 0,15 нг/мл; p = 0,0001). Встановлено обернений зв'язок між концентрацією CC16 і тяжкістю бронхіальної астми (r = –0,45; p < 0,001). У дітей із легким перебігом хвороби рівень CC16 становив 2,42 ± 0,56 нг/мл і був вірогідно вищим, ніж у групі тяжкої астми, у якій зареєстровано найнижчі показники (1,20 ± 0,06 нг/мл; p = 0,024). Середня концентрація CC16 у пацієнтів із середньотяжкою астмою дорівнювала 1,90 ± 0,14 нг/мл і також була нижчою, ніж у здорових дітей (p = 0,006). Вірогідних відмінностей залежно від статусу контролю астми не встановлено (p = 0,148), однак простежувалася тенденція до зниження CC16 при гіршому контролі захворювання. Середній рівень CC16 знижувався зі ступенем втрати контролю: 2,32 ± 0,43 нг/мл — при контрольованій, 1,56 ± 0,11 нг/мл — при частково контрольованій і 0,85 ± 0,02 нг/мл — при неконтрольованій астмі. За даними багатоваріантної регресії, тяжкість хвороби залишалася незалежним предиктором рівня CC16 (β = –0,73; p = 0,002). **Висновки.** У дітей із бронхіальною астмою вміст сироваткового CC16 знижується пропорційно її тяжкості, з найнижчими значеннями при тяжкій астмі, що підтверджує його перспективність як неінвазивного біомаркера перебігу хвороби.

Ключові слова: бронхіальна астма; діти; біомаркери; секреторний білок клубових клітин 16

Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

УДК 616.233-002.153-053.2-074/-078:[577.175.14+577.152.34] DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.5.2026.1969

Мазулов О.В., Остренюк Р.С.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Сироваткові рівні IL-6 та нейтрофільної еластази у дітей з бронхоектатичною хворобою

Резюме. ***Актуальність.*** *Нейтрофільне запалення дихальних шляхів є провідним патогенетичним механізмом бронхоектатичної хвороби (БЕХ). Прогностична цінність сироваткових біомаркерів запалення у педіатричній популяції залишається невизначеною, а більшість наявних доказів отримано у змішаних за етіологією когортах, а також у дорослих пацієнтів.* ***Мета*** *дослідження: оцінити сироваткові концентрації інтерлейкіну-6 (IL-6) та нейтрофільної еластази (NE/ELA2) у дітей із БЕХ різної етіології, визначити їхню діагностичну цінність та встановити характер зв'язку з ключовими точками контролю перебігу — частотою загострень, що потребували антибіотикотерапії, частотою госпіталізацій, об'ємом форсованого видиху за першу секунду та якістю життя, оціненою за допомогою опитувальника Bronchiectasis Child-specific Parent-proxy Quality of Life.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежено 150 дітей віком 2–17 років, яких розподілили на три групи: з бронхоектазами, не пов'язаними з муковісцидозом (non-CF, n = 50), з бронхоектазами, пов'язаними з муковісцидозом (CF, n = 50), та практично здорові діти (n = 50). IL-6 та NE/ELA2 визначали методом імуноферментного аналізу. Для статистичного аналізу застосовували критерії Краскела — Уолліса та Манна — Уїтні, ROC-аналіз із порівнянням площ під ROC-кривими за методом Делонга, кореляційний аналіз за Спірменом, часткову рангову кореляцію та логістичну регресію Фірта.* ***Результати.*** *Обидва біомаркери формували ступінчастий градієнт: контроль < non-CF < CF (усі попарні p < 0,001), а їхні розподіли у хворих і здорових не перекривалися (AUC = 1,000). Для клінічно змістовного розмежування етіологічних груп дискримінативна здатність була помірною: IL-6 — AUC = 0,884; NE/ELA2 — AUC = 0,865 (p = 0,653). В об'єднаній когорті виявлено 21 значущу кореляцію із 34 та 13 значущих відношень шансів із 18 (3,6–10,2).* ***Висновки.*** *Сироваткові рівні IL-6 та NE/ELA2 надійно відображають наявність та нозологічну категорію захворювання. Водночас у межах діагностично однорідних груп їхній зв'язок з індивідуальним клінічним перебігом не досягав статистичної значущості, що з урахуванням поперечного дизайну свідчить про обмежену прогностичну цінність для моніторингу і потребує підтвердження у проспективних дослідженнях. За наявних даних моніторинг перебігу доцільно ґрунтувати передусім на клінічних показниках та якості життя.*

Ключові слова: *бронхоектатична хвороба; діти; інтерлейкін-6; нейтрофільна еластаза; ROC-аналіз; якість життя*

Вступ

Бронхоектатична хвороба (БЕХ) у дітей є сукупним захворюванням, що об'єднує різноманітні стани, які характеризуються хронічним вологим кашлем, інфекцією та запаленням у дихальних шляхах, що поступово призводить до дилатації бронхів [1, 2]. Запалення в дихальних шляхах, яке типово ініціюється інфекційним процесом, згодом призводить до надлишкового нейтрофільного запалення, що з часом зумовлює структурне ремоделювання бронхіальної стінки [3]. Принциповою відмінністю педіатричних бронхоектазів від дорослих є їх потенційна оборотність за умови діагностики та адекватної терапії на ранніх стадіях, що надає особливої ваги пошуку об'єктивних маркерів активності запального процесу [4–7].

Ключовим ефектором нейтрофіл-опосередкованого пошкодження вважається нейтрофільна еластаза (NE/ELA2) — серинова протеаза, здатна деградувати

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Мазулов О.В., кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 1, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: avmazulov@gmail.com
For correspondence: O.V. Mazulov, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: avmazulov@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

компоненти позаклітинного матриксу та порушувати мукоциліарний кліренс. Нейтрофіли, що є основними промоторами запального процесу, живуть до 8 годин, але в умовах запалення тривалість їхнього життя може продовжуватися до 5 діб, що робить відповідний внесок у тривалість запального процесу [8]. Унаслідок дегрануляції у вогнищі запалення нейтрофіли продукують значну кількість прозапальних медіаторів, зокрема NE/ELA2. Окрім антибактеріального ефекту, нейтрофільна еластаза може спричиняти низку шкідливих ефектів, зокрема руйнування позаклітинного матриксу, гіперплазію келихоподібних клітин і подальше підвищене утворення слизу, зниження частоти биття війок та пряме ушкодження епітелію дихальних шляхів [9]. Зрештою, надмірний запальний процес призводить до дисфункції антипротеазної активності, що стає ключовою ланкою патогенезу багатьох хронічних бронхолегеневих захворювань, зокрема бронхоектатичної хвороби, особливо у пацієнтів з муковісцидозом [10–12].

Інтерлейкін-6 (IL-6) належить до прозапальних цитокінів, що відображають системну відповідь гострої фази. Підвищений вміст IL-6 у сироватці крові асоціювався з тяжчим перебігом бронхоектатичної хвороби та надмірною бактеріальною колонізацією у дорослих пацієнтів [13, 14]. Обидва медіатори неодноразово асоціювалися з тяжкістю бронхоектазів у дорослих; проте більшість доказів отримано для біоматеріалу дихальних шляхів, тоді як цінність їхнього сироваткового визначення у дітей залишається недостатньо вивченою.

Мета дослідження: оцінити сироваткові концентрації IL-6 та NE/ELA2 у дітей із бронхоектатичною хворобою різної етіології, визначити їхню діагностичну цінність за даними ROC-аналізу та встановити характер і стійкість зв'язку з ключовими точками контролю клінічного перебігу: частотою загострень, що потребували системної антибіотикотерапії, частотою госпіталізацій, об'ємом форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) та якістю життя за опитувальником Bronchiectasis Child-specific Parent-proxy Quality of Life (BC-QoL).

Матеріали та методи

Дизайн та учасники. Проведено одномоментне порівняльне дослідження за участю 150 дітей віком від 2 до 17 років на базі КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради. Дітей розподілено на три групи по 50 осіб: 1) з бронхоектатичною хворобою, не пов'язаною з муковісцидозом (non-CF); 2) з бронхоектатичною хворобою, пов'язаною з муковісцидозом (CF); 3) практично здорові діти (контроль). Критерії включення для груп бронхоектазів (non-CF і CF): вік 2–17 років; радіологічно підтверджений діагноз бронхоектатичної хвороби (MDCT-HRCT, BAR > 0,8) за критеріями ERS 2021 [19]; для групи CF — верифікований діагноз муковісцидозу; забір біоматеріалу у стабільному періоді захворювання; наявність письмової інформованої згоди законного представника. Критерії включення для контрольної групи: вік 2–17 років; відсутність хронічної бронхолегеневої, системної запальної чи автоімунної патології та гострого інфекційного захворювання на момент обстеження; зіставність з групами хворих за віком і статтю. Критерії виключення (для всіх груп): відмова законного представника від участі у дослідженні; активне респіраторне загострення на момент забору крові; супутні системні запальні або автоімунні захворювання чи онкопатологія, здатні незалежно впливати на сироваткові рівні IL-6 та NE/ELA2. Дослідження сплановано відповідно до настанови STROBE для обсерваційних досліджень [15]; для компонента, що стосується діагностичної цінності біомаркерів, додатково враховано настанову STARD 2015 [16].

Етичні аспекти. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 1 від 17.01.2026 р.). Від законних представників усіх дітей отримано письмову інформовану згоду.

Верифікація діагнозу бронхоектатичної хвороби. Клінічним приводом до поглибленого обстеження вважали хронічний (понад 4 тижні) вологий або продуктивний кашель, резистентний до стандартної терапії, згідно з настановою Європейського респіраторного товариства щодо ведення дітей та підлітків із бронхоектазами (ERS 2021) [19]. Діагноз бронхоектатичної хвороби встановлювали за критеріями ERS 2021 [19] з обов'язковою радіологічною верифікацією методом мультидетекторної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (MDCT-HRCT) із застосуванням педіатричного критерію бронхоартеріального співвідношення (BAR > 0,8).

Верифікація діагнозу муковісцидозу. Діагноз муковісцидозу встановлювали згідно з чинними міжнародними діагностичними критеріями — на підставі поєднання характерної клінічної картини та/або позитивного неонатального скринінгу з лабораторним підтвердженням дисфункції білка CFTR: позитивною потовою пробою (хлориди поту ≥ 60 ммоль/л за методом кількісного пілокарпінового іонофорезу) та/або наявністю двох патогенних варіантів гена CFTR за даними молекулярно-генетичного дослідження. Проміжні значення хлоридів поту (30–59 ммоль/л) розглядали як діагностично невизначені, що потребували повторного тестування та/або генетичного підтвердження, значення < 30 ммоль/л вважали нормою.

Клінічні точки контролю. Для контролю клінічного перебігу захворювання визначено такі показники: кількість загострень за попередній рік, що потребували антибіотикотерапії; кількість госпіталізацій з приводу респіраторного загострення за рік; $ОФВ_1$ (відсоток від належного) за стандартами ATS/ERS; бал якості життя за україномовною версією опитувальника BC-QoL. Для аналізу відношення шансів (ВШ) застосовано дихотомізацію: часті загострення (≥ 3 курсів антибіотикотерапії за рік), часті госпіталізації (≥ 2 за рік), зниження $ОФВ_1$ < 80 % та низька якість життя (загальний бал BC-QoL вище за медіану когорти). Спірометрія виконувалася лише у дітей, здатних до відтворюваного форсованого маневру, що зумовило неповноту цього показника у групі non-CF (26 із 50).

Лабораторне визначення біомаркерів. Визначення проведено у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (атестат акредитації, серія КДЛ № 002087). Забір венозної крові здійснювали у стабільному періоді захворювання; сироватку зберігали за температури –20 °С. Вміст IL-6 визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням набору Human IL-6 ELISA Kit (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Nordhorn, Німеччина). Фотометричний аналіз проводили за довжини хвилі 450 нм на аналізаторі Stat Fax 303 Plus. Чутливість методу становила 0,02 пг/мл, коефіцієнт варіації — < 10 %. Вміст NE/ELA2 визначали методом ІФА із застосуванням набору Human NE/ELA2 ELISA Kit (EnkiLife Biotech Co., Ухань, Китай) після розведення зразків 1 : 50; чутливість — 0,07 нг/мл, коефіцієнт варіації — < 10 %.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку виконано на наявних спостереженнях окремо для кожного показника; введення пропущених значень не застосовували з огляду на те, що відсутність спірометричних показників не є випадковою, а детермінована віком дитини. Нормальність розподілу оцінено за критерієм Шапіро — Уїлка для вихідних та логарифмованих значень; з огляду на відхилення застосовано непараметричні методи. Дані подано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (Me [Q1-Q3]) або абсолютної й відносної частоти. Міжгрупові порівняння проведено за критерієм Краскела — Уолліса з подальшими попарними порівняннями за критерієм Манна — Уїтні; якісні показники — за критерієм χ^2. Парні порівняння — за критерієм Вілкоксона. Розміри ефекту міжгрупових відмінностей оцінено за зсувом Ходжеса — Лемана з довірчим інтервалом (ДІ) на основі критерію Манна — Уїтні та рангово-бісеріальною кореляцією з бутстреповим ДІ (5000 повторів). Діагностичну цінність оцінено методом ROC-аналізу: площу під кривою (AUC) розраховано за статистикою Манна — Уїтні, ДІ — за методом Ханлі — Макніла, оптимальний поріг — за максимумом індексу Юдена, довірчі інтервали чутливості та специфічності — за методом Вілсона. Порівняння площ для залежних вибірок виконано за методом Делонга. Розраховано відношення правдоподібності результатів. Зв'язки оцінено за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (ρ). Наявність упорядкованого градієнта між квартилями оцінювали за допомогою тесту Джонкхіра — Терпстри. Біомаркери в усіх регресійних моделях аналізували за логарифмованою та стандартизованою шкалами, без дихотомізації; для контролю конфаундингу застосовано стратифікований аналіз у межах кожної діагностичної групи, часткову рангову кореляцію з поправкою на статус муковісцидозу та логістичну регресію Фірта (penalized likelihood) з поправкою на зміщення, у якій залежною змінною був дихотомізований клінічний результат, предиктором — логарифмований і стандартизований

Таблиця 1. Клініко-демографічна та функціональна характеристика обстежених дітей, Me [Q1-Q3]

Показник	non-CF (n = 50)	CF (n = 50)	Контроль (n = 50)	p
Вік, роки	11,0 [8,0–13,0]	10,5 [8,0–13,0]	10,0 [7,0–13,0]	0,864
Чоловіча стать, n/N (%)	20/50 (40)	28/50 (56)	25/50 (50)	0,270
Тип бронхоектазів (1–4)	2 [1–3]	3 [2–4]	–	0,024
Кількість уражених часток	3 [2–3]	3 [2–3]	–	0,802
$ОФВ_1$, відсоток від належного	89,3 [78,9–100,5]	63,0 [50,2–77,0]	102,2 [98,4–110,4]	< 0,001
ФЖЄЛ, відсоток від належного	88,9 [77,0–103,7]	66,2 [55,6–79,4]	104,0 [99,9–110,8]	< 0,001

Примітки: p — критерій Краскела — Уолліса (кількісні показники) або χ^2 (якісні); $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень) у групі non-CF доступні у 26 із 50 дітей.

Таблиця 2. Характеристика загострень та антибактеріальної терапії за етіологічними групами, Me [Q1-Q3] або n/N (%)

Показник	non-CF	CF	Контроль	p (3 гр.)	p (non-CF vs CF)
Загострення з АБТ/рік	1 [0–2]	5 [3–6]	0 [0–0]	< 0,001	< 0,001
Часті загострення (≥ 3/рік)	10/47 (21)	44/50 (88)	0/50 (0)	< 0,001	< 0,001
≥ 1 загострення за рік	34/47 (72)	49/50 (98)	0/50 (0)	< 0,001	< 0,001
Госпіталізації/рік	1 [0–2]	3 [2–4]	0 [0–0]	< 0,001	< 0,001
Часті госпіталізації (≥ 2/рік)	15/47 (32)	42/50 (84)	0/50 (0)	< 0,001	< 0,001
Щоденна мокрота	24/47 (51)	50/50 (100)	0/50 (0)	< 0,001	< 0,001
Висів *P. aeruginosa*	3/50 (6)	37/50 (74)	0/50 (0)	< 0,001	< 0,001
Респіраторна підтримка	2/50 (4)	14/50 (28)	0/50 (0)	< 0,001	0,003
Затримка фіз. розвитку	3/50 (6)	13/50 (26)	0/50 (0)	< 0,001	0,014

Примітки: АБТ — системна антибіотикотерапія; p (3 гр.) — критерій Краскела — Уолліса або χ^2 для трьох груп; p (non-CF vs CF) — критерій Манна — Уїтні або χ^2 для двох груп.

біомаркер (оцінка ефекту на +1 SD), а єдиною коваріатою у скоригованих моделях — статус муковісцидозу (non-CF/CF); кількість коваріат обмежено з огляду на кількість подій на змінну. ВШ наведено з 95% ДІ за методом Вульфа. Множинність порівнянь контролювали за допомогою процедури Бенджаміні — Хохберга (Benjamini-Hochberg, BH) у межах кожної родини гіпотез. Критичний рівень значущості — двобічний $\alpha = 0,05$. Апріорного розрахунку розміру вибірки не виконували, оскільки дизайн передбачав суцільне включення всіх пацієнтів, які відповідали критеріям, за період набору; для оцінки інформативності негативних результатів проведено аналіз чутливості за мінімально виявним ефектом: за обсягу групи n = 50 та двобічного $\alpha = 0,05$ потужність 80 % досягалася для виявлення рангової кореляції $\rho \approx 0,39$, а для підвибірок із доступною спірометрією (n = 26) — $\rho \approx 0,52$; відповідно, внутрішньогрупові значення $|\rho| \leq 0,14$ інтерпретуються як відсутність клінічно значущого зв'язку, а не як наслідок недостатньої потужності. Обробку виконано у IBM SPSS Statistics 27.0.

Результати

Загальна характеристика груп

Групи були зіставними за віком (p = 0,864) та статтю (p = 0,270), що підтверджує коректність формування контролю (табл. 1). Групи БЕХ не відрізнялися за поширеністю ураження (медіанна кількість уражених часток легень — 3 в обох групах; p = 0,802), однак у групі CF переважали тяжчі морфологічні типи бронхоектазів (p = 0,024) та реєструвався суттєво нижчий $ОФВ_1$ (63,0 проти 89,3 %; p < 0,001).

Частота загострень та антибіотикотерапії

Тягар загострень суттєво різнився між групами БЕХ (табл. 2). Діти з муковісцидозом отримували в п'ять разів частіше курси системної антибіотикотерапії на рік (медіана 5 проти 1; p < 0,001), а частка пацієнтів із частими загостреннями сягала 88 проти 21 % у групі non-CF. Слід відзначити, що 28 % дітей групи non-CF не мали жодного загострення за рік спостереження, що відображає клінічну гетерогенність таких пацієнтів. Колонізація *Pseudomonas aeruginosa* була практично ключною ознакою пацієнтів з муковісцидозом (74 проти 6 %; p < 0,001).

Розподіли біомаркерів

Розподіли обох біомаркерів у всіх групах відхилялися від нормального, що обґрунтовує використання квартильних характеристик (табл. 3).

Значення біомаркерів у хворих та здорових не перекриваються навіть за крайніми величинами. Максимум IL-6 у контрольній групі (8,9 пг/мл) утричі нижчий за мінімум у хворих (26,4 пг/мл); для NE/ELA2 розрив менший, але також повний: 25,4 проти 36,8 нг/мл. Між групами існує порожній інтервал значень, у який не потрапив жоден зі 148 обстежених (рис. 1). Водночас розподіли двох груп хворих істотно перекриваються: спільними для обох етіологічних категорій є інтервали IL-6 — 35,1–99,3 пг/мл та NE/ELA2 — 102,2–177,2 нг/мл, у межах яких перебувають відповідно 76 із 98 (78 %) та 57 із 98 (58 %) обстежених хворих. Саме це перекриття зумовлює етіологічну дискримінаційну роль біомаркерів.

Градієнт біомаркерів та супутніх маркерів запалення

Обидва біомаркери формували чіткий ступінчастий градієнт: контроль < non-CF < CF (табл. 4). Рівень IL-6 у групі non-CF перевищував контрольну групу в 11 разів (36,2 проти 3,3 пг/мл), а в групі CF — у 18 разів. Показники NE/ELA2 у відповідних групах виявили підвищення порівняно з контролем у 9 та 14 разів. Аналогічний градієнт зафіксовано для маркерів нейтрофільного запалення — абсолютної кількості нейтрофілів крові та відсотка нейтрофілів у бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ).

Незалежність біомаркерів один від одного

Оскільки IL-6 та NE/ELA2 відображають суміжні ланки нейтрофільного запалення, перевірено, наскільки вони є незалежними джерелами інформації (табл. 5). В об'єднаній когорті хворих маркери корелюють помірно сильно ($\rho = 0,634$; 95% ДІ 0,502–0,739; p < 0,001), проте усередині групи non-CF кореляція знижується до $\rho = 0,165$ і втрачає значущість (p = 0,260), а у групі CF

Таблиця 3. Розподіл сироваткових рівнів IL-6 та нейтрофільної еластази за групами

Маркер	Група	n	Мін.	P5	Q1	Me	Q3	P95	Макс.	IQR	M ± SD	Геометр. середнє
IL-6, пг/мл	Контроль	50	2,0	2,3	2,8	3,3	4,7	6,3	8,9	1,9	3,8 ± 1,4	3,6
	non-CF	48	26,4	27,6	30,9	36,2	40,2	63,6	99,3	9,3	39,2 ± 13,1	37,7
	CF	50	35,1	38,1	49,0	60,3	72,6	94,1	120,9	23,6	62,0 ± 18,7	59,5
NE/ELA2, нг/мл	Контроль	50	5,0	6,7	11,4	14,5	17,9	24,5	25,4	6,4	14,8 ± 5,3	13,8
	non-CF	48	36,8	65,9	120,8	135,9	155,6	172,5	177,2	34,8	133,0 ± 31,4	128,1
	CF	50	102,2	113,6	172,2	207,9	230,6	269,6	304,4	58,4	200,1 ± 48,5	193,7

Примітки: P5, P95 — 5-й та 95-й процентилі; IQR — міжквартильний розмах.

становить ρ = 0,492. Таким чином, усередині досліджуваних груп IL-6 та NE/ELA2 несуть значною мірою незалежну інформацію.

Розміри ефекту

Для всіх ключових показників розраховано розміри ефекту з довірчими інтервалами (табл. 6). Відмінності між двома групами хворих, хоч і великі, мають очікувані для біологічних показників значення: r = 0,769 для IL-6 та r = 0,729 для NE/ELA2.

Діагностична цінність за даними ROC-аналізу

Для оцінки клінічної ваги ROC-результату розглянуто три порівняння: обидві групи БЕХ проти контролю, non-CF проти контролю та CF проти non-CF (табл. 7). Обидва маркери розділяють хворих і здорових бездоганно (AUC = 1,000; чутливість і специфічність 100 %), однак етіологічна дискримінація є більш змістовною знахідкою, оскільки обидві групи хворих обстежувалися в межах єдиного протоколу, мають подібну клінічну презентацію, а їхні розподіли реаль-

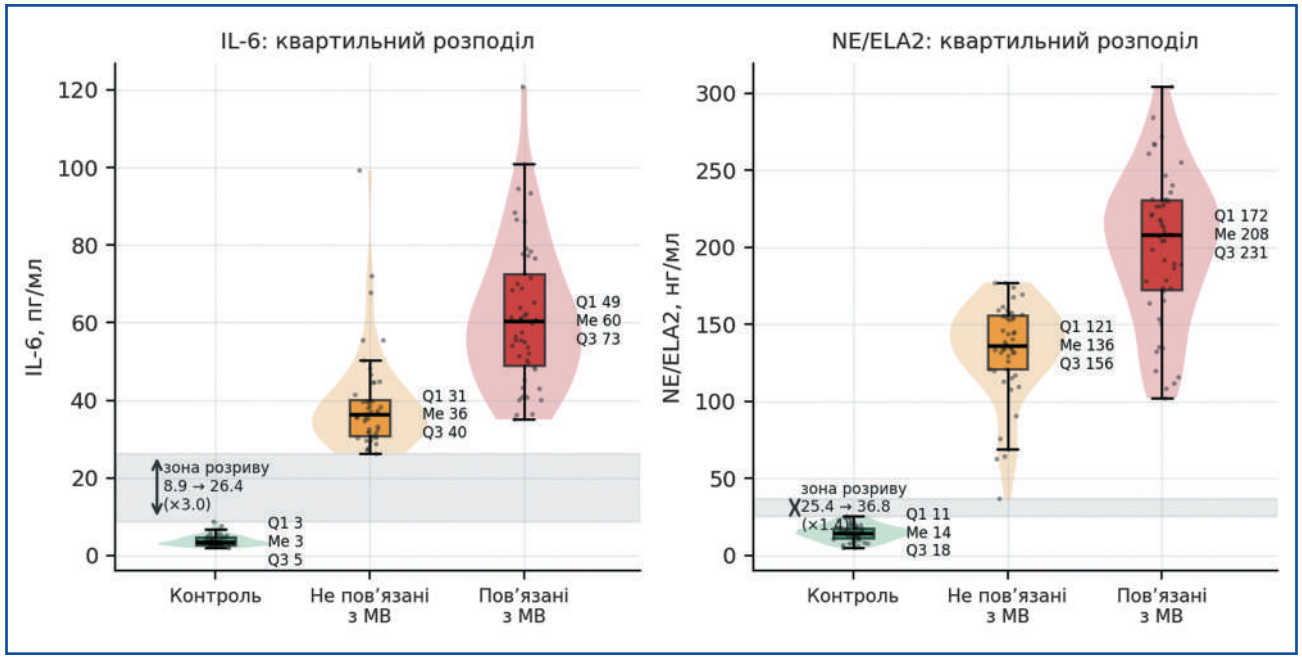


Рисунок 1. Квартильний розподіл сироваткових IL-6 та NE/ELA2; МВ — муковісцидоз

Таблиця 4. Сироваткові рівні IL-6, NE/ELA2 та супутні маркери нейтрофільного запалення, Me [Q1-Q3]

Показник	n	non-CF	CF (n = 50)	Контроль (n = 50)	p (3 гр.)	p (non-CF vs CF)
IL-6 сироватки, пг/мл	48	36,2 [30,9–40,2]	60,3 [49,0–72,6]	3,3 [2,8–4,7]	< 0,001	< 0,001
NE/ELA2 сироватки, нг/мл	48	135,9 [120,8–155,6]	207,9 [172,2–230,6]	14,5 [11,4–17,9]	< 0,001	< 0,001
Лейкоцити, × 10^9/л	37	8,5 [6,5–9,4]	11,9 [9,4–13,5]	7,8 [6,6–8,7]	< 0,001	< 0,001
Нейтрофіли крові, × 10^9/л	30	4,5 [3,7–5,6]	8,1 [6,5–9,5]	4,0 [3,4–4,5]	< 0,001	< 0,001
Нейтрофіли БАЛ, %	22	44,0 [31,2–52,2]	72,1 [62,5–79,7]	16,7 [15,2–21,4]	< 0,001	< 0,001
Гемоглобін, г/л	36	126 [110–138]	118 [105–126]	128 [122–139]	< 0,001	0,040

Примітка: p — критерій Манна — Уїтні.

Таблиця 5. Взаємозв'язок між сироватковими рівнями IL-6 та NE/ELA2 у межах етіологічних груп

Група	n	ρ Спірмена (95% ДІ)	p	Значуще
Контроль	50	0,384 (0,092–0,621)	0,006	Так
non-CF	48	0,165 (–0,144–0,458)	0,261	Ні
CF	50	0,492 (0,226–0,694)	< 0,001	Так
Об'єднана когорта хворих	98	0,634 (0,502–0,739)	< 0,001	Так

но перекриваються. Обидва маркери показали добру, але не абсолютну здатність: IL-6 — AUC = 0,884 (95% ДІ 0,817–0,952); NE/ELA2 — AUC = 0,865 (95% ДІ 0,791–0,938). Порівняння площ за методом Делонга не виявило переваги жодного з маркерів: ΔAUC = 0,020 (стандартна похибка 0,044; p = 0,653).

За даними аналізу, маркери є взаємодоповнюваними, а не взаємозамінними. IL-6 за оптимальним порогом 40,1 пг/мл працює як інструмент виключення non-CF БЕХ (чутливість 94 %, специфічність 75 %, LR^- = 0,08), а NE/ELA2 за порогом 178,0 нг/мл — як інструмент підтвердження (специфічність 100 %, чутливість 70 %).

Характеристика якості життя за даними опитувальника BC-QoL-UA

Бал опитувальника BC-QoL-UA у період загострення був суттєво вищим у групі муковісцидозу порівняно з групою non-CF: 106 проти 46 балів (p < 0,001), що узгоджується з більшим тягарем захворювання.

Зв'язок біомаркерів із клінічним перебігом

Дослідження зв'язку біомаркерів з клінічним перебігом в об'єднаній когорті хворих продемонструвало наявність значущих помірних зв'язків з усіма точками

Таблиця 6. Розміри ефекту міжгрупових відмінностей сироваткових біомаркерів із 95% довірчими інтервалами

Показник	Порівняння	Різниця медіан (95% ДІ)	r (95% ДІ)	Ефект
IL-6, пг/мл	non-CF vs контроль	32,5 (29,7–34,6)	1,000 (1,000–1,000)	Великий
	CF vs контроль	55,8 (50,9–59,3)	1,000 (1,000–1,000)	Великий
	CF vs non-CF	21,9 (16,1–27,6)	0,769 (0,625–0,893)	Великий
NE/ELA2, нг/мл	non-CF vs контроль	123,0 (116,4–131,0)	1,000 (1,000–1,000)	Великий
	CF vs контроль	192,7 (175,5–204,2)	1,000 (1,000–1,000)	Великий
	CF vs non-CF	69,1 (52,8–83,4)	0,729 (0,562–0,875)	Великий
$ОФВ_1$, % належного	non-CF vs контроль	–15,5 (–21,5…–7,7)	–0,525 (–0,778…–0,248)	Великий
	CF vs контроль	–40,9 (–47,0…–35,3)	–0,966 (–0,995…–0,922)	Великий
	CF vs non-CF	–26,3 (–35,4…–16,8)	–0,671 (–0,843…–0,468)	Великий
Загострення (АБТ)/рік	non-CF vs контроль	1,0 (1,0–2,0)	0,723 (0,596–0,851)	Великий
	CF vs контроль	5,0 (4,0–5,0)	0,980 (0,940–1,000)	Великий
	CF vs non-CF	3,0 (2,0–4,0)	0,758 (0,599–0,889)	Великий
Госпіталізації/рік	non-CF vs контроль	1,0 (0,0–1,0)	0,574 (0,426–0,723)	Великий
	CF vs контроль	3,0 (2,0–3,0)	0,960 (0,900–1,000)	Великий
	CF vs non-CF	2,0 (1,0–2,0)	0,639 (0,459–0,793)	Великий
BC-QoL, бали	CF vs non-CF	59,0 (45,0–72,0)	0,797 (0,665–0,910)	Великий

Таблиця 7. Діагностична цінність IL-6 та NE/ELA2 у розмежуванні етіологічних груп (ROC-аналіз)

Порівняння	Маркер	AUC (95% ДІ)	Поріг	Se, % (95% ДІ)	Sp, % (95% ДІ)	LR^+	LR^-	Точн., %
Усі БЕХ vs контроль	IL-6	1,000 (1,000–1,000)	26,4	100 (96–100)	100 (93–100)	∞	0,00	100
	NE/ELA2	1,000 (1,000–1,000)	36,8	100 (96–100)	100 (93–100)	∞	0,00	100
non-CF vs контроль	IL-6	1,000 (1,000–1,000)	26,4	100 (93–100)	100 (93–100)	∞	0,00	100
	NE/ELA2	1,000 (1,000–1,000)	36,8	100 (93–100)	100 (93–100)	∞	0,00	100
CF vs non-CF	IL-6	0,884 (0,817–0,952)	40,1	94 (84–98)	75 (61–85)	3,76	0,08	85
	NE/ELA2	0,865 (0,791–0,938)	178,0	70 (56–81)	100 (93–100)	∞	0,30	85

Примітки: LR^+/LR^- — відношення правдоподібності позитивного/негативного результату; довірчі інтервали чутливості та специфічності — за методом Вілсона.

контролю. Після стратифікації за етіологією потужність зв'язків зникала (рис. 3).

Зв'язок BC-QoL із біомаркерами відтворює загальну закономірність (табл. 8): помірна кореляція в об'єднаній вибірці (IL-6: ρ = 0,45; NE/ELA2: ρ = 0,42; обидва p < 0,001) та зникнення кореляції після стратифікації (усі |ρ| ≤ 0,14; p ≥ 0,34).

Додатково перевірено гіпотезу про зв'язок біомаркерів з динамікою якості життя. Ані абсолютна, ані відносна величина поліпшення бала в ремісії не корелювала з рівнем біомаркерів: для IL-6 ρ = 0,152 (p = 0,431) та ρ = 0,077 (p = 0,693); для NE/ELA2 ρ = 0,131 (p = 0,498) та ρ = 0,202 (p = 0,294). Вихідний рівень системного запалення не прогнозує того, наскільки поліпшиться якість життя дитини в ремісії.

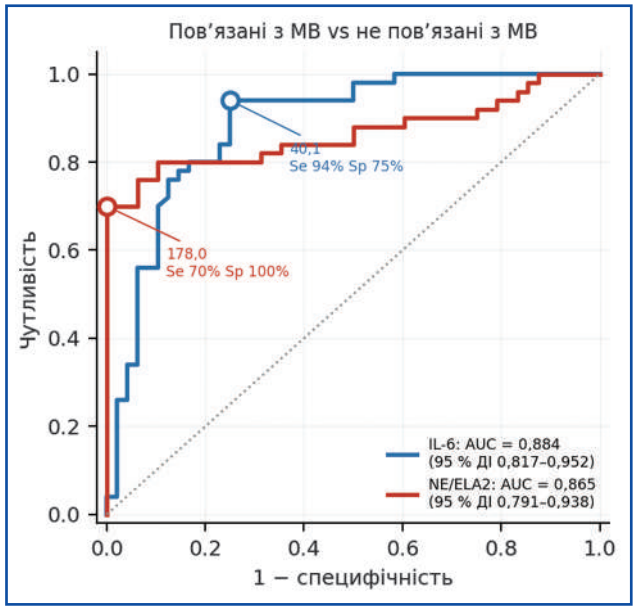


Рисунок 2. ROC-крива сироваткових IL-6 та NE/ELA2 (порожні кола — оптимальний поріг за індексом Юдена; МВ — муковісцидоз)

Відношення шансів

Нескориговані моделі показали, що підвищення IL-6 на одне стандартне відхилення асоціювалося з чотириразовим зростанням шансів частих загострень (ВШ 4,04; 95% ДІ 2,20–7,44; p < 0,001), хоча після введення статусу муковісцидозу ефект зникав повністю (табл. 9).

Обговорення

Проведене дослідження продемонструвало подвійну інформативність сироваткового вмісту IL-6 та NE/ELA2 при бронхоектатичній хворобі у дітей. На рівні загальної вибірки обидва біомаркери показали виражену здатність відрізняти стани та формувати градієнт: найнижчі показники — у групі контролю, значно вищі — у групі БЕХ, що не пов'язана з муковісцидозом, найвищі — у групі БЕХ, що пов'язана з муковісцидозом. Результат узгоджується з концепцією нейтрофільного запалення як спільного патогенетичного процесу у пацієнтів з бронхоектазами та відображає більшу інтенсивність запалення у пацієнтів з муковісцидозом, а також узгоджується з даними порівняльних дитячих когорт [17, 18].

Помірні кореляції та високі відношення шансів, отримані у змішаній вибірці, на перший погляд, свідчать про прогностичну цінність сироваткових біомаркерів для індивідуального моніторингу. Однак слід враховувати, що стратифікований аналіз, часткова кореляція з поправкою на статус муковісцидозу та логістична регресія Фірта вказують на те, що ці зв'язки значною мірою зумовлені вищими рівнями біомаркерів і тяжчим перебігом при муковісцидозі, а не незалежною асоціацією з клінічним перебігом у межах діагностично однорідних груп.

Результати ROC-аналізу вказують на бездоганну дискримінаційну здатність IL-6 та NE/ELA2 між ді-

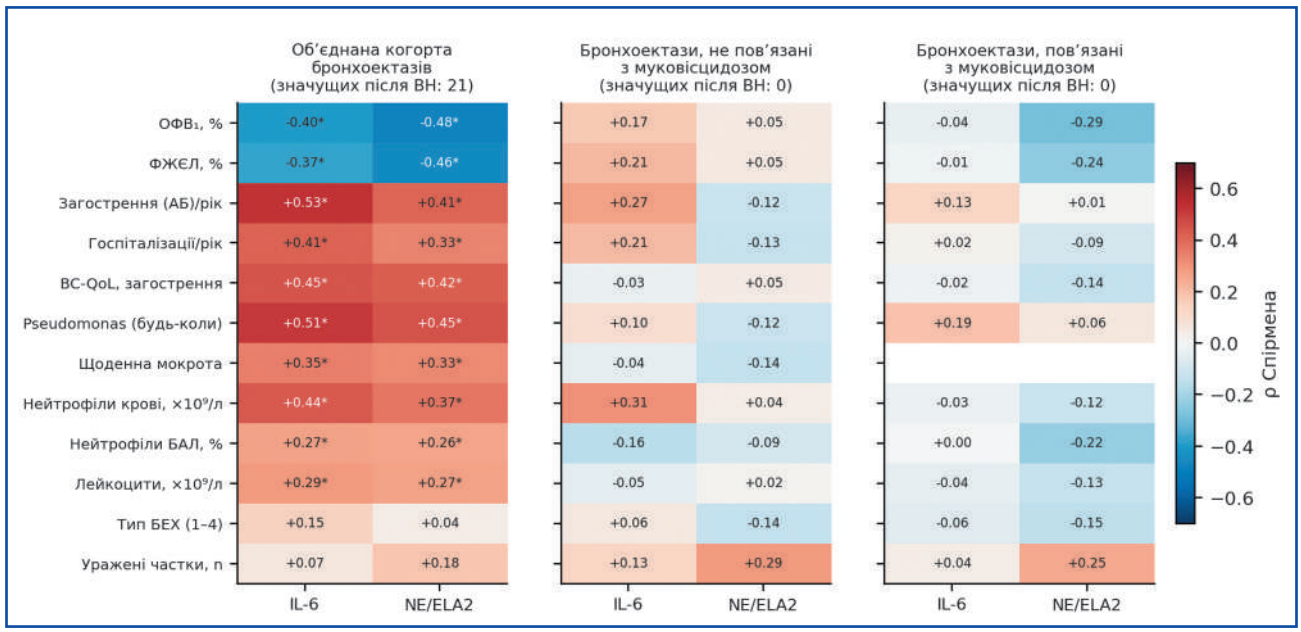


Рисунок 3. Теплова карта рангових кореляцій біомаркерів із клінічними показниками за когортами (значущі після BH-корекції зв'язки позначено зірочкою (*))

тьми з БЕХ та здоровими дітьми (AUC = 1,000), що, однак, не має самостійної діагностичної цінності, оскільки до контрольної групи входять здорові діти. Практичне значення має помірна етіологічна дискримінація (AUC = 0,86–0,88): вона відповідає добрій, але не відмінній роздільній здатності і поступається референтним методам верифікації муковісцидозу (потова проба, генетичне тестування CFTR), точність яких наближається до 100 %. Тому доцільно наводити операційні характеристики діагностичної цінності біомаркерів за клінічно орієнтованими порогами — порогом підтвердження (специфічність ≥ 90 %) та порогом виключення (чутливість ≥ 90 %). Виявлена взаємодоповнюваність порогів (IL-6 як інструмент виключення, NE/ELA2 як інструмент підтвердження) має радше патофізіологічне, аніж самостійне діагностичне значення. Тому вивчені сироваткові маркери не можуть замінити наявний діагностичний стандарт; вони слугують лише допоміжним інструментом для диференціації бронхоектазів за нозологією.

Отримані дані узгоджуються з сучасною концепцією нейтрофільного запального процесу як спільної терапевтичної мішені при бронхоектазах різної етіології [20]. Нейтрофільна еластаза розглядається як центральний маркер ушкодження дихальних шляхів і потенційна фармакологічна мішень: інгібування активації нейтрофільних серинових протеаз (інгібітори дипептидилпептидази-1, зокрема бренсокатиб) продемонструвало клінічну ефективність у дорослих пацієнтів [21, 22]. У цьому контексті сироваткові рівні NE/ELA2 та IL-6 відображають інтегральну інтенсивність запалення, не характеризуючи індивідуальний клінічний перебіг захворювання, що узгоджується з концепцією запальних ендотипів хронічних захворювань дихальних шляхів [23].

Важливим результатом дослідження стала оцінка за опитувальником BC-QoL-UA. Інструмент продемонстрував високу чутливість до змін клінічного стану: поліпшення в період ремісії зафіксовано в усіх спостереженнях — 31 парі; водночас він зберігав сильний зв'язок із клінічним тягарем захворювання в межах груп, однак не корелював із сироватковими концентраціями біомаркерів. Це підтверджує, що якість життя та системне запалення відображають різні виміри тягаря захворювання, які не перекриваються. Тому опитувальник BC-QoL-UA не може бути замінений лабораторними дослідженнями і має слугувати обов'язковим компонентом комплексної оцінки стану здоров'я дітей з бронхоектазами.

Отримані дані патофізіологічно узгоджені: провідні події при бронхоектазах — нейтрофільна інфільтрація, вивільнення еластази та деградація матриксу — розгортаються переважно у дихальних шляхах, тоді як сироваткова концентрація відображає сумарну системну відповідь і слабко чутлива до локальної динаміки, тому очікувано втрачає індивідуальну прогностичну роздільну здатність.

З клінічної точки зору результати застерігають від переоцінки сироваткових маркерів запалення як інструментів персоналізованого моніторингу. Ведення дітей з бронхоектазами має ґрунтуватися на комплексній оцінці (частота загострень, мікробіологія, функція легень, дані візуалізації, якість життя) [24, 25], тоді як

Таблиця 8. Зв'язок якості життя (BC-QoL-UA) із сироватковими маркерами запалення

Період	Маркер	Об'єднана когорта	non-CF	CF
Загострення	IL-6	+0,446 (< 0,001)	–0,032 (0,828)	–0,018 (0,903)
	NE/ELA2	+0,423 (< 0,001)	+0,046 (0,756)	–0,137 (0,344)
Ремісія	IL-6	+0,143 (0,460)	+0,143 (0,460)	–
	NE/ELA2	+0,054 (0,783)	+0,054 (0,783)	–

Примітка: наведено ρ Спірмена (p).

Таблиця 9. Асоціація біомаркерів із частими загостреннями: нескориговані та скориговані на статус муковісцидозу відношення шансів (на +1 SD логарифмованого маркера), об'єднана когорта бронхоектазів

Наслідок	Маркер	n	Нескор. ВШ (95% ДІ)	p	Скор. ВШ (95% ДІ)	p	Атенуація, %
Часті загострення ≥ 3/рік	IL-6	95	4,04 (2,20–7,44)	< 0,001	1,75 (0,89–3,46)	0,107	60
	NE/ELA2	95	2,53 (1,47–4,35)	< 0,001	0,91 (0,49–1,70)	0,770	110
$ОФВ_1$ < 80 %	IL-6	76	2,48 (1,38–4,47)	0,002	1,12 (0,53–2,39)	0,764	87
	NE/ELA2	76	2,10 (1,21–3,64)	0,008	1,09 (0,58–2,06)	0,781	88
Низька ЯЖ (BC-QoL>Me)	IL-6	98	3,02 (1,79–5,10)	< 0,001	1,19 (0,61–2,32)	0,614	84
	NE/ELA2	98	3,08 (1,71–5,54)	< 0,001	1,08 (0,55–2,09)	0,828	93
Pseudomonas aeruginosa	IL-6	98	3,63 (2,08–6,34)	< 0,001	1,58 (0,80–3,13)	0,191	65
	NE/ELA2	98	3,08 (1,69–5,61)	< 0,001	0,93 (0,46–1,84)	0,825	107

сироваткові рівні IL-6 та NE/ELA2 зберігають цінність передусім як інструменти нозологічної, а не індивідуальної діагностики.

Обмеження дослідження

Дослідження має одномоментний дизайн, що не дозволяє оцінити проспективну прогностичну цінність біомаркерів. Використано вміст у сироватці, а не в мокротинні чи бронхоальвеолярному біоматеріалі, що є принциповим обмеженням для інтерпретації нейтрофільного запалення дихальних шляхів. Показники $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ були недоступні у частини пацієнтів раннього віку групи з бронхоектазами, що виникли без муковісцидозу, а частина лабораторних маркерів (нейтрофіли БАЛ, лейкоцити) визначена лише у підвибірці, що обмежує потужність відповідних порівнянь. Крім того, стратифікація за етіологією супроводжувалася зменшенням обсягу підгруп (для аналізів із залученням спірометрії — до n = 26), що знижує статистичну потужність внутрішньогрупових оцінок, тому останні інтерпретуються з обережністю.

Висновки

1. Сироваткові рівні IL-6 та NE/ELA2 у дітей із бронхоектатичною хворобою значуще перевищують показники здорових однолітків і формують ступінчастий градієнт: контроль < не пов'язана з муковісцидозом БЕХ < пов'язана з муковісцидозом БЕХ (в усіх попарних порівняннях $p < 0,001$), що підтверджує їхню цінність як маркерів наявності та нозологічної категорії захворювання.

2. Розподіли біомаркерів у хворих і здорових не перекриваються (IL-6 — 8,9 проти 26,4 пг/мл; NE/ELA2 — 25,4 проти 36,8 нг/мл), що зумовлює AUC = 1,000 та рангово-бісеріальну кореляцію r = 1,000 (95% ДІ 1,000–1,000). Цей результат не має самостійної клінічної цінності, оскільки він вирішує вже окреслене діагностичне завдання та ґрунтується на контрольній групі здорових дітей.

3. Для клінічно змістовного розмежування етіологічних груп дискримінативна здатність є помірною: IL-6 — AUC = 0,884 (95% ДІ 0,817–0,952); NE/ELA2 — AUC = 0,865 (95% ДІ 0,791–0,938).

4. Тягар загострень при БЕХ, пов'язаній з муковісцидозом, суттєво перевищує такий при немуковісцидозних бронхоектазах: медіана 5 проти 1 курсу системної антибіотикотерапії на рік, частка пацієнтів із частими загостреннями — 88 проти 21 % ($p < 0,001$).

5. В об'єднаній вибірці хворих сироваткові біомаркери демонструють численні значущі зв'язки з перебігом (21 із 34 кореляцій; 13 із 18 відношень шансів, ВШ 3,6–10,2); проте після стратифікації за етіологією та поправки на статус муковісцидозу ці зв'язки втрачають значущість, що вказує на їхній переважно конфаундинговий характер.

6. У межах діагностично однорідних груп статистично значущого зв'язку сироваткових IL-6 та NE/ELA2 із частотою загострень і госпіталізацій, $ОФВ_1$ та якістю життя не виявлено (за наявної потужності, здатної виявити кореляції $\rho \geq 0,39$), що свідчить про обмежену прогностичну цінність цих маркерів на індивідуальному рівні.

7. Опитувальник BC-QoL демонструє високу чутливість до зміни клінічного стану та відображає клінічний тягар, однак він не пов'язаний з сироватковими маркерами запалення, що вказує на взаємну незалежність цих вимірів тягаря захворювання.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова без залучення зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Мазулов О.В. — концепція та дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, статистичний аналіз даних, написання тексту статті; Остренюк Р.С. — проведення лабораторного дослідження, обробка матеріалу.

Дотримання етичних норм. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 1 від 17.01.2026 р.); від законних представників усіх дітей, включених у дослідження, отримано письмову інформовану згоду.

Список літератури

1. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. Lancet. 2018;392(10150):866-879. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X.

2. Gaillard EA, Carty H, Heaf D, Smyth RL. Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computed tomography scans of the lungs. Eur J Radiol. 2003;47(3):215-220. doi: 10.1016/S0720-048X(02)00122-5.

3. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):45. doi: 10.1038/s41572-018-0042-3.

4. Zhang J, Wang S, Shao C. Reversible bronchial dilatation in adults. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021;48(7):966-970. doi: 10.1111/1440-1681.13503.

5. Chang AB, Kantar A, Redding GJ, Hill AT. Is bronchiectasis a reversible disorder? Arch Bronconeumol. 2023. doi: 10.1016/j.arbres.2022.11.007.

6. Burgel PR, Bush A. Reversal of bronchiectasis in children: early intervention may stop the vicious circle! Am J Respir Crit Care Med. 2024. doi: 10.1164/rccm.202404-0764ED.

7. Mills DR, et al. Radiographic outcomes in pediatric bronchiectasis and factors associated with reversibility. Am J Respir Crit Care Med. 2024;210(1):97-107. doi: 10.1164/rccm.202402-0411OC.

8. Silvestre-Roig C, Hidalgo A, Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. Blood. 2016;127(18):2173-2181. doi: 10.1182/blood-2016-01-688887.

9. Amitani R, et al. Effects of human neutrophil elastase and Pseudomonas aeruginosa proteinases on human respiratory epithelium. Am J Respir Cell Mol Biol. 1991;4(1):26-32. doi: 10.1165/ajrcmb/4.1.26.

10. Sandhaus RA, Turino G. Neutrophil elastase-mediated lung disease. COPD. 2013;10(Suppl 1):60-63. doi: 10.3109/15412555.2013.764403.

11. Sly PD, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(2):146-152. doi: 10.1164/rccm.200901-0069OC.

12. Dente FL, et al. Neutrophilic bronchial inflammation correlates with clinical and functional findings in patients with noncystic

fibrosis bronchiectasis. Mediators Inflamm. 2015;2015:642503. doi: 10.1155/2015/642503.

13. Lin HC, et al. IL-6 and TIMP-1 correlated to airway pathogen colonization and predict disease severity in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Inflamm Res. 2024;17:5701-5709. doi: 10.2147/JIR.S465413.

14. Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST, Chang AB. High pulmonary levels of IL-6 and IL-1β in children with chronic suppurative lung disease are associated with low systemic IFN-γ production in response to non-typeable Haemophilus influenzae. PLoS One. 2015;10(6):e0129517. doi: 10.1371/journal.pone.0129517.

15. Barbour V, Clark J, Peiperl L, Veitch E, Yamey G. Better reporting, better research: guidelines and guidance in PLoS Medicine. PLoS Med. 2008;5(4):e97. doi: 10.1371/journal.pmed.0050099.

16. Bossuyt PM, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ. 2015;351:h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527.

17. Kekeç H, Şişmanlar Eyüboğlu T, Aslan AT, Duman Y, Medeni V, et al. Bronchiectasis in children: a comparative analysis of cystic fibrosis and non-cystic fibrosis etiologies using the Bhalla score. Balkan Med J. 2025;42:429-439. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2025-6-247.

18. Prentice BJ, Wales S, Doumit M, Owens L, Widger J. Children with bronchiectasis have poorer lung function than those with cystic fibrosis and do not receive the same standard of care. Pediatr Pulmonol. 2019;54:1921-1926. doi: 10.1002/ppul.24491.

19. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. Eur Respir J. 2021;58(2):2002990. doi: 10.1183/13993003.02990-2020.

20. Chalmers JD, Mall MA, Nielsen KG, Chang AB, Aliberti S, Blasi F, et al. Neutrophil-derived biomarkers in bronchiectasis: identifying a common therapeutic target. Eur Respir J. 2025;66(3):2500081. doi: 10.1183/13993003.00081-2025.

21. Keam SJ. Brensocatib: First Approval. Drugs. 2026;86(2):265-270. doi: 10.1007/s40265-025-02255-0.

22. Liang CC, Zhao J, Zhang YQ, Chen J, Wang Y. Research progress on the effect of neutrophil elastase and its inhibitors in respiratory diseases. J Int Med Res. 2025;53(6):3000605251352789. doi: 10.1177/03000605251352789.

23. Cant E, Bottier M, Shuttleworth M, Stobo J, Perea L, Finch S, et al. Inflammatory and mucociliary dysfunction-based endotypes across the spectrum of chronic airway diseases. Chest. 2025. doi: 10.1016/j.chest.2025.07.4087.

24. Ghezzi M, Di Cicco M, Canali G, Lamberti R, Bertolucci G, Zirpoli S, et al. Early Diagnosis of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Childhood: Shedding Light on Barriers and Opportunities. Pediatr Pulmonol. 2025;60(11):e71365. doi: 10.1002/ppul.71365.

25. Tsouprou M, Koumpagioti D, Botsa E, Douros K, Moriki D. Utilization of inhaled antibiotics in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: a comprehensive review. Antibiotics (Basel). 2025;14(2):165. doi: 10.3390/antibiotics14020165.

Received 05.04.2026
Revised 21.05.2026
Accepted 10.07.2026

Information about authors

O.V. Mazulov, PhD, Associate Professor, Department of Paediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: avmazulov@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9860-7588

R.S. Ostreniuk, PhD, Senior Teacher, Department of Biochemistry n. a. Professor O.O. Pentiuk, National Pirogov Memorial Medical University, 23000, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: ostrenyuk.r@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0023-8567

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

Information about funding. The study was carried out within the framework of the scientific research work of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, without external funding.

Authors' contribution. O.V. Mazulov — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis of data, writing the text of the article; R.S. Ostreniuk — conducting laboratory research, processing of material.

O.V. Mazulov, R.S. Ostreniuk
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Serum IL-6 and neutrophil elastase in paediatric bronchiectasis

Abstract. Background. Neutrophilic airway inflammation is a central pathogenic mechanism in bronchiectasis. However, the prognostic value of serum inflammatory biomarkers in the paediatric population remains uncertain, and most available evidence derives from mixed-etiology cohorts and adult patients. The aim of the study was to evaluate serum interleukin-6 (IL-6) and neutrophil elastase (NE/ELA2) concentrations in children with bronchiectasis of different etiologies, determine their diagnostic utility, and assess associations with key disease-control outcomes, including the rate of exacerbations requiring antibiotic therapy, hospitalisation frequency, forced expiratory volume in 1 second, and quality of life measured using bronchiectasis child-specific parent-proxy QoL instrument. **Materials and methods.** A total of 150 children aged 2–17 years were enrolled and divided into three groups: non-cystic fibrosis bronchiectasis (non-CF, n = 50), cystic fibrosis-associated bronchiectasis (CF, n = 50), and apparently healthy controls (n = 50). IL-6 and NE/ELA2 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, ROC analysis with area-under-the-curve (AUC) comparison using DeLong's method, Spearman correlation, partial rank correlation, and Firth logistic regression were applied. **Results.** Both biomarkers exhibited a stepwise gradient: controls < non-CF < CF (all pairwise $p < 0.001$), and their distributions in patients and healthy controls did not overlap (AUC = 1.000). For clinically meaningful discrimination between etiological groups, performance was moderate: IL-6, AUC = 0.884; NE/ELA2, AUC = 0.865 (DeLong $p = 0.653$). In the pooled cohort, 21 significant correlations among 34 tested associations were identified, as well as 13 significant odds ratios among 18 evaluated comparisons (3.6–10.2). **Conclusions.** Serum IL-6 and NE/ELA2 reliably reflect disease presence and etiologic category. Within diagnostically homogeneous groups, however, their association with individual clinical course did not reach statistical significance, which — given the cross-sectional design — indicates limited prognostic value for monitoring and warrants confirmation in prospective studies. Based on the present data, disease monitoring should rely primarily on clinical outcomes and quality-of-life measures.

Keywords: bronchiectasis; children; interleukin-6; neutrophil elastase; ROC analysis; quality of life

Здоров'я дитини

Огляд літератури / Review of Literature

УДК 616.329-008.6-053.2 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.5.2026.1966

Боброва В.І.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Римські критерії V. Педіатричні розлади взаємодії між кишечником і головним мозком: езофагеальні розлади

Резюме. ***Актуальність.*** *Протягом останнього десятиліття розуміння педіатричних розладів взаємодії між кишечником і головним мозком змінювалося: відбувся перехід від уявлення про них як про моторні порушення до формування комплексної біопсихосоціальної моделі. Оновлені міжнародні рекомендації Rome V (2026) упроваджують анатомічний принцип класифікації та розширюють роль сучасних інструментальних методів діагностики патології стравоходу. Це дало змогу виокремити нові езофагеальні розлади та запропонувати мультидисциплінарні підходи до їх лікування.* ***Мета:*** *проаналізувати сучасний стан проблеми педіатричних розладів взаємодії між кишечником і головним мозком, а саме розладів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, шляхом розбору оновлених міжнародних рекомендацій Rome V, а також визначити основні зміни в діагностиці та тактиці ведення пацієнтів.* ***Матеріали та методи.*** *Проведено системний огляд літератури в базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за період від 2016 року по травень 2026 року. Ідентифіковано 386 публікацій, 47 з яких відповідали критеріям включення.* ***Результати.*** *Встановлено, що перехід до анатомічного принципу класифікації в критеріях Rome V дозволив диференціювати функціональні розлади стравоходу в дітей. Проаналізовано діагностичні ознаки нових нозологічних одиниць: рефлюксної гіперчутливості, рефлюкс-негативного езофагеального больового розладу, супрагастральної відрижки. Визначено алгоритм застосування pH-імпедансометрії та манометрії високої роздільної здатності. Обґрунтовано доцільність залучення суміжних спеціалістів (психотерапевтів, логопедів) до персоналізованої терапії.* ***Висновки.*** *Проспективні дослідження мають бути спрямовані на уточнення поширеності педіатричних езофагеальних розладів, визначення специфічних факторів ризику і розробку лікування.*

Ключові слова: *Римські критерії V; розлади взаємодії між кишечником і головним мозком; педіатричні езофагеальні розлади; pH-імпедансометрія стравоходу*

Вступ

У травні 2026 року на Американському гастроентерологічному тижні (DDW) у Сан-Дієго були подані оновлені Римські критерії V (Rome V), які містять суттєві зміни й доповнення [2, 6]. На відміну від класифікації Rome IV, у критеріях Rome V педіатричні розлади взаємодії між кишечником і головним мозком були перекласифіковані на основі анатомічного принципу розподілу патологій. Педіатричні комітети Rome V розподілили ці розлади на дві основні групи: розлади верхнього та нижнього відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [2, 32].

Проведений систематичний огляд літератури за період з 2016 по травень 2026 року демонструє певні зміни в розумінні педіатричних езофагеальних розладів взаємодії між кишечником і мозком (табл. 1).

До появи Rome V неерозивна рефлюксна хвороба була єдиним діагнозом для дітей, які скаржилися на печію та біль за грудиною за відсутності ендоскопічних змін з боку слизової оболонки (СО) стравоходу [1, 4, 19, 28, 33]. Педіатричні комітети Rome V уперше виділили езофагеальні розлади в самостійну групу в межах педіатричних розладів верхнього відділу ШКТ [2, 6, 32].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Боброва Віра Іванівна, докторка медичних наук, професорка кафедри педіатрії № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: bobrova30@ukr.net; тел.: 380 (50) 280-66-78
For correspondence: Vira Bobrova, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics No. 1, Bogomolets National Medical University, 13 Shevchenko Blvd, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: bobrova30@ukr.net; tel.: 380 (50) 280-66-78
Full list of author information is available at the end of the article.

У положеннях консенсусу розширена роль сучасних інструментальних методів діагностики стравоходу в педіатрії (pH-імпедансометрії та манометрії високої роздільної здатності), що дало можливість виділити нові езофагеальні розлади [2, 6, 32]. Зокрема, до них віднесли рефлюксну гіперчутливість (РГЧ), рефлюкс-негативний езофагеальний больовий розлад, супрагастральну відрижку (СГВ). Водночас, хоча pH-імпедансометрія є золотим стандартом для діагностики езофагеальних розладів, робоча група Римського фонду визнає, що вона не завжди є доступною в клінічній практиці. За відсутності можливості її проведення пацієнтам з нормальною ендоскопічною і гістологічною картиною СО стравоходу експерти пропонують застосовувати стандартну pH-метрію. На відміну від критеріїв Rome IV, у яких розлади взаємодії між кишечником і мозком розглядалися як стани, що встановлюються лише після виключення органічної патології, експерти Rome V упроваджують концепцію позитивної діагностики. Діагноз базується на наявності специфічних симптомів, біомаркерів чутливості й оцінці ступеня впливу симптомів на якість життя пацієнта.

Упровадження концепції позитивної діагностики відкриває можливості для застосування персоналізованих терапевтичних підходів. Це обґрунтовує необхідність залучення мультидисциплінарної команди, зокрема психотерапевтів (для корекції вісцеральної гіперчутливості) та логопедів (для корекції поведінкових розладів транзиту повітря). Водночас недостатньо клінічних досліджень, які б пропонували безпечні та схвалені саме для дітей схеми лікування, особливо щодо психогастроентерології та нейромодуляції.

Мета: проаналізувати сучасний стан проблеми педіатричних розладів взаємодії між кишечником і головним мозком, а саме розладів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, шляхом критичного розбору оновлених міжнародних рекомендацій Rome V, а також визначити основні зміни в діагностиці та тактиці ведення пацієнтів.

Матеріали та методи

Проведено системний огляд літератури в базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за період від 2016 року по травень 2026 року. Методологія дослідження, збір даних і подання результатів відповідають міжнародним рекомендаціям PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (рис. 1). Пошуковий запит формувався за допомогою логічних операторів (AND, OR) і включав комбінації термінів Medical Subject Headings (MeSH) і ключових слів: “esophageal disorders” OR “reflux hypersensitivity” OR “functional heartburn” OR “reflux-negative esophageal pain” OR “aerophagia” OR “supragastric belching” AND (“pediatric” OR “children” OR “adolescents” OR “infants”) AND (“Rome V” OR “Rome 5” OR “Rome criteria”). Додатково проводився ручний скринінг списків літератури у знайдених оглядових статтях і консенсусних документах Римського фонду для виявлення досліджень, які могли бути пропущені під час автоматизованого пошуку. Відбір публікацій здійснювали у два етапи: первинний скринінг за заголовками й анотацією та вторинна оцінка на відповідність повнотекстових статей. Загалом ідентифіковано 386 публікацій, 47 з яких відповідали критеріям включення та були внесені до систематичного огляду.

Критерії включення:

1. Оригінальні рандомізовані та нерандомізовані контрольовані дослідження, когортні, проспективні та ретроспективні дослідження, а також систематичні огляди.

2. Наявність езофагеальних розладів, що верифіковані відповідно до оновлених критеріїв Rome V: гіперчутливість до рефлюксу, рефлюкс-негативний больовий синдром стравоходу, синдром аерофагії, синдром супрагастральної відрижки.

3. Дослідження, що включали об’єктивні методи оцінки: манометрію стравоходу високої роздільної здатності, добовий pH-імпеданс-моніторинг та ендоскопію верхніх відділів ШКТ.

Критерії виключення:

1. Тези конференцій, коментарі, листи редактору.

2. Наявність підтвердженої органічної патології стравоходу.

3. Дослідження, що не стосувались езофагеальних розладів, а лише містили загальні дані про відрижку, печію.

Таблиця 1. Критерії порівняння Rome IV і Rome V для педіатричних езофагеальних розладів

Критерії порівняння	Rome IV	Rome V
Класифікація та термінологія	Езофагеальні розлади не виділялися в окрему групу в педіатрії	Створено окрему педіатричну категорію «Езофагеальні розлади»
Тривалість симптомів	Наявність симптомів 2–3 місяці перед встановленням діагнозу	Симптоми мають тривати не менше від 2 місяців із частотою не менше ніж 3 рази на тиждень
Діагностика в дітей віком до 8 років	Не було діагностичних критеріїв	Дозволено враховувати невербальні ознаки для діагностики у дітей < 8 років
Прояви болю в дітей	Класичний біль за грудиною	Включено симптом «біль у горлі»
Зміна нозологічної одиниці в групі «Розлади повітряного транзиту»	Аерофагія	Синдром аерофагії

Результати та обговорення

Тривалий час у педіатрії домінувала гіпердіагностика гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що супроводжувалося поліпрагмазією та безконтрольним призначенням інгібіторів протонної помпи (ІПП). Завдяки впровадженню pH-імпедансометрії з'явилася можливість розподілити пацієнтів за фенотипами та виділити окремий розділ захворювань — езофагеальні розлади. Належне виділення таких пацієнтів має важливе терапевтичне значення, оскільки в кожної підгрупи свої патогенетичні механізми.

G1a. Рефлюксна гіперчутливість (Reflux Hypersensitivity)

Визначення

Відповідно до нових рекомендацій Rome V рефлюксна гіперчутливість належить до порушень взаємодії між головним мозком і стравоходом і відзначається вісцеральною гіперчутливістю нервових закінчень стравоходу до фізіологічних процесів травлення [2, 6]. Головна ознака цього стану полягає в тому, що пацієнт відчуває печію або біль у грудях під час закидання вмісту шлунка в стравохід, але при проведенні імпеданс-pH-моніторингу кількість рефлюксів і кислотність стравоходу залишаються в межах фізіологічної норми [2, 4]. Для встановлення діагнозу обов'язкова відсутність видимих змін СО стравоходу за даними ендоскопії та гістологічних ознак еозинофільного езофагіту (EoE) [5, 30].

Епідеміологія

З огляду на те, що діагноз РГЧ не був описаний у педіатричній класифікації Rome IV, даних про епідеміологію в дітей на сьогодні недостатньо. У багатоцентровому педіатричному дослідженні неерозивних рефлюксних фенотипів взяла участь когорта дітей від 5 років, яким виконували ендоскопію та pH-імпедансометрію. Відповідно до його результатів, у 27–29 % випадків пацієнти відповідали критеріям РГЧ, що згодом дозволило офіційно інтегрувати ці дорослі фенотипи в педіатричні критерії Rome V [4, 20, 32].

Патофізіологія

Механізм розвитку РГЧ є багатофакторним і включає складну взаємодію між вісцеральною гіперчутливістю, надмірною психічною настороженістю пацієнта щодо сигналів свого тіла (гіпервігілантність) і порушенням цілісності епітеліального бар'єра стравоходу [2, 7, 32].

Вісцеральна гіперчутливість при РГЧ обумовлена, з одного боку, порушенням центральної обробки вісцеральних сигналів, з іншого — периферичною сенсибілізацією нервових закінчень стравоходу [7, 12]. Периферична сенсибілізація — це гіперреактивність нервових закінчень стравоходу, при якій аферентні нервові волокна є занадто чутливими до звичайних фізіологічних процесів: коливань pH стравоходу, часу експозиції соляної кислоти, лужних чи слабокислих рефлюксів. Посилене сприйняття симптомів є результатом поверхневого розташування сенсорних аферентних нейронів у СО стравоходу, високої щільності та чутливості іонних каналів, зокрема TRPV1 (капсаїцинових рецепторів) [14, 23, 41, 45]. Одним з головних механізмів периферичної сенсибілізації є порушення бар'єрної функції СО [2, 38]. Навіть при нормальній ендоскопічній картині СО стравоходу при морфологічному дослідженні відзначаються зміни структурної цілісності щільних контактів СО та розширення міжклітинних просторів плоскоклітинного епітелію [42, 45]. Через дефект СО стравоходу іони водню (H^+) шлункового соку, жовчні кислоти надходять у нервові закінчення та стимулюють чутливі до кислоти/кислотного рефлюксу ноцицептори, що призводить до виникнення симптомів. Вплив соляної кислоти, навіть за відсутності ерозивного пошкодження, може спровокувати вивільнення інтерлейкіну-8 і простагландину Е2 епітеліальними клітинами стравоходу, що сприяє сенсибілізації ноцицепторів і місцевій активації імунної системи [14, 42].

Також у посиленні сприйняття симптомів важливу роль відіграють низка генетичних факторів ризику і молекулярних біомаркерів. Зокрема, виявлено зв'язок з поліморфізмом бета-3 субодиниці G-білка, молекул TRPV1, протеазо-активованого рецептора 2, субстанції Ріа кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду [19, 24, 26, 42].

У розвитку гіперчутливості стравоходу провідну роль відіграють центральні механізми, обумовлені зміною обробки аферентних сигналів через неадаптивні когнітивно-афективні реакції на езофагеальні подразники. Добре відомо, що такі психологічні фактори, як тривожність і депресія, призводять до посилення симптомів і сприйняття слабких подразників, які більшість людей зазвичай не відчувають [3, 23, 39, 44]. Центральна нервова система (ЦНС) втрачає здатність до адекватної антиноцицептивної фільтрації, розвивається так звана гіпервігілантність мозку, унаслідок чого мозок пацієнта перебільшує інтенсивність сигналів, що надходять від стравоходу, трансформуючи фізіологічні процеси в стійкий клінічний симптом. Відомо, що порушення сну може впливати не лише на обробку сенсорної інформації в ЦНС, але й на периферичну чутливість, що посилює сприйняття симптомів навіть при фізіологічному рівні рефлюксу при РГЧ [39, 44]. Отже, подані патофізіологічні механізми РГЧ у дітей включають: якість епізодів рефлюксу, порушення цілісності слизової оболонки, центральну й периферичну сенсибілізацію, а також психологічні фактори.

Клінічна оцінка

Клінічні симптоми РГЧ у дітей є неспецифічними і ґрунтуються на симптомах, які зазвичай приписують гастроезофагеальному рефлюксу (ГЕР), але рідко можуть використовуватися як єдиний критерій і вимагають додаткового обстеження. Відповідно до критеріїв Rome V клінічна картина РГЧ у дітей старшого віку є аналогічною критеріям діагностики РГЧ у дорослих пацієнтів [2, 6]. Водночас, на відміну від дорослих, у дітей, крім загрудинного болю, печії, діагностичні ознаки включають біль чи дискомфорт або відчуття печіння в горлі. Діагностика в дітей віком до 8 років є складною, оскільки вони не можуть описати біль, до того ж у багатьох з них спостерігається регургітація без болю чи дискомфорту [2, 33, 43]. Через це до критеріїв діагностики внесли обов'язкову наявність больового синдрому, а самі симптоми мають бути виражені сильніше,

ніж це властиво дитині в такому віці. Незалежно від віку симптоми мають виникати щонайменше 3 дні на тиждень, впливати на повсякденну діяльність відповідно до віку і/або якість життя і спостерігатися протягом не менше ніж 2 місяців до встановлення діагнозу. Після належного обстеження симптоми не можуть бути повністю пояснені іншим медичним станом.

Для верифікації діагнозу незалежно від віку необхідне проведення езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС). При РГЧ візуалізується макроскопічно рожева СО стравоходу, без ерозій і виразок. Обов'язковим є виконання біопсії для виключення ЕоЕ. Золотим стандартом діагностики РГЧ є pH-імпедансометрія стравоходу [9, 11, 19]. Вона дає можливість оцінити хімічний склад рефлюктату (кислі, слабокислі або лужні рефлюкси), час експозиції кислоти, а також дозволяє чітко встановити позитивний зв'язок езофагеальних симптомів з епізодами закидання шлункового вмісту. При РГЧ моніторинг демонструє нормальний рівень соляної кислоти, але підтверджує наявність зв'язку симптомів як з кислотними, так і з некислотними рефлюксами. За даними pH-імпеданс-моніторингу, при РГЧ нормальним показником закислення (індексом експозиції кислоти) вважається загальний час із pH < 4 протягом < 12 % часу для немовлят віком до 1 року та < 6 % часу для дітей віком від 1 року [4, 20].

Коли немає можливості проведення pH-імпедансмоніторингу, робоча група Римського фонду рекомендує стандартну pH-метрію для пацієнтів з нормальною ендоскопічною і гістологічною картиною СО стравоходу. Проте pH-метрія оцінює лише епізоди кислотного рефлюксу і тому не здатна діагностувати зв'язок симптомів з некислотними епізодами рефлюксу в дітей з можливою РГЧ.

Отже, особливістю перебігу РГЧ у дітей є не лише наявність клінічних симптомів ГЕР, але й обов'язкова наявність чіткого часового зв'язку між епізодами рефлюксу та появою скарг.

Лікування має бути спрямоване на пригнічення кислотності та/або зниження вісцеральної чутливості [11, 12]. Емпіричне призначення ІПП часто є початковим кроком при типових симптомах, таких як печія або загрудинний біль, особливо за відсутності доступу до ендоскопії та pH-імпедансометрії [33]. Емпіричні курси ІПП при РГЧ повинні бути обмежені за тривалістю до 8 тижнів. З огляду на зростаюче занепокоєння щодо потенційних ризиків, пов'язаних з довготривалим застосуванням ІПП, ці препарати необхідно відмінити, якщо не спостерігається полегшення кислотозалежних симптомів. Для пацієнтів, які не реагують на ІПП, слід провести додаткове діагностичне обстеження, тобто ендоскопію, pH-імпедансометрію, по змозі — генотипування CYP2C19 [8]. Клінічні дослідження щодо ефективності й безпеки призначення антагоністів H^+-рецепторів у педіатричній практиці для лікування РГЧ не проводилися.

Прокінетики як монотерапія не показані для лікування РГЧ і застосовуються лише в комплексі з ІПП [11, 15]. Необхідні майбутні проспективні дослідження для оцінки їхньої ролі в пацієнтів із цією патологією.

Застосування когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) та інших психологічних втручань у дітей залишається обмеженим через недостатню кількість відповідних педіатричних досліджень [16, 17].

G1b. Рефлюкс-негативний больовий розлад стравоходу (Reflux-Negative Esophageal Pain Disorder)

Епідеміологія

Рефлюкс-негативний больовий розлад стравоходу (РНБРС) — цей діагноз є новим у педіатрії. РНБРС у дітей у класифікації Rome V є еквівалентом такого в дорослих. У двох дослідженнях було виявлено, що від 38 до 44 % пацієнтів педіатричного профілю з нормальною ендоскопічною картиною, яким проводили pH-імпедансометрію, відповідали критеріям функціональної печії згідно з «дорослим» визначенням Rome IV [4, 19].

Патофізіологія

Головну патогенетичну роль у розвитку РНБРС відіграє вісцеральна гіперчутливість, що виникає в результаті периферичної і/або центральної сенсибілізації, зміни обробки вісцеральних сигналів і вегетативної дисрегуляції. На відміну від пацієнтів з РГЧ, у пацієнтів з РНБРС центральна сенсибілізація є ключовим етапом порушення взаємодії між стравоходом і мозком. Головними тригерами є тривога, стрес, розлади сну, які посилюють сприйняття болю у відповідь на езофагеальні подразники [3, 18, 22]. Пацієнти мають підвищену настороженість щодо симптомів і демонструють вищу частоту психологічних супутніх захворювань порівняно зі здоровими добровольцями.

При РГЧ виявляють порушення бар'єрної функції слизової стравоходу, тоді як у пацієнтів з РНБРС збережена цілісність СО, відзначається нормальне розташування нервових закінчень у слизовій і нормальний кліренс рефлюксату в стравоході [28, 47]. Отже, пацієнти з РНБРС мають менш виражене запалення стравоходу, меншу щільність нервових волокон порівняно з РГЧ, а також у біоптатах СО стравоходу відсутня експресія кислоточутливого рецептора TRPV1.

Клінічна оцінка

Клінічні симптоми при РНБРС не відрізняються від проявів РГЧ. У дітей віком від 8 років симптоми РНБРС можуть включати періодичний загрудинний біль, печію, біль у горлі або відчуття печіння в горлі. У дітей віком до 8 років спостерігаються інтермітуючі гастроезофагеальні симптоми, які мають бути виражені сильніше, ніж це властиво дитині в такому віці. Ці симптоми виникають щонайменше 3 дні на тиждень протягом 2 місяців до встановлення діагнозу. ЕГДС і гістологічне дослідження за відсутності симптомів «червоних прапорців» не слід проводити раніше ніж через 2 місяці після початку симптомів. У пацієнтів із РНБРС за даними ЕГДС візуалізується нормальна слизова оболонка стравоходу, при проведенні pH-імпедансометрії стравоходу відзначається нормальний рівень експозиції соляної кислоти. На противагу пацієнтам з РГЧ рефлюксні симптоми в пацієнтів із РНБРС не збігаються за часом з рефлюксними епізодами.

Лікування

Симптоми при РНБРС не є рефлюкс-індукованими, тому таким пацієнтам не показане призначення ІПП. Водночас у багатоцентровому педіатричному дослідженні при спостереженні протягом 2 років за 23 пацієнтами було показано, що повне зникнення симптомів на тлі прийому ІПП спостерігалося у 25 %, а часткове — у 75 % пацієнтів з РНБРС [4]. Оскільки РНБРС належить до спектра вісцеральної гіперчутливості, основою терапії мають бути заходи, спрямовані на зниження вісцеральної сенситивності та корекцію супутніх психологічних порушень. Однак застосування нейромодуляторів та інших психологічних втручань у дітей залишається обмеженим через недостатню кількість відповідних педіатричних досліджень. Проспективні дослідження щодо застосування КПТ у дітей на сьогодні є також обмеженими [30].

Отже, при рефлюксній гіперчутливості та РНБРС пацієнти мають подібні скарги, відсутні ознаки езофагіту за даними ЕГДС, немає гістологічних даних за EoE. Водночас ці стани мають принципово різні патофізіологічні механізми формування больового синдрому (табл. 2).

G1c. Розлади проходження повітря через стравохід (Disorders of Esophageal Air Transit)

До розладів проходження повітря через стравохід експертами Rome V було віднесено синдром аерофагії та синдром супрагастральної відрижки. Відомо, що заковтування певної кількості повітря є поширеним фізіологічним явищем у дитячому віці, але його надмірна кількість у педіатричній практиці вже вважається патологією і потребує лікування.

G1c.1. Синдром аерофагії (Aerophagia Syndrome)

Визначення

Синдром аерофагії — це патологічний стан, зумовлений надмірним заковтуванням повітря, що клінічно проявляється відчуттям здуття живота, яке прогресує протягом дня, а також надмірною шлунковою відрижкою та метеоризмом [21]. При порівняльному аналізі класифікацій Rome IV і Rome V суттєвих відмінностей у клінічних проявах і діагностичних критеріях аерофагії в дітей не було встановлено [2, 13]. Обидва консенсуси вказують на однакову частоту і тривалість розладу та обов'язкову наявність надмірного заковтування повітря.

Епідеміологія

Поширеність серед здорових дітей коливається від 0,5 до 6,3 % і варіює в різних регіонах світу [20, 26, 37, 46]. Цей показник є вищим (7 %) серед дітей, які звертаються до дитячих гастроентерологічних клінік [34, 35].

Патофізіологія

В основі патофізіології аерофагії лежить складне поєднання поведінкових, емоційних та анатомо-фізіологічних факторів. При надмірному несвідомому заковтуванні повітря відбувається механічне розтягнення стінок шлунка. У шлунку це призводить до активації вагусних рецепторів розтягнення, подальшого збільшення кількості рефлекторних розслаблень нижнього стравохідного сфінктера (НСС) і появи шлункової відрижки. Коли заковтування повітря є надмірним, газ може призвести до розтягнення просвіту по всьому ШКТ. У товстій кишці розтягнення просвіту викликає здуття живота, біль і метеоризм [2, 6]. За даними літератури, більшість дітей з аерофагією зазнавали впливу стресових життєвих подій, а тривожність виявилася безпосередньою причиною надмірного заковтування повітря [2, 13, 21, 29].

Клінічна оцінка

Більшість дітей з надмірною відрижкою скаржаться на раннє насичення, біль у животі, нудоту і втрату апетиту. Особливістю клінічного перебігу синдрому аерофагії є поступове збільшення здуття живота протягом дня [2, 26, 37]. При оцінці клінічних симптомів необхідно враховувати наявність поведінкових звичок, які можуть посилювати аерофагію, таких як жування жувальної гумки або вживання газованих напоїв [27, 32]. Якщо наявна класична клінічна картина здуття живота, що посилюється протягом дня і зменшується вночі, за відсутності симптомів тривоги, немає потреби підтверджувати діагноз за допомогою інвазивних методів дослідження. У разі діагностичної непевності може бути показане проведення pH-імпедансометрії або манометрії високої роздільної здатності. При синдромі аерофагії pH-імпедансометрія фіксує антеградний рух повітряних бульбашок, які послідовно проходять від проксимального до дистального відділу стравоходу і долають НСС, змінюючи базовий опір у шлунку. Рентгенографія органів черевної порожнини може ви-

Таблиця 2. Диференціально-діагностичні ознаки рефлюксної гіперчутливості та рефлюкс-негативного больового розладу стравоходу

Диференціальна ознака	Рефлюксна гіперчутливість	Рефлюкс-негативний больовий розлад
Провідний механізм розвитку	Периферична сенсибілізація рецепторів стравоходу	Центральна сенсибілізація
Ендоскопічна картина СО стравоходу	Без патологічних змін	Без патологічних змін
Загальний час дії кислоти	Не змінений	Не змінений
Зв'язок симптомів з рефлюксом за даними pH-імпедансометрії	Позитивний зв'язок езофагеальних симптомів з епізодами закидання шлункового вмісту	Езофагеальні симптоми не збігаються за часом з епізодами закидання шлункового вмісту
Препарати першої лінії терапії	ІПП	Когнітивно-поведінкова терапія

явити велику кількість повітря в кишечнику за відсутності рівнів рідини (рівнів Клойбера), що допомагає диференціювати надлишок газу в кишечнику від інших причин здуття (наприклад, запору, абдомінофренічної дисинергії та непрохідності кишечника).

Діагностичні критерії для синдрому аерофагії повинні включати обидва з наведених нижче пунктів:

— надмірне заковтування повітря, що призводить до появи симптомів;

— здуття живота через наявність повітря в просвіті ШКТ, що посилюється протягом дня.

Додаткові критерії:

— посилене виділення газів із ШКТ (флатуленція);

— посилена відрижка і/або вихід газу через зонд для годування, якщо він встановлений;

— вимірювання внутрішньопросвітного імпедансу може підтримати діагноз, але відсутність аерофагії під час вимірювання не виключає його;

— рентгенографія черевної порожнини, що демонструє повітря в просвіті ШКТ як причину здуття.

Лікування

Лікування аерофагії базується на експертній думці. Контрольовані клінічні дослідження або проспективні дослідження відсутні. У літературі описані випадки використання назогастрального зонда для виведення повітря зі шлунка в пацієнтів з гострим тяжким здуттям живота [27]. У пацієнтів із хронічними стабільними симптомами рекомендується обмеження газованих напоїв і сповільнення темпу прийому їжі та пиття. Також рекомендовані заняття з логопедом і КПТ, які спрямовані на зменшення заковтування повітря [35].

G1c.2. Синдром супрагастральної відрижки (Supragastric belching syndrome)

Визначення

Супрагастральна відрижка визначається як поведінковий розлад, що характеризується швидким проштовхуванням повітря в стравохід з подальшим його ретроградним виведенням у ротову порожнину, не досягаючи шлунка [2, 6]. Тривалий час вважалося, що надмірна відрижка є наслідком аерофагії. Водночас, відповідно до класифікації Rome V у педіатричній редакції, було введено нову нозологічну форму — супрагастральна відрижка. При цьому аерофагія та СГВ розглядаються як два окремі розлади з різними патогенетичними механізмами. На відміну від відрижки в пацієнтів із синдромом аерофагії, СГВ не є епізодичним проявом, вона повторюється до кількох десятків разів на хвилину і часто посилюється, коли дитина перебуває в центрі уваги [6, 32,36].

Епідеміологія

На сьогодні дані щодо поширеності СГВ у дітей залишаються обмеженими. При аналізі літератури нами було знайдено лише одне ретроспективне дослідження, присвячене цій проблемі [21]. Зокрема, D. Masui та співавт. проаналізували результати багатоканальної pH-імпедансометрії 287 дітей із клінічною підозрою на ГЕРХ. Ознаки СГВ були верифіковані лише в 7 із 287 (2,4 %) пацієнтів, причому в 3 із них реєстрували понад 13 епізодів відрижки за добу, що перевищує встановлений фізіологічний пороговий рівень.

Патофізіологія

Психосоціальні чинники, такі як стрес, набутий страх перед симптомами й неадаптивні стратегії подолання труднощів, можуть сприяти виникненню та підтримці надмірної відрижки [26]. СГВ є довільною, але підсвідомою поведінкою. Пацієнти створюють негативний тиск у грудній клітці, що призводить до всмоктування повітря в стравохід, коли відкривається верхній стравохідний сфінктер. Одразу після потрапляння повітря в стравохід воно виштовхується шляхом напруження без переміщення повітря в шлунок і без відкриття НСС [23, 47].

Клінічна оцінка

Більшість пацієнтів із синдромом СГВ звертаються зі скаргами на надмірну відрижку, яка виникає поза прийомами їжі та не виникає під час сну. Часто жодні обстеження не потрібні, оскільки історія частих, повторюваних відрижок є патогномонічною для СГВ. Для підтвердження стравохідного походження повітря можна провести внутрішньопросвітний імпеданс-моніторинг стравоходу, при якому відмічається антеградне затікання повітря в стравохід, яке негайно змінюється ретроградним рухом газу (виштовхуванням) ще до того, як імпульс досягне НСС. Також об'єктивне підтвердження діагнозу СГВ у педіатричній практиці базується на кількісному підрахунку епізодів за допомогою 24-годинної багатоканальної внутрішньопросвітної pH-імпедансометрії. Верхньою межею норми, що відокремлює фізіологічний транзит повітря від патологічного, вважається показник понад 13 епізодів СГВ за 24 години [2, 32, 46].

Діагностичні критерії для синдрому супрагастральної відрижки повинні включати все з наведеного нижче:

— напади повторюваної відрижки, що надходять із стравоходу;

— не відповідає критеріям функціональної диспепсії, фізіологічного рефлюкс-асоційованого езофагеального болю або рефлюкс-негативного больового розладу стравоходу.

Додаткові критерії:

— не виникає під час сну;

— відсутність виходу повітря під час відволікання уваги або розмови;

— вимірювання за допомогою імпедансометрії і/або імпеданс-манометрії може підтримати діагноз, але відсутність супрагастральної відрижки під час вимірювання не виключає діагноз.

Лікування

Як згадувалося вище, СГВ — це набуте й самоіндуковане поведінкове явище, що не має органічної основи, тому психологічна терапія відіграє важливу роль в її лікуванні [21, 27, 36]. Першим кроком у лікуванні СГВ є заспокоєння та пояснення поведінкового походження відрижки, а також пояснення її причини. Логопедична терапія є одним з провідних методів, спрямованих на поведінкову модифікацію і руйнування рефлекторного механізму СГВ. Терапевтичний курс включає спеціаль-

Таблиця 3. Диференціально-діагностичні ознаки аерофагії та супрагастральної відрижки в дітей

Ознаки	Аерофагія	Супрагастральна відрижка
Надходження повітря	Шлунок і кишечник	Стравохід
Характер відрижки	Епізодична, поодинока, приносить полегшення	Напади повторюваної відрижки
Здуття живота	Виражене, збільшується протягом дня	Відсутнє
Підвищена флатуленція	Обов'язкова ознака	Не характерна
Тригери виникнення відрижки	Пов'язана із жуванням/їжею	Пов'язана зі стресом
Симптоми під час сну	Відсутні	Відсутні
Дані pH-імпедансометрії	Антеградний рух повітря через НСС у шлунок	Антеградний рух і негайне ретроградне виштовхування повітря зі стравоходу
Напрямки терапії	Корекція харчової поведінки, зменшення тривожності	КПТ, логопедичні вправи

ні дихальні, голосові вправи, що дозволяють пацієнту свідомо заблокувати антеградний транзит повітря в стравохід. За даними ретроспективного аналізу клінічних випадків 48 пацієнтів із СГВ, ефективність логопедичної терапії тривалістю понад 10 сеансів становила 83 % [40]. У дослідженні E. Glasinovic та співавт. [10] було показано, що застосування спеціалізованої КПТ забезпечує клінічну ефективність на рівні 50 % у лікуванні пацієнтів із СГВ. Автори відзначили зниження частоти повторних звернень по медичну допомогу та поліпшення загальної якості життя хворих, причому досягнутий сприятливий терапевтичний ефект стабільно зберігався протягом 12 місяців спостереження.

Отже, незважаючи на подібність скарг на надмірний вміст газу в травному каналі, аерофагія і СГВ мають принципово різні патофізіологічні механізми та потребують різних терапевтичних підходів (табл. 3).

Висновки

1. Упровадження критеріїв Rome V дозволило вперше виділити езофагеальні розлади в самостійну групу в межах педіатричних розладів верхнього відділу ШКТ.

2. Наукове пояснення розвитку езофагеальних розладів змістилося від подразнення СО кислотою в бік мультифакторних порушень нейрорегуляції та порушення цілісності епітеліального бар'єра стравоходу.

3. Застосування pH-імпедансометрії дозволило клініцистам визначити, охарактеризувати та вивчити нові фенотипи езофагеальних розладів.

4. Упровадження концепції позитивної діагностики обгрунтовує необхідність залучення мультидисциплінарної команди, зокрема психотерапевтів і логопедів.

Проспективні дослідження мають бути спрямовані на уточнення поширеності езофагеальних розладів у дітей, визначення специфічних факторів ризику та розробку оптимального персоналізованого лікування.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Esophageal disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1368-1379. doi. 10.1053/j.gastro.2016.02.012.

2. Benninga MA, Rosen R, Borrelli O. Pediatric Disorders of Gut-Brain Interaction: Upper Gastrointestinal Disorders: Rome V Pediatric Disorders of Gut-Brain Interaction. 2nd ed. Raleigh: Rome Foundation. 2026. P.:35-61.

3. Bilgi M, Vardar R, Yildirim E, Veznedaroğlu B, Bor S. Prevalence of psychiatric comorbidity in symptomatic gastroesophageal reflux subgroups. Digestive Diseases and Sciences. 2017;62:984-993. doi: 10.1007/s10620-016-4273-4.

4. Blasi E, Stefanelli E, Tambucci R, et al. Prevalence of non-erosive esophageal phenotypes in children: a European multicenter study. J Neurogastroenterol Motil. 2023;29(2):156-165. doi: 10.5056/jnm22115.

5. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018;(4):1022-1033. doi: 10.1053 /j. gastro.2018.07.009.

6. Drossman DA, Chang L, Tack J. Disorders of Gut-Brain Interaction and the Rome V Process. Gastroenterology. 2026;170(6):1083-1098. doi: 10.1053/j.gastro.2026.02.014.

7. Farmer AD, Ruffle JK, Aziz Q. The Role of Esophageal Hypersensitivity in Functional Esophageal Disorders. J Clin Gastroenterol. 2017 Feb;51(2):91-99. doi: 10.1097/MCG.0000000000000757.

8. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, et al. Association between CYP2C19 extensive metabolizer phenotype and childhood anti-reflux surgery following failed proton pump inhibitor medication treatment. Eur J Pediatr. 2018;177(1):69-77. doi: 10.1007/s00431-017-3051-4.

9. Frazzoni I, Frazzoni M, De Bortoli N, et al. Application of Lyon Consensus criteria for GORD diagnosis: evaluation of conventional and new impedance-pH parameters. Gut. 2021;71:1062-1066. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325531.

10. Glasinovic E, Wynter E, Arguero J. Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol. 2018;113(4):539-547. doi: 10.1038/ajg.2018.15.

11. Gunasagaran HL, Varjavandi V, Lemberg DA, et al. The utility of multichannel intraluminal impedance-pH testing in tailoring the management of paediatric gastro-oesophageal reflux disease. Acta Paediatr. 2020;109(12):2799-2807. doi: 10.1111/apa.15317.

12. Gyawali P, Roman S, Zerbib F, et al. Functional Esophageal Disorders. Gastroenterology. 2026;170(6):1224-1239. doi: 10.1053/j.gastro.2026.02.005.

13. Hyams Jeffrey S, Lorenzo Carlo Di, Saps Miguel. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child Adolescent. Gastroenterology. 2016;150:1456-1468. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.

14. Kia L, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Biomarkers of reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(6):790-797. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.014.

15. Lee ALH, Varjavandi V, Lemberg DA, et al. Does combined multichannel intraluminal impedance and pH (MIIpH) testing improve clinical outcomes in children with gastroesophageal reflux disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71(5):596-603. doi: 10.1097/MPG.0000000000002851.

16. Limarivijai L, Chatcharoenwiwatana P, Pausawasdi N, et al. Imipramine for treatment of esophageal hypersensitivity and functional heartburn: a randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2016;111:217-224. doi: 10.1038/ajg.2015.413.

17. Li X, Ding F, Luo P, et al. Study on the therapeutic effects of drug and cognitive-behavioral therapy on nonerosive reflux disease patients with emotional disorders. Front Psychiatry. 2018;9:115. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00115.

18. Losa Marco, Manz Salomon M, Schindler Valeria, et al. Increased visceral sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional esophageal disorders and non-erosive reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(9):e14177. doi: 10.1111/nmo.14177.

19. Mahoney LB, Nurko S, Rosen R. The prevalence of Rome IV nonerosive esophageal phenotypes in children. J Pediatr. 2017:189:86-91. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.019.

20. Mahoney LB, Rosen R. The spectrum of reflux phenotypes. Gastroenterol Hepatol (NY). 2019;15:648-654. PMCID: PMC6935024. PMID: 31892911.

21. Masui D, Nikaki K, Sawada A, et al. Belching in children: prevalence and association with gastroesophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2021;34(1):e14194. doi: 10.1111/nmo.14194.

22. Nikaki K, Lee C, Ustaoglu A, et al. Esophageal mucosa innervation in children with nonerosive reflux disease. Am J Gastroenterol. 2021;116(8):1727-1729. doi: 10.14309/ajg.0000000000001286.

23. Nikaki K, Sawada A, Ustaoglu A, et al. Neuronal Control of Esophageal Peristalsis and Its Role in Esophageal Disease. Current Gastroenterology Reports. 2019;21:59. doi: 10.1007/s11894-019-0728-z.

24. Patel A, Hasak S, Nix BD, et al. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(2):289-297. doi: 10.1111/apt.14414.

25. Peralta-Palmezano JJ, Guerrero-Lozano R. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school children and adolescents. Korean J Gastroenterol. 2019;25;73(4):207-212. doi: 10.4166/kjg.2019.73.4.207.

26. Popa Stefan L, Surdea-Blaga Teodora, David Liliana. Supragastric belching: Pathogenesis, diagnostic issues and treatment. Saudi J Gastroenterol. 2022;28(3):168-174. doi: 10.4103/sjg.sjg_405_21.

27. Punkkinen J, Nyyssonen M, Walamies M, et al. Behavioral therapy is superior to follow-up without intervention in patients with supragastric belching — A randomized study. Neurogastroenterol Motil. 2022;34(2):e14171. doi: 10.1111/nmo.14171.

28. Pur Neetu Functional Esophageal Disorders in Children. Gastroenterol Clin North Am. 2025 Sep;54(3):503-510. doi: 10.1016/j.gtc.2025.06.001.

29. Rajindrajith S, Gunawardane D, Kuruppu C, et al. Epidemiology of aerophagia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022;17:e0271494. doi: 10.1371/journal.pone.0271494.

30. Oude Nijhuis RAB, Curvers WL, van der Ende M. Utility of Routine Esophageal Biopsies in Patients With Refractory Reflux Symptoms. The American Journal of Gastroenterology. 2012;116(4):816-820. doi: 10.14309/ajg.0000000000001064.

31. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, et al. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. Dis Esophagus. 2016;29(5):490-6. doi: 10.1111/dote.12353.

32. Rosen R, Borrelli O, Faure C, et al. Rome V Pediatric Upper Gastrointestinal Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2026;170(6):1347-1366. doi: 10.1053/j.gastro.2026.01.039.

33. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(3):516-554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.

34. Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, et al. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:847-851. doi: 10.1097/MPG.0000000000001023.

35. Saps M, Velasco-Benitez CA, Blom PJJ, et al. Prospective study of gastrointestinal symptoms in school children of South America. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:391-394. doi: 10.1097/MPG.0000000000001720.

36. Sawada A, Fujiwara Y, Sifrim D. Belching in Gastroesophageal Reflux Disease: Literature Review. J Clin Med. 2020;9(10):3360; doi.org/10.3390/jcm9103360.

37. Scarpato E, Kolacek S, Jojkic-Pavkov D, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents in the Mediterranean region of Europe. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6):870-876. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.005.

38. Tack J, Pandolfino J. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018;154(2):277-288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.

39. Taft TH, Triggs JR, Carlson DA, et al. Validation of the oesophageal hypervigilance and anxiety scale for chronic oesophageal disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(9):1270-1277. doi: 10.1111/apt.14605.

40. Ten Cate L, Herregods TVK, Dejonckere PH, et al. Speech therapy as treatment for supragastric belching. Dysphagia. 2018;33(5):707-715. doi: 10.1007/s00455-018-9890-y.

41. Ustaoglu A, Sawada A, Lee C, et al. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021;320:G804-G815. doi: 10.1152/ajpgi.00013.2021.

42. Ustaoglu A, Nguyen A, Spechler S, et al. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterology & Motility. 2020;32:e14022. doi.org/10.1111/nmo.14022.

43. van Lennep M, Lansink F, Benninga MA, et al. Agedependent normal values for the 'Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised'. Eur J Pediatr. 2024;183(1):445-452. doi: 10.1007/s00431-023-05281-w.

44. Wong MW, Liu TT, Yi CH, et al. Oesophageal hypervigilance and visceral anxiety relate to reflux symptom severity and psychological distress but not to acid reflux parameters. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(7):923-930. doi: 10.1111/apt.16561.

45. Woodland P, Shen Ooi JL, Grassi F, et al. Superficial esophageal mucosal afferent nerves may contribute to reflux hypersensitivity in

nonerosive reflux disease. Gastroenterology. 2017;153(5):1230-1239. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.017.

46. Woodley FW, Ciciora SL, Vaz K. Novel Use of Impedance Technology Shows That Esophageal Air Events Can Be Temporally Associated With Gastroesophageal Reflux Disease-like Symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(1):e7-e11. doi: 10.1097/MPG.0000000000002514.

47. Zad M, Bredenoord AJ. Chronic burping and belching. Curr Treat Options Gastroenterol. 2020;18:33-42. doi: 10.1007/s11938-020-00276-0.

Отримано/Received 22.05.2026
Рецензовано/Revised 04.07.2026
Прийнято до друку/Accepted 20.07.2026

Information about author
Vira Bobrova, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: bobrova30@ukr.net; tel.: 380 (50) 280-66-78; https://orcid.org/0000-00028682-5091

Conflicts of interests. Author declares 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.I. Bobrova
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Rome V criteria. Pediatric disorders of gut-brain interaction: esophageal disorders

Abstract. Background. Over the last decade, the understanding of pediatric disorders of gut-brain interaction has shifted from motility disorders to a comprehensive biopsychosocial model. The updated Rome V (2026) international guidelines introduce an anatomical classification principle and expand the role of modern instrumental methods for diagnosing esophageal pathology. This has enabled the identification of new esophageal disorders and the proposal of multidisciplinary approaches to their treatment. The purpose was to analyze the current state of the issue of pediatric disorders of gut-brain interaction, namely of the upper gastrointestinal tract, based on a review of the updated Rome V criteria, as well as to determine the main changes in diagnosis and patient management. **Materials and methods.** A comprehensive systematic review was performed using PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar databases from 2016 through May 2026. A total of 386 publications were identified, of which 47 met the inclusion criteria. **Results.** The transition to an anatomical classification principle in the Rome V criteria was shown to facilitate a more precise differentiation of functional esophageal disorders in children. The diagnostic characteristics of newly defined disorders, namely reflux hypersensitivity, reflux-negative esophageal pain disorder, and supragastric belching, were systematically analyzed. An evidence-based algorithm for the use of pH-impedance monitoring and high-resolution esophageal manometry was developed. Furthermore, the inclusion of multidisciplinary specialists, particularly psychotherapists and speech therapists, in personalized management strategies was justified. **Conclusions.** Prospective studies should be directed at clarifying the prevalence of pediatric esophageal disorders, identifying specific risk factors, and developing treatment.

Keywords: Rome V criteria; disorders of gut-brain interaction; pediatric esophageal disorders; esophageal pH-impedance monitoring



Професор Олександр Євгенійович Абатуров: видатний науковець та фундатор сучасної педіатричної школи

Все генетично детерміновано.
О.Є. Абатуров

31 липня виповнилося 70 років завідувачу кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету професору, доктору медичних наук, заслуженому діячу науки і техніки України Олександру Євгенійовичу Абатурову. Колектив кафедри та редакція журналу «Здоров'я дитини» щиро вітають видатного педіатра, вченого, педагога та головного редактора. Відзначають його ерудицію, клінічне мислення, педагогічну майстерність, широту наукових інтересів, людяність та вміння надихати учнів. Бажають здоров'я, нових відкриттів та творчих успіхів.

Витоки формування особистості та початок професійного шляху

Історія розвитку медичної науки складається з діяльності видатних особистостей, які формують нові наукові напрями, створюють власні школи та забезпечують наступність поколінь дослідників і практичних лікарів. Серед провідних представників педіатричної науки особливе місце належить доктору медичних наук, професору, заслуженому діячу науки і техніки України Олександру Євгенійовичу Абатурову — відомому вченому, клініцисту, педагогу, організатору вищої медичної освіти та наставнику численних учнів.

Його професійна діяльність охоплює понад чотири десятиліття розвитку вітчизняної педіатрії та медичної освіти. Наукові праці професора О.Є. Абатурова стали вагомим внеском у розуміння патогенетичних механізмів захворювань у дітей, а педагогічна діяльність сприяла формуванню цілої генерації висококваліфікованих лікарів і науковців.

Формування вченого та наукова наступність

Науковий шлях професора Олександра Євгенійовича Абатурова формувався під впливом видатних представниць дніпровської педіатричної школи — професорів Тамари Олексіївни Богомаз та Діани Георгіївни Кулінич. Саме ця наукова традиція, що поєднувала фундаментальний підхід до досліджень із клінічною спрямованістю, стала основою його подальшої професійної діяльності. За час роботи у Дніпровському державному медичному

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

університеті Олександр Євгенійович пройшов блискучий шлях від клінічного ординатора, асистента, доцента до професора, завідувача кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. У 1989 році Олександр Євгенійович Абатуров під керівництвом професора Т.О. Богомаз захистив кандидатську дисертацію «Клініко-імунологічні особливості гострих респіраторних інфекцій у дітей», працюючи вже асистентом кафедри. У 1996 році під керівництвом професорів Д.Г. Кулінич та Л.В. Ковальчука Олександр Євгенійович захистив докторську дисертацію «Часто хворіючі діти і диференційований підхід до імунореабілітації стану їх здоров'я», що стало важливою віхою у формуванні його як самостійного вченого, здатного не лише розвивати існуючі концепції, а й створювати нові наукові підходи до вирішення актуальних проблем медицини дитинства.

Важливою особливістю діяльності професора О.Є. Абатурова є органічне поєднання фундаментальних досліджень із практичними потребами клінічної педіатрії. Саме цей підхід дозволив забезпечити високий рівень впровадження результатів наукових досліджень у практичну охорону здоров'я.

Професор О.Є. Абатуров — автор понад 1040 наукових робіт, зокрема 49 монографій та 86 статей у виданнях, індексованих в наукометричній базі Scopus, та 18 статей у виданнях, індексованих у Web of Science, у таких міжнародних журналах, як *Metabolism. Clinical and Experimental. Acta Medica (Hradec Králové), American Journal of Otolaryngology, Wiadomości Lekarskie, Alergologia Polska — Polish Journal of Allergology, Pediatria Polska — Polish Journal of Paediatrics, Portuguese Journal of Pediatrics, Journal of Rehabilitation Medicine, American Heart Journal, Hormone Research in Paediatrics.*

Наукова школа професора О.Є. Абатурова

Справжня цінність діяльності вченого визначається не лише особистими досягненнями, а й здатністю формувати наукову школу та забезпечувати спадкоємність знань. За роки наукової діяльності професор О.Є. Абатуров створив потужний науковий колектив, який працює над актуальними проблемами сучасної педіатрії.

Наукові ідеї професора Абатурова здатні випереджати час та передбачати найбільш перспективні напрямки наукових досліджень. Основними напрямами досліджень сформованої ним наукової школи є вивчення молекулярно-генетичних механізмів розвитку інфекційно-запальних захворювань у дітей, ролі факторів вродженого та адаптивного імунітету, особливостей формування мікробіому дихальної та травної систем, а також пошук нових підходів до профілактики й лікування найбільш поширених дитячих захворювань цивілізації.

Наукова школа професора О.Є. Абатурова об'єднує дослідження у сфері дитячої гастроентерології, ендокринології, кардіоревматології, алергології, пульмонології, інфектології та клінічної імунології. Така міждисциплінарність дозволяє комплексно підходити до вирішення сучасних проблем педіатрії та створює умови для впровадження персоналізованих підходів до лікування дітей.

За його науковим консультуванням та під керівництвом виконано і захищено 7 кандидатських (Петренко Л.Л., Височина І.Л., Завгородня Н.Ю., Степанова Ю.Ю., Русакова О.О., Нікуліна А.О., Токарєва Н.М.), 5 докторських дисертацій (Височина І.Л., Чернишова О.Ю., Вакуленко Л.І., Нікуліна А.О., Дитятковський В.О.), 2 дисертації на здобуття ступеня доктора філософії (Бабич В.Л., Товарницька А.О.). Його учні продовжують наукові дослідження як в Україні, так і за її межами, розвиваючи започатковані ним напрями та забезпечуючи подальший розвиток української педіатричної науки.

Важливою складовою діяльності наукової школи є активна участь у міжнародному науковому співробітництві. Співробітники кафедри щорічно подають результати понад 30 досліджень на національних і міжнародних конгресах, конференціях та симпозіумах, що сприяє інтеграції української науки до світового наукового простору.

Педагогічна концепція та організація вищої медичної освіти

Педагогічна діяльність професора О.Є. Абатурова є яскравим прикладом гармонійного поєднання високої наукової культури, клінічного досвіду та педагогічної майстерності.

О.Є. Абатуров очолював кафедру пропедевтики дитячих хвороб у 1993–1996 роках, а з 2008 року став завідувачем кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики. Під його керівництвом кафедра перетворилася на сучасний освітньо-науковий центр підготовки лікарів-педіатрів, інтернів, магістрів та молодих науковців.

Особливістю педагогічної концепції професора є формування клінічного мислення на основі глибокого розуміння фундаментальних механізмів розвитку захворювань. Він завжди наголошував, що сучасний лікар повинен не лише володіти алгоритмами діагностики та лікування, а й розуміти патогенез патологічного процесу, що дозволяє приймати обґрунтовані клінічні рішення.

Значний внесок професор О.Є. Абатуров зробив у вдосконалення навчально-методичного забезпечення освітнього процесу. Він є співредактором та співавтором 9 підручників, зокрема й національного підручника з педіатрії (включно з виданням англійською мовою), 32 навчальних посібників та методичних рекомендацій, які використовуються у підготовці студентів медичних закладів вищої освіти.

Лекційний курс Олександра Євгенійовича — синергія класичних форматів із цифровими технологіями, мультимедійними засобами та інтерактивними елементами навчання. Яскравий дизайн презентацій лекційного контенту студентоцентричних мультимедійних лекцій завжди викликав зацікавленість серед здобувачів вищої медичної освіти.

Важливою складовою його педагогічної діяльності є виховання у майбутніх лікарів високих морально-етичних принципів, професійної відповідальності та гуманістичного ставлення до пацієнтів. Для багатьох поколінь студентів він є прикладом справжнього лікаря-науковця, який поєднує професійну компетентність із людяністю та принциповістю.

Фундаментальні наукові здобутки та клінічний доробок

Науковий і клінічний доробок професора О.Є. Абатурова займає важливе місце в історії розвитку української педіатрії початку XXI століття.

Його дослідження сприяли поглибленню уявлень про патогенез багатьох дитячих захворювань, що дозволило вдосконалити існуючі лікувально-профілактичні програми та розробити нові підходи до ведення пацієнтів. Провідними напрямками наукової роботи професора О.Є. Абатурова є розробка моделей персоналізованої діагностики та лікування хвороб респіраторної, ендокринної, травної систем і алергічних коморбідних станів у дітей та підлітків на основі генотипування за однонуклеотидними поліморфізмами асоційованих генів; розробка засобів профілактики несприятливого перебігу та лікування інфекційно-запальних захворювань респіраторного і травного тракту в дітей; медикаментозна корекція функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді з визначенням рівня експресії мікро-РНК; роль молекулярних механізмів неспецифічного вродженого імунітету в розвитку хелікобактерної інфекції та респіраторних захворювань у дітей та підлітків. Стратегія пошуку нових маркерів-кандидатів на основі повногеномного дослідження методом секвенування нової генерації в патогенезі низькорівневого запалення при ожирінні та асоційованих з ним ускладненнях в популяції дітей та підлітків дозволить знизити ризик метаболічно асоційованих захворювань.

З огляду на одну із суттєвих проблем сьогодення, що зумовлена пандемією коронавірусної інфекції (COVID-19), у фокусі наукових доробок професора О.Є. Абатурова та співробітників очолюваної ним кафедри педіатрії 1 та медичної генетики є підняття питання про основні патогенетичні особливості коронавірусної інфекції в дитячому віці, найбільш значимі епідеміологічні моменти інфікування вірусом SARS-CoV-2, механізми розвитку відповідної реакції вродженої й адаптивної імунної системи макроорганізму на інфікування та профілактичні і терапевтичні стратегії, спрямовані на подолання цього інфекційного процесу.

Як керівник опорної кафедри, предметної комісії з дисципліни «Педіатрія» професор О.Є. Абатуров брав активну участь у розробці типових навчальних програм, освітніх стандартів та клінічних протоколів, що визначають сучасні підходи до підготовки лікарів і надання медичної допомоги дітям в Україні.

Тривалий час він залучався експертом МОЗ України щодо розробки сучасних технологій діагностики та лікування хвороб дитячого віку, є членом Асоціації педіатрів України, головою Асоціації дитячих гастроентерологів Дніпропетровської області, головою проблемної комісії «Здоров'я матері та дитини» Дніпровського державного медичного університету.

Важливою складовою його діяльності є популяризація принципів 5П-медицини (**П**рогностичності (Predictive); **П**рофілактичності (Preventive); **П**ерсоналізації (Personalized); **П**артисипативності (Participatory) та **П**рецизійності (Precision)), що інтегровані в концептуальну архітектуру системи підтримки прийняття клінічних рішень (clinical decision support systems — CDSS) *Disease Clearance* серед практичних лікарів. Під його керівництвом регулярно проводяться науково-практичні конференції, школи-семінари та освітні заходи для педіатрів, сімейних лікарів, дитячих гастроентерологів та інших фахівців.

Завдяки його багаторічній редакторській діяльності суттєво підвищився науковий рівень українських педіатричних видань, що сприяло розвитку академічної культури та поширенню сучасних наукових знань серед медичної спільноти.

Державне та міжнародне визнання

Результати фундаментальних наукових досліджень професора О.Є. Абатурова використано для створення численних уніфікованих протоколів лікування і спостереження дітей і підлітків з хворобами органів дихання, травлення та імунними розладами.

За наукові досягнення в галузі педіатрії О.Є. Абатуров нагороджений Почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я України, мера Дніпропетровська, подяками Міністерства охорони здоров'я України, Асоціації педіатрів України, ректора університету, Почесною грамотою за книгу «Хламідіоз у дітей», медаллю за заслуги перед містом Дніпропетровськом.

Має індекс Гірша за Google Scholar — 23, один із найвищих серед вчених-педіатрів країни.

Людина, Учитель, Наставник

Попри значні наукові та професійні досягнення, колеги та учні насамперед відзначають людські якості Олександра Євгеновича — високу інтелігентність, доброзичливість, принциповість, працелюбність та готовність підтримати молодих науковців.

Для багатьох поколінь лікарів він став не лише науковим керівником чи викладачем, а справжнім наставником, який формує професійний світогляд, прищеплює культуру наукового мислення та вчить відповідальності перед пацієнтом і суспільством.

Саме завдяки таким особистостям зберігаються найкращі традиції української медичної школи та забезпечується її подальший розвиток.

Професор Олександр Євгенійович Абатуров належить до когорти вчених, чия діяльність суттєво вплинула на розвиток сучасної української педіатрії, медичної науки й освіти. Його багаторічна праця стала прикладом відданого служіння медицині, науці та суспільству.

Створена ним наукова школа, численні учні, вагомий науковий доробок і впроваджені в практику результати досліджень є надійним фундаментом для подальшого розвитку педіатричної науки в Україні. Сьогодні ідеї професора О.Є. Абатурова продовжують жити у працях його учнів та послідовників, а його внесок у підготовку лікарів і науковців залишається важливою складовою розвитку національної системи охорони здоров'я.

Ювілей професора Олександра Євгеновича Абатурова — це нагода висловити щиру вдячність за багаторічну самовіддану працю, наукове лідерство та вагомий внесок у формування сучасного обличчя української педіатрії.

Учні, колеги, співробітники кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету і вся педіатрична громадськість Дніпропетровщини



Топічна діагностика — альфа і омега неврологічної науки, це універсальний ключ до успішної роботи кожного фахівця у цій надскладній галузі знань.

AKSIMED.UA (044) 390-0055