

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

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 20, № 4, 2025

ZASLAVSKY
Publishing house

Том 20, № 4, 2025

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

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

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 20, № 4, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 4, 2025

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



Співзасновники:

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

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного медичного університету від 26.06.2025 р., протокол № 13

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. 10,34
Зам. 2025-ch-146. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

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

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

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

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

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

Наукові консультанти

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

Відповідальний секретар
Бабиш В.Л. (Дніпро, Україна)

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2025
© Донецький національний медичний університет, 2025
© Заславський О.Ю., 2025



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 20, № 4, 2025

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)



Co-founder:

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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 26.06.2025, Protocol № 13

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 10.34.
Order 2025-ch-146. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

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

www.mif-ua.com

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)

Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)

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

Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)

Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)

Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)

Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)

Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

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

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

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

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Babych V.L. (Dnipro, Ukraine)

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

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

Зміст

Лікарю, що практикує

Шадрін О.Г., Горянська М.Г.
Постінфекційний синдром
подразненого кишечника у дітей:
шляхи корекції..... 7

Siti Annisa Dewi Rani,
Retno Asih Setyoningrum,
Arda Pratama Putra Chafid, Rika Hapsari
Підліткова пневмококова пневмонія
з плевральним випотом у країні,
що розвивається: клінічний випадок ... 80

Оригінальні дослідження

Слюсар Н.А., Кривопустов С.П.
Роль серотоніну та мелатоніну
у формуванні клінічних проявів
функціональних гастроінтестинальних
розладів, що супроводжуються
абдомінальним болем, у дітей
в умовах воєнного стану 12

Прохорова М.П., Купкіна А.В.
Порівняльний аналіз сублінгвальної
та підшкірної алергенспецифічної
імунотерапії у дітей з бронхіальною
астмою, сенсibilізованих до пилоквих
алергенів: вплив на цитокіновий
профіль та імунну відповідь 19

Шешукова О.В., Мосієнко А.С.,
Поліщук Т.В., Лохматова Н.М.,
Бауман С.С., Костенко В.Г., Попело Ю.В.
Збройні конфлікти
як чинник ризику розвитку карієсу
в дітей 29

Левенець С.С., Никитюк С.О.,
Гаріян Т.В., Дживак В.Г.
Актуальність використання вітаміну D₃
з профілактичною метою в дітей
раннього віку 36

M. Syahrezki, A.M. Putera, Irwanto
Вплив повсякденної сімейної
активності на депресію, тривогу
та якість життя в дітей із харчовою
алергією 42

Contents

Practicing Physician

O.H. Shadrin, M.H. Horianska
Post-infectious irritable
bowel syndrome in children:
ways of correction 7

Siti Annisa Dewi Rani,
Retno Asih Setyoningrum,
Arda Pratama Putra Chafid, Rika Hapsari
Adolescent pneumococcal pneumonia
with pleural effusion in developing
country: a case report 80

Original Researches

N.A. Sliusar, S.P. Kryvopustov
The role of serotonin and melatonin
in the development of clinical
manifestations of functional
gastrointestinal disorders associated
with abdominal pain in children
during wartime 12

M.P. Prokhorova, A.V. Kupkina
Comparative analysis of sublingual
and subcutaneous allergen-specific
immunotherapy in children
with bronchial asthma sensitized
to pollen allergens: effect on cytokine
profile and immune response 19

O.V. Sheshukova, A.S. Mosiienko,
T.V. Polishchuk, N.M. Lokhmatoва,
S.S. Bauman, V.H. Kostenko, Yu.V. Popelo
Armed conflicts as a risk factor
for the development of dental caries
in children 29

S.S. Levenets, S.O. Nykytyuk,
T.V. Hariyan, V.H. Dzhyvak
The relevance of using vitamin D₃
for prophylactic purposes in young
children 36

M. Syahrezki, A.M. Putera, Irwanto
The impact of daily family
activities on depression, anxiety,
and quality of life in children
with food allergies 42

<i>Azizah Hamida, Retno Asih Setyoningrum</i> Дисемінований туберкульоз з ураженням центральної нервової системи в підлітка: наслідки пропущеної профілактичної терапії та відсутності імунізації 47	<i>Azizah Hamida, Retno Asih Setyoningrum</i> Disseminated tuberculosis with central nervous system involvement in an adolescent: the consequences of missed preventive therapy and absent immunization 47
<i>Siti Annisa Dewi Rani, Irwanto, Taufiq Hidayat</i> Поведінкові розлади інтерналізації в дітей із вродженими вадами серця 51	<i>Siti Annisa Dewi Rani, Irwanto, Taufiq Hidayat</i> Internalizing behavioral problems in pediatric patients with congenital heart disease 51
<i>Azizah Hamida, Nur Aisiyah Widjaja, Retno Asih Setyoningrum</i> Вплив харчових продуктів для спеціальних медичних цілей на рівень інтерлейкіну-10, співвідношення маси тіла й віку та довжини тіла й віку в дітей віком 1–5 років із недостатньою масою тіла, затримкою росту і туберкульозною інфекцією 56	<i>Azizah Hamida, Nur Aisiyah Widjaja, Retno Asih Setyoningrum</i> The impact of food for special medical purposes on interleukin-10, weight-for-age, and length-for-age in children aged 1–5 years with underweight, stunting, and tuberculosis infection 56
<i>Alif Mutahhar, Mahrus A. Rahman</i> Аналіз факторів ризику аритмії, аортальної та трикуспідальної регургітації в дітей із дефектом міжшлуночкової перегородки після транскатетерного закриття 61	<i>Alif Mutahhar, Mahrus A. Rahman</i> Risk factor analysis of arrhythmia, aortic, and tricuspid regurgitation in children with ventricular septal defect following transcatheter closure 61
<i>Muhammad Abbud Widadputra, Retno Asih Setyoningrum, Agus Harianto</i> Туберкульоз у дитини на ізольованому острові: клінічний випадок з острова Масалембу (Індонезія) 69	<i>Muhammad Abbud Widadputra, Retno Asih Setyoningrum, Agus Harianto</i> Pediatric tuberculosis on isolated island: a case study from Masalembu Island, Indonesia 69
<i>Alif Mutahhar, Nur Rochmah, Muhammad Faizi</i> Депресія, тривога, стрес та рівень глікозильованого гемоглобіну в підлітків із цукровим діабетом 1-го типу 73	<i>Alif Mutahhar, Nur Rochmah, Muhammad Faizi</i> Depression, anxiety, stress, and glycosylated hemoglobin levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus 73

Огляд літератури

<i>Аряєв М.Л., Коропєць В.В., Сеньківська Л.І., Усенко Д.В., Павлова В.В., Лотиш Н.Г.</i> Менеджмент больового синдрому у дітей (огляд літератури) 83

Review of Literature

<i>M.L. Aryayev, V.V. Koropets, L.I. Senkivska, D.V. Usenko, V.V. Pavlova, N.G. Lotysh</i> Management of pain syndrome in children (literature review) 83

ESBULARDI
ЕСБУЛАРДІ™

**ЖИВІ
САХАРОМІЦЕТИ
БУЛАРДІ
ПОСИЛЕНІ
ЦИНКОМ**

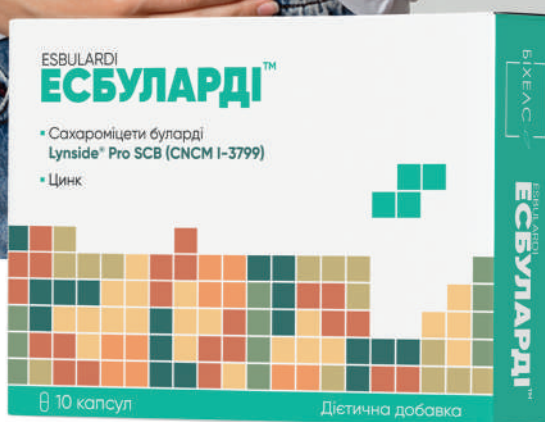


СКЛАД:

1 капсула містить:

- Сахароміцети буларді **Lynside® Pro SCB** (**Saccharomyces boulardii CNCM I-3799**) – 250 мг
- Цинк (у формі цинку глюконату) – 10 мг

S.boulardii + цинк – комбінація рекомендована ВООЗ та ВГО при діарейі будь-якої етіології¹.

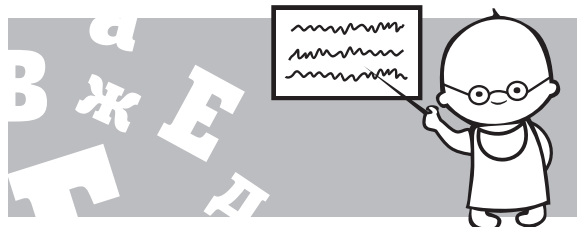


¹ <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну добавку Есбуларді™ призначено виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозиумах та семінарах медичної тематики. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами серед невизначеного кола осіб заборонено. Перед призначенням необхідно ознайомитись з листом-вкладенням упаковки Есбуларді™.





УДК 616.34-002-053.2

Шадрін О.Г., Горянська М.Г.

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Постінфекційний синдром підразненого кишечника у дітей: шляхи корекції

Резюме. Серед захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей чільне місце займає постінфекційний синдром підразненого кишечника (ПІ-СПК), який діагностується на основі Римських критеріїв IV перегляду. Для діагностики ПІ-СПК важливими є наявність рецидивуючих болів у животі, асоційованих зі зміною характеру дефекацій, пов'язаних з попереднім епізодом гострого інфекційного гастроентериту. Патогенез ПІ-СПК є багатofакторним та включає зміни в кишковому мікріомі, кишковому епітелії, імунну дисрегуляцію та зміни в нейрональному збудженні. Експертна оцінка застосування комбінації *Saccharomyces boulardii* та цинку в комплексній терапії дітей 7–12 років з діарейною формою ПІ-СПК свідчила про нормалізацію кратності та характеру випорожнень, усунення абдомінального больового синдрому, метеоризму у 89,2 % дітей.

Ключові слова: синдром підразненого кишечника; діти; *Saccharomyces boulardii*

Одним з найбільш частих захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей є синдром підразненого кишечника (СПК). Він характеризується хронічним болем у животі, пов'язаним з розладами кишечника, як-от діарея, запор або їх комбінація (Drossman D.A., 2016). Хоча етіологія СПК є гетерогенною та залишається не повністю з'ясованою, було показано, що гострий інфекційний гастроентерит (бактеріальний, вірусний та протозойний) є одним із найбільш поширених факторів ризику розвитку СПК (Klem F., 2017). На сьогодні стани, які виникають і тривають після перенесеного гострого гастроентериту (постінфекційна ентеропатія, постентеритний синдром, синдром мальабсорбції після перенесеного гастроентериту), називають постінфекційним СПК (ПІ-СПК). Поширеність ПІ-СПК після перенесеного гострого гастроентериту орієнтовно становить 11,5 % (Klem F., 2017). ПІ-СПК частіше відмічається у дітей. Також значно збільшується ризик розвитку ПІ-СПК, якщо попередній гострий гастроентерит супроводжувався тривалою діареєю, наявністю гематохезії, болю в животі та

супроводжувався госпіталізацією пацієнта (Klem F., 2017; Berumen A., 2020).

Робоча група Римського фонду запропонувала такі діагностичні критерії для ПІ-СПК на основі Римських критеріїв IV (Mearin F., 2016):

I. Рецидивуючий біль у животі, в середньому щонайменше 1 день на тиждень протягом останніх 3 місяців, з початком симптомів щонайменше за 6 місяців до встановлення діагнозу, пов'язаний з 2 або більше критеріями з наступних:

- а) зв'язок з дефекацією;
- б) зміна частоти випорожнень;
- с) зміна консистенції калу.

II. Підтримуючі критерії:

1. Наявність епізоду інфекційного гастроентериту, що визначається одним із таких способів:

- а) позитивна культура у симптоматичної особи;
- б) наявність щонайменше 2 з наступних гострих симптомів: лихоманка, блювання та діарея.

2. Захворювання не повинно відповідати критеріям СПК до початку інфекційного гастроентериту.

3. Розвиток симптомів або одразу після зникнення симптомів гострого інфекційного гастроентериту, або протягом 30 днів після зникнення гострих симптомів.

Для оптимізації діагностики та лікування ПІ-СПК додатково класифікується на чотири підтипи на основі переважаючого типу випорожнень (тип випорожнень, характерний для $\geq 1/4$ випорожнень) за Брістольською шкалою калу: СПК з переважанням діареї (СПК-Д), переважанням запору (СПК-З), змішаний тип випорожнень (СПК-М) та некласифікований (СПК-Н). Змішаний СПК та СПК з діареєю є найпоширенішими фенотипами, що становлять приблизно 46 та 40 % випадків відповідно (Klem F., 2017).

Окрім симптомів, що відповідають критеріям ПІ-СПК, у пацієнтів після перенесеного інфекційного гастроентериту можуть реєструватись додаткові симптоми з боку ШКТ. Зокрема, після кампілобактерного ентериту у 21 % пацієнтів виявляли ПІ-СПК, однак додатково 9 % пацієнтів страждали від болю в животі, який виник вперше, розладів кишечника або їх поєднання, які не відповідали Римським критеріям (Verumen A., 2020). Крім того, приблизно у 50 % пацієнтів з СПК-З прояви змінювалися на СПК-М або СПК-Д після епізоду кампілобактерного ентериту (Verumen A., 2020). У 38 % пацієнтів мало місце збільшення частоти болю після інфекції.

У патофізіології ПІ-СПК ключову роль відіграють зміни в кишковому мікробіомі, кишковому епітелії та нейрональному збудженні.

Мікробіота кишечника виконує в організмі дитини багато функцій, а зміна нормального мікробіому може відображатись порушенням травлення, метаболізму та продукування цінних поживних речовин, розладами формування імунітету, порушенням захисту від патогенів та чужорідних антигенів. У пацієнтів з ПІ-СПК порушення мікробіому характеризувалось збільшенням кількості *Bacteroidetes* та зменшенням кількості *Firmicutes* та *Clostridiales* в 12 разів порівняно зі здоровими обстеженими (Jalanka J., 2015). Аналогічні результати збільшення кількості *Bacteroides* та зменшення кількості *Clostridiales* у пацієнтів з ПІ-СПК отримані в дослідженнях, проведених у Великій Британії та Швеції. Більше того, схильність до розвитку гострої інфекції та ПІ-СПК також може залежати від складу мікробіоти до інфікування (Dicksved J., 2014).

Прикладом впливу дисбіозу на фізіологію хазяїна є зміни активності кишкових протеаз, які є важливими показниками стану кишкового бар'єра та вісцеральної гіперчутливості (Tooth D., 2014). У пацієнтів з ПІ-СПК відмічається вища фекальна протеолітична активність, пов'язана з більшою вираженістю симптомів, підвищеною проникністю дистальних відділів кишечника та меншою мікробною різноманітністю (Edogawa S., 2020). Крім того, зміни мікробіоти також можуть спричиняти порушення всмоктування жовчних кислот у пацієнтів з ПІ-СПК, що може провокувати діарею (Niaz S.K., 1997).

Порушення стану кишкового епітелію є ще одним важливим фактором виникнення ПІ-СПК. При

гострому гастроентериті наявна пошкоджувальна дія щодо кишкового епітелію (запалення, набряк, у деяких випадках кровотеча), часто довготривала (Barbara G., 2019). Пацієнти з ПІ-СПК мають змінену експресію генів, відповідальних за метаболізм серотоніну (Dunlop S.P., 2003), та збільшену щільність ентерохромафінних клітин, які вивільняють серотонін (Verumen A., 2021). Останні дослідження доводять більшу проникність слизової оболонки кишечника при ПІ-СПК (Dunlop S.P., 2006), вплив генетичних варіацій Е-кадгерину (CDH1) на ризик ПІ-СПК (Villani A.C., 2010).

Значимим патогенетичним фактором ПІ-СПК є нейрональна активація. Було показано, що кишкові патогени впливають на збудливість та зменшення кишково-асоційованих нейронів, критично важливих для моніторингу та підтримки гомеостазу в кишечнику, сприяючи засвоєнню поживних речовин, моториці товстої кишки (Veiga-Fernandes H., 2016), а також активації імунних клітин (Muller P.A., 2020). Відновлення здорового мікробіому може призводити до відновлення функції кишково-асоційованих нейронів (Matheis F., 2020).

При інфекційному гастроентериті відбуваються зміни імунної відповіді, а у пацієнтів з ПІ-СПК відмічається підвищений рівень цитокінів IL-1 β , IL-10, IL-13 та INF γ через тривалий час після гострої інфекції (Sundin J., 2015; Chen J., 2012). Аналіз результатів біопсії товстої кишки пацієнтів з ПІ-СПК засвідчує значне вивільнення прозапальних цитокінів як результат порушення реагування на коменсальні бактерії, що створює середовище тривалої імунної дисрегуляції (Sundin J., 2015). Було виявлено тривале збільшення тучних клітин, макрофагів та моноцитів, Т-лімфоцитів та внутрішньоепітеліальних лімфоцитів при ПІ-СПК (до 5 років) після перенесеної інфекції (Verumen A., 2021). Повідомляється про значне збільшення частки CD4+ Т-клітин та CD4+/CD8+ клітин у власній пластинці біоптатів слизової оболонки пацієнтів з ПІ-СПК. У пацієнтів з ПІ-СПК, ймовірно, спостерігається зсув у відповіді Т-хелперів зі збільшенням співвідношення Th1/Th2, збільшенням рівня INF γ та зміною рівня IL-10 (Chen J., 2012). У стані постійного порушення рівноваги підвищений рівень Th1-клітин може опосередковувати біль через вплив на проникність кишечника (Long Y., 2018).

Значна кількість досліджень доводить, що суттєвим фактором розвитку ПІ-СПК є порушення в організмі гомеостазу цинку, який необхідний для підтримки структури і функції слизової оболонки кишечника. Дисбаланс цинку може спричинити порушення функції епітеліального бар'єра, зміну імунної відповіді та кишковий дисбактеріоз, що є патогенетичними механізмами виникнення ПІ-СПК (Wan Y., 2022). В умовах дефіциту цинку знижується експресія білків щільних контактів, збільшується проникність кишкового епітелію та порушується функція кишкового бар'єра слизової оболонки (Miyoshi Y., 2016). Регенерація слизової оболонки кишечника після гострого гастроентериту відбувається за участі цинку, зважаючи на його роль у

безперервному самооновленні клітин кишкового епітелію, фізіології келихоподібних клітин кишечника, продукції і складі муцинів (Maares M., 2020), функції клітин Панета. Тобто порушення функції бар'єра слизової оболонки кишечника при ПІ-СПК може бути опосередковане дефіцитом цинку. Крім того, гомеостаз цинку відіграє певну роль у регулюванні імунної функції кишкових макрофагів та експресії секреторного імуноглобуліну А (Wan Y., 2022).

Стресові ситуації, тривога та депресія, що здатні впливати на функціонування шлунково-кишкового тракту, є особливо актуальними для України під час війни. Порушення осі кишечника — мозок на тлі психосоціальних факторів сприяє розвитку ПІ-СПК (Farsi F., 2022). Психологічний стрес діє як тригер через його негативний вплив на проникність та моторику кишечника, гіперчутливість до вісцерального болю. Гострі та хронічні стресові ситуації призводять до секреції кортикотропін-рилізінг-гормону, активуючи гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь та створюючи нові передумови для розвитку синдрому подразненого кишечника. Окрім того, стресіндукований дисбактеріоз модулює нейроімуноендокринну систему та впливає на вісь мозок — кишечник (Settanni C.R., 2021).

Варіанти лікування ПІ-СПК у дітей на сьогодні обмежені. Першим кроком є встановлення ефективних комунікативних зв'язків лікаря з пацієнтом і його батьками та заспокоєння пацієнтів. Слід пояснити пацієнтові про зв'язок між інфекцією та розвитком хронічних шлунково-кишкових симптомів та запевнити, що ПІ-СПК, як правило, має доброякісний перебіг, а симптоми зменшуються, а іноді й зникають з часом у багатьох пацієнтів, особливо при вірусній етіології попередньої інфекції (Klem F., 2017).

Оскільки значна частина пацієнтів з ПІ-СПК має СПК-Д або СПК-М, розумним початковим підходом є 4–8-тижневе обмеження низькоферментованих олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів та поліолів (дієта FODMAP), оскільки було продемонстровано, що вони поліпшують симптоми при СПК з діареєю (Halmos E.P., 2014). Застосування безглютенної дієти у пацієнтів з ПІ-СПК без целіакії не виявилось ефективним.

З огляду на суттєву роль змін кишкової мікробіоти в механізмах розвитку ПІ-СПК, перспективним для модуляції мікробіоти при ПІ-СПК є застосування пробіотиків, особливо в дитячій популяції. Метою застосування пробіотичних штамів є зниження запалення, поліпшення бар'єрної функції та зниження вісцеральної чутливості (Mari A., 2020).

Висока ефективність при синдромі діареї у дітей, за даними клінічних досліджень, була показана при використанні сахароміцет буларді (*Saccharomyces boulardii*). Сахароміцети буларді — активні висушені дріжджі, які проявляють антимікробну дію, а механізм їх дії пов'язаний зі здатністю пригнічувати ріст патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів. Серед головних властивостей сахароміцетів буларді є вироблення протеаз, що розщеплюють ток-

сини бактерій та впливають на рецептори тонкокишкового епітелію, з якими можуть зв'язуватися токсини. Також для них описане зменшення секреції води та електролітів у просвіт кишечника. Це досягається шляхом зниження продукції циклічного аденозинмонофосфату в клітинах тонкокишкового епітелію (Czerucka D., 1999).

Згідно з документом ESPGHAN 2020 року (Szajewska H., 2020), заснованим на аналізі 29 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), надано докази того, що при застосуванні *Saccharomyces boulardii* зменшується тривалість діареї (23 РКД, $n = 3450$, MD $-1,06$ дня, 95% ДІ: від $-1,32$ до $-0,79$; висока гетерогенність), зменшується тривалість госпіталізації (8 РКД, $n = 999$, MD $-0,85$ дня, 95% ДІ: від $-1,35$ до $-0,34$) та ризик діареї з 2-го по 7-й день застосування пробіотика.

У дослідженні Mourey та співавт. (Mourey F., 2020) серед 100 дітей віком від 3 до 36 місяців час тривалості діареї був значно коротшим у групі, у якій застосовувались *Saccharomyces boulardii*, порівняно з групою плацебо (66 ± 12 годин проти 95 ± 18 годин відповідно, $P = 0,0001$). Швидша ремісія в групі, яка приймала *Saccharomyces boulardii*, також була підтверджена швидшою нормалізацією консистенції випорожнень.

У дослідженні за участі 200 дітей був оцінений ефект додавання до оральної регідраційної терапії (ОРТ) *Saccharomyces boulardii* порівняно з лише ОРТ. Результат оцінювали за тривалістю діареї та поліпшенням кількості добових випорожнень на п'ятий день лікування. Поліпшення було більшим у групі *Saccharomyces boulardii* порівняно з контрольною групою [92/100 (92 %) проти 71/100 (71 %) відповідно] (Khan N.M., 2021).

Метааналіз (Li Z., 2021) визначив *Saccharomyces boulardii* як ефективний пробіотичний штам у скороченні тривалості діареї порівняно з плацебо.

Повідомлялося, що в результаті прийому *Saccharomyces boulardii* протягом 6 тижнів поліпшувались якість життя та профіль цитокінів у пацієнтів з ПІ-СПК (Abbas Z., 2014).

Суттєве поліпшення ефективності лікування ПІ-СПК було відмічене після введення в комплекс терапії цинку. Цинк впливає на проникність стінки кишечника шляхом модифікації щільних контактів та регуляції транспорту кишкової рідини, пригнічення апоптозу клітин ворсинок (Chao H.C., 2023). Цинк відіграє певну роль у регуляції імунної відповіді та модуляції генів, що кодують важливі цинкзалежні ферменти (Kulkarni H., Mamtani M., 2012).

Захворювання, що супроводжуються хронічною діареєю, можуть призводити до дефіциту цинку, що безпосередньо погіршує діарею (Chao H.C., 2023). Саплементація цинку здатна сприяти зменшенню кількості епізодів діареї, скоротити середню тривалість дитячої діареї приблизно на 20 % (Patel A., Mamtani M. et al., 2010).

Проведені дослідження свідчать, що профілактичні дози цинку здатні впливати на ріст у кишечнику

грамнегативних факультативних анаеробів, сприяти підтриманню різноманіття кишкового мікробіому (Vahjen W. et al., 2010). В умовах недостатності цинку бактерії кишечника конкурують за споживання цинку і, як результат, виживають бактерії, які здатні існувати за низького вмісту цинку (Koren O., Tako E., 2020), тобто за недостатності цинку відмічається схильність до виникнення дисбіозу.

Поєднання застосування комплексу пробіотика з цинком у дітей з ПІ-СПК може мати більш швидкий терапевтичний ефект порівняно із застосуванням лише пробіотиків (Abdulah D.M., Sulaiman S.J., Ahmed Z.W., 2024).

Вищенаведені дані обґрунтовують перспективність використання комбінації *Saccharomyces boulardii* та цинку для профілактики та лікування ПІ-СПК у педіатричній практиці.

На базі відділення соматичних та гастроентерологічних захворювань у дітей ДУ «ВЦМД НАМН України» було проведено експертну оцінку включення комбінації *Saccharomyces boulardii* та цинку (дієтична добавка Есбуларді виробництва ТОВ «Біхелс», Україна) в схему лікування ПІ-СПК у дітей на фоні стандартного комплексу (лікувальне харчування, ентеросорбція, ферменти, за показаннями — спазмолітична терапія).

У ході виконання роботи під спостереженням перебувало 37 дітей віком від 7 до 12 років із встановленим діагнозом «діарейна форма ПІ-СПК». Усі обстежені діти приймали дієтичну добавку Есбуларді у дозі 1 капсула 1 раз на день протягом 7 діб. 1 капсула Есбуларді містить сахароміцети буларді LynsidePro SCB (*Saccharomyces boulardii* CNCM I 3799) у дозі 250 мг та цинк (у формі цинку глюконату) 10 мг.

При застосуванні комбінації *Saccharomyces boulardii* та цинку (дієтична добавка Есбуларді) в комплексній терапії дітей 7–12 років з діарейною формою ПІ-СПК відмічено нормалізацію кратності та характеру випорожнень, усунення абдомінального болювого синдрому, метеоризму у 89,2 % дітей. У 10,8 % пацієнтів відмічено значне зменшення абдомінального болювого синдрому, диспептичного синдрому, зниження кратності випорожнень та поліпшення їх консистенції.

Таким чином, серед захворювань ШКТ у дітей чільне місце займає постінфекційний синдром подразненого кишечника, який діагностується на основі Римських критеріїв IV перегляду. Для діагностики ПІ-СПК важливими є наявність рецидивуючих болів у животі, асоційованих зі зміною характеру дефекацій, пов'язаних з попереднім епізодом гострого інфекційного гастроентериту. Патогенез ПІ-СПК є багатфакторним та включає зміни в кишковому мікробіомі, кишковому епітелії, імунну дисрегуляцію та зміни в нейрональному збудженні. Проведений аналіз літератури та експертна оцінка застосування комбінації *Saccharomyces boulardii* та цинку свідчить про ефективність і перспективність її включення в комплекс терапії постінфекційного синдрому подразненого кишечника у дітей.

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

Список літератури

1. Abbas Z, Yakoob J, Jafri W, Ahmad Z, Azam Z, Usman MW, et al. Cytokine and clinical response to *Saccharomyces boulardii* therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:630-639.
2. Abdulah DM, Sulaiman SJ, Ahmed ZW. Effect of probiotics plus zinc supplementation on clinical outcomes of infants and children with acute infectious diarrhea: a randomized controlled trial. *Clin Exp Pediatr*. 2024 Apr;67(4):203-212. doi: 10.3345/cep.2023.01340.
3. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156:46-58e7.
4. Berumen A, Lennon R, Breen-Lyles M, et al. Characteristics and risk factors of post-infection irritable bowel syndrome following *Campylobacter* enteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. July 22;S1542-3565(20)30995-2.
5. Berumen A, Edwinston AL, Grover M. Post-infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Jun;50(2):445-461. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.007. Epub 2021 Apr 23.
6. Chao HC. Zinc Deficiency and Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients*. 2023 Sep 22;15(19):4093. doi: 10.3390/nu15194093.
7. Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:91.
8. Czerucka D, Rampal P. Effect of *Saccharomyces boulardii* on cAMP- and Ca²⁺-dependent Cl⁻ Secretion in T84 Cells. *Dig Dis Sci*. 1999;44:2359-2368. <https://doi.org/10.1023/A:1026689628136>.
9. Dicksved J, Ellstrom P, Engstrand L, et al. Susceptibility to *Campylobacter* infection is associated with the species composition of the human fecal microbiota. *mBio*. 2014;5:e01212-14.
10. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257-1261.
11. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology*. 2003;125:1651-59.
12. Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1288-94.
13. Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA, et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut*. 2020;69:62.
14. Farsi F, Zonooz SR, Ebrahimi Z, Jebraili H, Morvaridi M, Azimi T, et al. The Incidence of Post-infectious Irritable Bowel Syndrome, Anxiety, and Depression in Iranian Patients with Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Cross-Sectional Study. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33:1033-1042.
15. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:67-75e5.
16. Jalanka J, Salonen A, Fuentes S, et al. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome — toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes*. 2015;6:364-9.

17. Khan NM. To determine outcome of probiotics in treatment of acute diarrhoea in children. *Pakistan J Med Health Sci.* 2021;15: 1829-31.
18. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152: 1042-54e1.
19. Koren O, Tako E. Chronic Dietary Zinc Deficiency Alters Gut Microbiota Composition and Function. *Proceedings.* 2020;61(1):16. <https://doi.org/10.3390/IECN2020-06993>.
20. Kulkarni H, Mamtani M, Patel A. Roles of zinc in the pathophysiology of acute diarrhea. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14:24-32. doi: 10.1007/s11908-011-0222-8.
21. Li Z, Zhu G, Li C, et al. Which probiotic is the most effective for treating acute diarrhea in children? A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2021;13:4319.
22. Long Y, Du L, Kim JJ, et al. MLCK-mediated intestinal permeability promotes immune activation and visceral hypersensitivity in PI-IBS mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13348.
23. Maeres M, Keil C, Straubing S, Robbe-Masselot C, Haase H. Zinc Deficiency Disturbs Mucin Expression, O-Glycosylation and Secretion by Intestinal Goblet Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6149. doi: 10.3390/ijms21176149.
24. Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med.* 2020 Mar 4;9(3):685.
25. Matheis F, Muller PA, Graves CL, et al. Adrenergic signaling in muscularis macrophages limits infection-induced neuronal loss. *Cell.* 2020;180:64-78e16.
26. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb 18;S0016-5085(16)00222-5.
27. Miyoshi Y, Tanabe S, Suzuki T. Cellular zinc is required for intestinal epithelial barrier maintenance via the regulation of claudin-3 and occludin expression. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016;311:G105-G116. doi: 10.1152/ajpgi.00405.2015.
28. Mourey F, Sureja V, Kheni D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in infants and children with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e347-51.
29. Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit. *Nature.* 2020;583:441-6.
30. Niaz SK, Sandrasegaran K, Renny FH, et al. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption. *J R Coll Physicians Lond.* 1997; 31:53-6.
31. Patel A, Mamtani M, Dibley MJ, Badhoniya N, Kulkarni H. Therapeutic value of zinc supplementation in acute and persistent diarrhea: A systematic review. *PLoS ONE.* 2010;5:e10386. doi: 10.1371/journal.pone.0010386.
32. Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, Bibbò S, Segal JP, Cammarota G, Gasbarrini A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2021;27:7433-7445.
33. Sundin J, Rangel I, Repsilber D, et al. Cytokine response after stimulation with key commensal bacteria differ in post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) patients compared to healthy controls. *PLoS ONE.* 2015;10:e0134836.
34. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71:261-9.
35. Tooth D, Garsed K, Singh G, et al. Characterisation of faecal protease activity in irritable bowel syndrome with diarrhoea: origin and effect of gut transit. *Gut.* 2014;63:753-60.
36. Vahjen W, Pieper R, Zentek J. Bar-coded pyrosequencing of 16S rRNA gene amplicons reveals changes in ileal porcine bacterial communities due to high dietary zinc intake. *Appl Environ Microbiol.* 2010 Oct;76(19):6689-91. doi: 10.1128/AEM.03075-09.
37. Veiga-Fernandes H, Mucida D. Neuro-immune interactions at barrier surfaces. *Cell.* 2016;165:801-11.
38. Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2010;138:1502-13.
39. Wan Y, Zhang B. The Impact of Zinc and Zinc Homeostasis on the Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Diseases. *Biomolecules.* 2022 Jun 27;12(7):900. doi: 10.3390/biom12070900.

Отримано/Received 11.05.2025

Рецензовано/Revised 20.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 23.06.2025

Information about authors

Oleg Shadrin, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Somatic and Gastroenterology Diseases in Young Children, Scientific Supervisor of the Pediatric Infectious Isolation Unit, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ogshadrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5901-7013>

Maryna Horianska, PhD, Research Fellow at the Department of Somatic and Gastroenterology Diseases in Young Children, Scientific Supervisor of the Pediatric Infectious Isolation Unit, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ogshadrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1820-8972>

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.

O.H. Shadrin, M.H. Horianska

Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Post-infectious irritable bowel syndrome in children: ways of correction

Abstract. Among gastrointestinal diseases in children, the leading place belongs to the post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS), which is diagnosed based on the Rome IV criteria. For the diagnosis of PI-IBS, the presence of recurrent abdominal pain associated with a change in the nature of defecation due to a previous episode of acute infectious gastroenteritis is important. The pathogenesis of PI-IBS is multifactorial and includes changes in the intestinal microbiome, intestinal epithelium, immune dysregulation, and in neuronal excitation. Expert assessment of the use of a combination of *Saccharomyces boulardii* and zinc in the comprehensive therapy of children aged 7–12 years with diarrheal form of PI-IBS showed normalization of the frequency and nature of bowel movements, elimination of abdominal pain syndrome, and flatulence in 89.2 % of children.

Keywords: irritable bowel syndrome; children; *Saccharomyces boulardii*

Роль серотоніну та мелатоніну у формуванні клінічних проявів функціональних гастроінтестинальних розладів, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей в умовах воєнного стану

Резюме. Актуальність. Функціональна диспепсія та синдром подразненого кишечника — найбільш поширені функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей шкільного віку. Метаболіти триптофану, зокрема серотонін та мелатонін, беруть участь у патогенезі функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей, модулюючи їх клінічні прояви, що особливо виражено в умовах підвищеного стресового навантаження. **Мета:** вивчити роль серотоніну та мелатоніну у формуванні клінічних проявів функціональних гастроінтестинальних розладів, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей в умовах воєнного стану. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 74 пацієнти віком від 6 до 17 років із функціональними гастроінтестинальними розладами. Усі пацієнти пройшли клінічне обстеження, що включало оцінку інтенсивності абдомінального болю та рівня тривожності. Додатково було проведено визначення концентрації серотоніну в сироватці крові та рівня мелатоніну натще у зразках слини. **Результати.** При проведенні дослідження виявлено вищу інтенсивність абдомінального болю у дітей з епігастральним больовим синдромом та синдромом подразненого кишечника з діареєю порівняно з пацієнтами з постпрандіальним дистрес-синдромом та синдромом подразненого кишечника із запором ($p < 0,001$). У дітей з функціональною диспепсією значно частіше реєструвалися диспептичні симптоми, як-от відчуття переповнення ($p = 0,016$), раннє насичення ($p = 0,024$), здуття живота в епігастрії ($p < 0,001$) та відрижка ($p = 0,025$), тоді як між варіантами синдрому подразненого кишечника диспептичні прояви не відрізнялися. Виявлені диференційовані зміни рівнів серотоніну та мелатоніну ($p < 0,05$): їх зниження при постпрандіальному дистрес-синдромі та синдромі подразненого кишечника із запором і підвищення при синдромі подразненого кишечника з діареєю, що вказує на різні патофізіологічні механізми функціональних гастроінтестинальних розладів. Кореляційний аналіз виявив взаємозв'язки між інтенсивністю абдомінального болю, тривожністю й концентраціями серотоніну та мелатоніну, що підтверджує роль нейрогормональних змін у патогенезі цих нозологій. **Висновки.** Результати дослідження підтверджують патогенетичну роль серотоніну та мелатоніну у формуванні клінічних проявів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника, що створює передумови для розробки нових патогенетично обґрунтованих терапевтичних стратегій.

Ключові слова: функціональна диспепсія; синдром подразненого кишечника; абдомінальний біль; серотонін; мелатонін; діти

Вступ

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної педіатрії та дитячої гастроентерології, що підтверджується їх значною поширеністю (19–40 % серед дітей), значним впливом на якість життя пацієнтів та великою часткою серед причин звернення по медичну допомогу [1–4].

Функціональна диспепсія (ФД) та синдром подразненого кишечника (СПК) — найбільш поширені ФГІР у дітей шкільного віку [5]. Патогенез цих захворювань відрізняється мультифакторіальною складністю, ключову роль у ньому відіграють порушення осі «головний мозок — кишечник», а також дисфункції на рівні центральної та периферичної ноцицепції, вегетативної іннервації, моторики травного тракту, секреторної активності, мікробіомного балансу та психонейроімунологічних взаємодій [3, 5–7]. Останніми роками проведено значну кількість досліджень, присвячених вивченню ролі метаболітів триптофану, зокрема серотоніну та мелатоніну, у патогенезі ФГІР [8, 9]. Накопичені дані свідчать про вплив цих біологічно активних сполук на формування клінічних симптомів при ФД та СПК, хоча точні механізми їхньої участі залишаються предметом наукових дискусій [10, 11].

Серотонін, який синтезується переважно (≈ 90 %) в ентерохромафінних клітинах слизової оболонки кишечника, виконує ключову роль як нейротрансмітер осі «головний мозок — кишечник», регулюючи моторику, секреторну активність та больову чутливість органів травлення [12, 13]. Сучасні дослідження T. Guzel et al., S.A. Najjar et al., L. Matis et al. щодо ролі серотоніну у патогенезі ФД та СПК у дітей демонструють суттєву різнобічність результатів [14–16]. Ці суперечності можуть бути пов'язані з віковими особливостями метаболізму триптофану, гетерогенністю клінічних фенотипів або методологічними відмінностями. У педіатричній популяції додаткову складність вносить динаміка становлення серотонінергічної системи в онтогенезі, що підкреслює необхідність подальших досліджень зі стратифікацією пацієнтів за віком і клінічними підтипами захворювань.

Мелатонін традиційно асоціюють із регуляцією циркадних ритмів, однак експериментальні дані свідчать, що цей гормон, який синтезується як у шишкоподібній залозі, так і в ентерохромафінних клітинах кишечника, проявляє виражені антиоксидантні, протизапальні та цитопротекторні властивості та може мати терапевтичний потенціал при ФД і СПК [11, 17]. Так, клінічні спостереження C. Chojnacki et al., R. Vaccaro et al., A. Oh et al. вказують на кореляцію між порушеннями секреції мелатоніну та тяжкістю симптомів ФД і СПК у дітей, зокрема нічними больовими епізодами та диспептичними скаргами [17–19]. Однак наразі бракує масштабних рандомізованих досліджень, що обґрунтовує необхідність подальшого вивчення потенціалу мелатоніну в педіатричній гастроентерології з урахуванням вікових особливостей його метаболізму та рецепторної чутливості.

На особливу увагу заслуговує вплив хронічного стресу на перебіг ФД та СПК у педіатричній популяції

[7, 20]. Епідеміологічні дані свідчать про значне посилення клінічних проявів ФГІР у дітей, які перебувають в умовах тривалого психоемоційного напруження [20]. Будь-яка психотравмуюча ситуація може посилити вираженість гастроінтестинальних симптомів, впливаючи на перебіг вищезазначених захворювань [8]. З іншого боку, ФГІР можуть мати психосоціальні наслідки, як-от емоційний дистрес і дезадаптивні когнітивні процеси, що посилюють їх симптоми [13, 21]. У сучасних умовах, зокрема в період воєнного стану, діти піддаються підвищеному навантаженню через тривогу, страх та невизначеність, що може призводити до загострення симптомів ФД та СПК [22–24]. Цей феномен може бути пов'язаний з порушенням метаболізму триптофану — ключової амінокислоти, що бере участь у синтезі як серотоніну, так і мелатоніну [9].

Вищезазначене підкреслює необхідність глибшого вивчення взаємозв'язку між психоемоційними факторами, метаболітами триптофану та їх впливом на клінічні прояви ФГІР, що супроводжуються абдомінальним боєм у дітей, особливо в умовах підвищеного стресового навантаження.

Мета дослідження: вивчити роль серотоніну та мелатоніну у формуванні клінічних проявів ФГІР, що супроводжуються абдомінальним боєм, у дітей в умовах воєнного стану.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 74 дитини віком від 6 до 17 років із ФГІР, що супроводжувалися абдомінальним боєм. Пацієнти були розподілені на дві групи: І групу становили 40 дітей із ФД, ІІ групу — 34 хворі з СПК. До контрольної групи ввійшли 30 здорових дітей. Діагностика ФД та СПК проводилася на основі клінічних симптомів відповідно до Римських критеріїв IV (2016) [25].

Для визначення інтенсивності абдомінального болю використовувалася загальноприйнята візуально-аналогова шкала (ВАШ) з такою інтерпретацією результатів: 0–3 бали — низька інтенсивність болю, 4–6 балів — помірна, ≥ 7 балів — висока [26]. Для оцінки тривожних розладів використовувалася шкала SCARED (Screen for Child Anxiety Related Disorders, Child Version). Її загальний показник ≥ 25 балів вказує на ризик тривожного розладу, а показник ≥ 30 балів підтверджує його наявність [27]. Методом твердофазного імуоферментного аналізу визначали вміст серотоніну в сироватці крові та рівень мелатоніну натще у слині учасників дослідження.

База даних результатів дослідження створена за допомогою програми Microsoft Excel. Статистична обробка даних проводилася з використанням програмних пакетів MedStat v.5.2 та EZR 1.54. Статистичний аналіз кількісних даних включав перевірку на нормальність розподілу за критеріями Д'Агостіно — Пірсона та Шапіро — Уїлка. Для даних із нормальним розподілом використовували середнє значення (М) та стандартне відхилення ($\pm$ SD), для даних з розподілом, що відхилявся від нормального, — медіану та міжквартильний інтервал [QI; QIII]. Якісні змінні подані абсолютними

емоційного стану у пацієнтів із ФГІР. Результати дослідження підкреслюють доцільність інтегративного підходу до лікування, який поєднує гастроентерологічну терапію з психотерапевтичною корекцією, особливо в умовах хронічного стресу на тлі воєнного стану.

Досліджено рівень серотоніну у дітей із різними варіантами ФД та СПК (табл. 4). Медіана концентрації серотоніну у пацієнтів із ПДС становила 9,43 [8,24; 10,41] нг/мл, що є нижчим порівняно з контрольною групою (14,2 [13,17; 15,79] нг/мл; $p < 0,01$). На противагу цьому в учасників із ЕБС медіана рівня серотоніну (14,04 [11,95; 15,26] нг/мл) не відрізнялася від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Кореляційний аналіз виявив зворотний зв'язок середньої сили між рівнем серотоніну в сироватці крові та інтенсивністю абдомінального болю у пацієнтів із ПДС ($r = -0,42$; $p = 0,04$), тоді як значущої асоціації між концентрацією серотоніну та рівнем тривожності в цій групі не встановлено. У хворих із ЕБС кореляції між досліджуваними параметрами (рівнем серотоніну, інтенсивністю болю та тривожністю) відсутні ($p > 0,05$).

У пацієнтів із СПК-Д (табл. 4) зафіксовано підвищення вмісту серотоніну сироватки крові до 27,31 [23,44; 35,18] нг/мл, що перевищувало показники контрольної групи (14,2 [13,17; 15,79] нг/мл; $p < 0,01$), тоді як у хворих із СПК-З спостерігався протилежний ефект — зниження нейротрансмітера до 6,92 [6,46;

8,64] нг/мл ($p < 0,01$). Кореляційний аналіз у групі СПК-Д виявив прямі зв'язки середньої сили між рівнем серотоніну та інтенсивністю абдомінального болю ($r = 0,68$; $p < 0,01$), а також між серотоніном і тривожністю ($r = 0,68$; $p < 0,01$), тоді як у пацієнтів із СПК-З асоціації між цими параметрами не встановлено ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать про патогенетичну гетерогенність ФГІР у дітей щодо метаболізму серотоніну. Виявлено диференціальні зміни його концентрації залежно від клінічного варіанта ФД чи СПК. Кореляційний аналіз демонструє різні патерни взаємозв'язків між серотоніном, тривожністю та інтенсивністю абдомінального болю при зазначених нозологіях. Ці дані підкреслюють важливість диференційованого підходу до діагностики та лікування ФГІР з урахуванням особливостей серотонінергічної регуляції при різних клінічних варіантах захворювання.

При дослідженні рівня мелатоніну в слині натще (табл. 5) у дітей з ПДС медіана його концентрації становила 5,87 [3,48; 8,69] нг/мл і була нижчою порівняно з контрольною групою (6,67 [5,10; 9,69] нг/мл; $p < 0,01$). Водночас в учасників із ЕБС медіана рівня мелатоніну (5,87 [3,59; 9,16] нг/мл) не відрізнялася від показників контрольної групи ($p = 0,137$).

Проведення кореляційного аналізу дозволило виявити зворотний зв'язок середньої сили між вмістом

Таблиця 2. Частота диспептичних проявів у дітей із синдромом подразненого кишечника (абс., %, 95% ДІ)

Диспептичні прояви	Синдром подразненого кишечника			
	СПК-Д, n = 18		СПК-З, n = 16	
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)
Зниження апетиту	14	77,8 (54,6–94,2)	13	81,3 (57,1–96,7)
Здуття живота	9	50,0 (26,1–73,9)	11	68,8 (42,6–89,7)
Метеоризм	13	72,2 (48,2–90,9)	10	62,5 (36,2–85,4)
Відрижка повітрям	12	66,7 (42,2–87,1)	9	56,3 (30,2–80,6)
Нудота	10	55,6 (31,2–78,6)	10	62,5 (36,2–85,4)

Таблиця 3. Показники тривожності за шкалою SCARED у дітей з функціональною диспепсією і синдромом подразненого кишечника (Me [QI; QIII])

Показник	ФД (I група), n = 40		СПК (II група), n = 34	
	ПДС, n = 24	ЕБС, n = 16	СПК-Д, n = 18	СПК-З, n = 16
Бали за SCARED	26 [25; 27]	26,5 [25; 28]	27 [25; 28]	26 [25; 27]

Таблиця 4. Рівні серотоніну сироватки крові у дітей залежно від клінічних варіантів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника, Me [QI; QIII]

Показник	ФД, n = 40		СПК, n = 34		Контрольна група, n = 30
	ПДС, n = 24	ЕБС, n = 16	СПК-Д, n = 18	СПК-З, n = 16	
Серотонін крові, нг/мл	9,43 [8,24; 10,41]*	14,04 [11,95; 15,26]	27,31 [23,44; 35,18]**	6,92 [6,46; 8,64]***	14,2 [13,17; 15,79]

Примітки: порівняно з контрольною групою: * — відмінність є статистично значимою на рівні $p < 0,01$; ** — відмінність є статистично значимою на рівні $p < 0,01$; *** — відмінність є статистично значимою на рівні $p < 0,01$.

Таблиця 5. Рівні мелатоніну слини натще у дітей залежно від клінічних варіантів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника, Me [QI; QIII]

Показник	ФД, n = 40		СПК, n = 34		Контрольна група, n = 30
	ПДС, n = 24	ЕБС, n = 16	СПК-Д, n = 18	СПК-З, n = 16	
Мелатонін слини, нг/мл	5,81 [3,48; 8,69]	5,87 [3,59; 9,16]	19,42 [15,68; 20,88]*	2,50 [1,61; 3,81]**	6,67 [5,10; 9,69]

Примітки: порівняно з контрольною групою: * – відмінність є статистично значимою на рівні $p < 0,01$; ** – відмінність є статистично значимою на рівні $p < 0,01$.

мелатоніну слини та інтенсивністю абдомінального болю у хворих із ПДС ($r = -0,42$; $p = 0,04$), а також сильний зв'язок між рівнями нейрогормону та тривожності в цій групі ($r = -0,863$; $p < 0,01$). Подібну асоціацію, але меншої сили було виявлено в учасників із ЕБС ($r = -0,653$; $p = 0,01$).

У дітей із СПК-Д зафіксовано підвищення концентрації мелатоніну до 19,42 [15,68; 20,88] нг/мл, що значно перевищувало показники контрольної групи (6,67 [5,10; 9,69] нг/мл; $p < 0,01$). У хворих із СПК-3 спостерігався протилежний ефект — зниження рівня мелатоніну до 2,50 [1,61; 3,81] нг/мл ($p < 0,01$) (табл. 5).

Кореляційний аналіз у групі СПК-Д виявив негативні зв'язки середньої сили між рівнем мелатоніну, інтенсивністю абдомінального болю ($r = -0,608$; $p < 0,01$) та тривожністю ($r = -0,654$; $p < 0,01$). Аналогічну асоціацію виявлено в учасників із СПК-3 між досліджуваним нейрогормоном і тривожністю ($r = -0,768$; $p = 0,01$).

Отримані результати дослідження свідчать про те, що концентрація мелатоніну відображає різні патогенетичні механізми при ФД та СПК. Зниження рівня мелатоніну може бути асоційоване з дисрегуляцією циркадних ритмів, підвищеним рівнем тривожності та вираженим больовим синдромом. На противагу цьому підвищення концентрації мелатоніну у хворих із СПК-Д може розглядатися як маркер хронічного стресу або компенсаторної протизапальної відповіді організму дитини.

З огляду на виявлені кореляційні залежності перспективним напрямком терапії зазначених розладів може бути застосування мелатонінумісної терапії у поєднанні з корекцією порушень сну та зниженням стресового навантаження. Виявлений зв'язок між рівнем мелатоніну та психоемоційним статусом пацієнтів обґрунтовує доцільність застосування психосоматичного підходу у комплексному лікуванні.

Висновки

Виявлені суттєві відмінності в клініко-лабораторних характеристиках різних варіантів ФГР, що супроводжуються абдомінальним болем у дітей. Це свідчить про гетерогенність патогенетичних механізмів постпрандіального дистрес-синдрому, епігастрального болювого синдрому та синдрому подразненого кишечника.

Виражений дефіцит серотоніну при постпрандіальному дистрес-синдромі, синдромі подразненого

кишечника із запором та гіперсеротоніємія при синдромі подразненого кишечника із діареєю демонструють протилежні патофізіологічні механізми розвитку різних варіантів ФГПР.

Зниження рівня мелатоніну при постпрандіальному дистрес-синдромі, синдромі подразненого кишечника із запором та підвищення його вмісту при синдромі подразненого кишечника із діареєю віддзеркалює наявний зв'язок між циркадними ритмами та функцією ШКТ.

Підтверджена патогенетична роль нейрогормональних змін у розвитку клінічних проявів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника, що відкриває нові можливості для розробки патогенетично обґрунтованих методів лікування.

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

Інформація про фінансування. Робота є фрагментом НДР кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Діагностика та лікування алергічних захворювань у дітей», номер державної реєстрації 0120U100804.

Список літератури

1. Волоосовець О.П., Крючко Т.О., Марушко Ю.В., Шадрін О.Г., Волоосовець Т.М. та ін. Патоморфоз хвороб органів травлення алергічного та неалергічного генезу у дітей України в динаміці 25-річного спостереження. *Світ медицини та біології*. 2022;3(81):40-45. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45.
2. Белоусова О.Ю., Зімницька Т.В., Казарян Л.В. Оцінка якості життя в дітей із поєднанням функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023;1(129):23-27. doi: 10.15574/SP.2023.129.23.
3. Krynicka P, Kaczmarszyk M, Skonieczna-Żydecka K, Cembrowska-Lech D, Podsiadło K et al. The burden of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in Poland: a cross-sectional study from West Pomeranian Voivodship. *BMC Gastroenterol*. 2025 Jan 9;25(1):8. doi: 10.1186/s12876-024-03580-6.
4. Vermeijden NK, de Silva L, Manathunga S, Spoolder D, Kortelink J et al. Epidemiology of Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2025 Feb 1;155(2):e2024067677. doi: 10.1542/peds.2024-067677.
5. Недельська С.М., Самохін І.В., Кряжев О.В., Ярцева Д.О., Бессікало Т.Х., Кляцька Л.І. Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту у дітей різних вікових груп (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 2024;26(1):66-71. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.290950>.

6. Vernon-Roberts A, Alexander I, Day AS. Systematic Review of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders (Rome IV Criteria). *J. Clin. Med.* 2021;10(21):5087. <https://doi.org/10.3390/jcm10215087>.
7. Heuckendorff S, Johansen MN, Overgaard C, Johnsen SP, Thomsen JL et al. Six-year-old children had greater risks of functional gastrointestinal disorders if their parents had mental health conditions. *Acta Paediatr.* 2022 Oct;111(10):2029-2037. doi: 10.1111/apa.16459.
8. Слюсар Н.А., Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Салтанова С.Д. Вплив нейротрансмітерів на перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей. *Здоров'я дитини.* 2024;19(4):50-60.
9. Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 15;22(6):2973. doi: 10.3390/ijms22062973.
10. Dinevari FM, Jafarzadeh F, Sarmadian JA, Abbasian S, Nikniaz Z, Riazzi A. The effect of melatonin on irritable bowel syndrome patients with and without sleep disorders: a randomized double-blinded placebo-controlled trial study. *BMC Gastroenterol.* 2023 Apr 25;23(1):135. doi: 10.1186/s12876-023-02760-0.
11. Chen KH, Zeng BY, Zeng BS, Sun CK, Cheng YS et al. The efficacy of exogenous melatonin supplement in ameliorating irritable bowel syndrome severity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Formos Med Assoc.* 2023 Mar;122(3):276-285. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.001.
12. Tao E, Zhu Z, Hu C, Long G, Chen B et al. Potential roles of enterochromaffin cells in early life stress-induced irritable bowel syndrome. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:837166. doi: 10.3389/fn-cel.2022.837166.
13. Schiopu CG, Stefanescu C, Bolos A, Diaconescu S, Gilca-Blanariu GE et al. Functional Gastrointestinal Disorders with Psychiatric Symptoms: Involvement of the Microbiome-Gut-Brain Axis in the Pathophysiology and Case Management. *Microorganisms.* 2022 Nov 7;10(11):2199. doi: 10.3390/microorganisms10112199.
14. Guzel T, Mirowska-Guzel D. The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. *Molecules.* 2022 Mar;27(5):1680. doi: 10.3390/molecules27051680.
15. Najjar SA, Hung LY, Margolis KG. Serotonergic Control of Gastrointestinal Development, Motility, and Inflammation. *Compr Physiol.* 2023 Jun 26;13(3):4851-4868. doi: 10.1002/cphy.c220024.
16. Matış L, Daina LG, Maris L, Ghitea TC, Trifan DF et al. Variety of Serotonin Levels in Pediatric Gastrointestinal Disorders. *Diagnostics (Basel).* 2023 Dec 15;13(24):3675. doi: 10.3390/diagnostics13243675.
17. Fowler S, Hoedt EC, Talley NJ, Keely S, Burns GL. Circadian Rhythms and Melatonin Metabolism in Patients with Disorders of Gut-Brain Interactions. *Front Neurosci.* 2022 Mar 9;16:825246. doi: 10.3389/fnins.2022.825246.
18. Vaccaro R, Casini A, Severi C, Lamazza A, Pronio A et al. Serotonin and Melatonin in Human Lower Gastrointestinal Tract. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 5;13(2):204. doi: 10.3390/diagnostics13020204.
19. Oh A, Koehler A, Yonker M, Troester M. Sleep Disorders and Chronic Pain Syndromes in the Pediatric Population. *Semin Pediatr Neurol.* 2023 Dec;48:101085. doi: 10.1016/j.spen.2023.101085.
20. Семен М.О., Личковська О.Л. Рівень особистісної тривозможності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. *Здоров'я дитини.* 2023;18(1):53-59 doi: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559.
21. Bradshaw S, Brinkley A, Scanlan B, Hopper L. The burden and impact of recurrent abdominal pain — exploring the understanding and perception of children and their parents. *Health Psychol Behav Med.* 2022 Sep 21;10(1):888-912. doi: 10.1080/21642850.2022.2121710.
22. Volosovets OP, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, Mozyska OV, Yemets OV et al. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Child's Health.* 2023;18(3):9-13. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578>.
23. Індекс майбутнього (Індекс добробуту дітей). Укрінформ. [Internet]. 2024 р. Лютий 28 [cited 2025 May 2]. Доступно з: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3833388-riven-dobrobutu-ditej-v-ukraini-visij-serednogo.html>.
24. Чабан О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги. *Укр. мед. часопис.* 2022;4(150). doi: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
25. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1456-68. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
26. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 червня 2022 року № 1122. Методичні рекомендації щодо знеболення постраждалих на етапах евакуації.
27. Марушко Т.В., Козачук В.Г., Тараненко Т.В., Смольська Н.Є. Синдром підвищеної тривоги як фактор порушення поведінки та самопочуття дитини під час воєнного стану. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2024;4 (565):48-49.

Отримано/Received 21.04.2025

Рецензовано/Revised 30.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2025

Information about authors

Natalia A. Sliusar, Assistant, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: natalia.sliusar.p2@gmail.com; phone: +380 (96) 525-42-12; <https://orcid.org/0000-0002-7712-4461>

Serhii P. Kryvopustov, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

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

Information about funding. The work is a fragment of the research project of the Department of Pediatrics No. 2 of the O.O. Bogomolets National Medical University "Diagnosis and treatment of allergic diseases in children", state registration number 0120U100804.

N.A. Sliusar, S.P. Kryvopustov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The role of serotonin and melatonin in the development of clinical manifestations of functional gastrointestinal disorders associated with abdominal pain in children during wartime

Abstract. Background. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are the most prevalent functional gastrointestinal

disorders among school-aged children. Tryptophan metabolites, including serotonin and melatonin, are involved in the patho-

genesis of functional gastrointestinal disorders in children by modulating their clinical manifestations, with these effects being particularly pronounced under increased stress conditions. The purpose was to examine the role of serotonin and melatonin in the development of clinical manifestations of functional gastrointestinal disorders associated with abdominal pain in children during wartime. **Materials and methods.** A total of 74 children aged 6–17 years diagnosed with functional gastrointestinal disorders were enrolled in the study. All patients underwent clinical examination that included evaluation of abdominal pain severity and anxiety levels. Laboratory analyses included measurements of serum serotonin and fasting salivary melatonin concentrations. **Results.** The study demonstrated significantly greater abdominal pain intensity in children with epigastric pain and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome compared to those with postprandial distress syndrome and constipation-predominant irritable bowel syndrome ($p < 0.001$). Patients with functional dyspepsia exhibited significantly higher prevalence of dyspeptic symptoms, including postprandial fullness ($p = 0.016$), early satiety ($p = 0.024$), epigas-

tric bloating ($p < 0.001$), and belching ($p = 0.025$), while no differences in dyspeptic manifestations were observed between irritable bowel syndrome subtypes. Notably, distinct patterns of serotonin and melatonin alterations were identified ($p < 0.05$): their decrease in postprandial distress syndrome and constipation-predominant irritable bowel syndrome versus an elevation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, suggesting divergent pathophysiological mechanisms underlying these functional gastrointestinal disorders. Correlation analysis revealed associations between abdominal pain intensity, anxiety, and concentrations of serotonin and melatonin, thereby supporting the role of neurohormonal changes in the pathogenesis of these conditions. **Conclusions.** Our results substantiate the pathogenetic involvement of serotonin and melatonin in the development of clinical manifestations of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, which creates the prerequisites for the development of new pathogenetically justified therapeutic strategies.

Keywords: functional dyspepsia; irritable bowel syndrome; abdominal pain; serotonin; melatonin; children

Порівняльний аналіз сублінгвальної та підшкірної алергенспецифічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою, сенситизованих до пилоквікових алергенів: вплив на цитокіновий профіль та імунну відповідь

Резюме. Актуальність. Алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) є єдиним методом лікування, здатним модифікувати природний перебіг алергічних захворювань. Сублінгвальна (СЛІТ) та підшкірна (ПШІТ) форми введення алергенів широко застосовуються, проте порівняльні дані щодо їх ефективності та впливу на імунну відповідь у дітей залишаються обмеженими. **Мета:** порівняти ефективність СЛІТ та ПШІТ у дітей з atopічною бронхіальною астмою (БА) шляхом аналізу їх впливу на цитокіновий профіль та імунну відповідь. **Матеріали та методи.** Обстежено 70 дітей віком 5–17 років з БА легкого та середнього ступеня тяжкості та сенситизацією до пилоквікових алергенів, розподілених на дві групи: група 1 ($n = 35$) — СЛІТ, група 2 ($n = 35$) — ПШІТ, та 30 здорових дітей (контроль). Період спостереження — 1 рік. Оцінювали динаміку клінічних проявів, еозинофільного запалення, стану клітинної та гуморальної ланок імунітету, рівнів цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-4. **Результати.** В обох групах спостерігалось вірогідне поліпшення контролю захворювання: зниження загального бала клінічних проявів БА (на 83,4 % у групі 1, на 81,3 % — у групі 2), зменшення частоти симптомів (на 92,5 і 89,5 % відповідно) та потреби в препаратах невідкладної терапії (на 95,3 і 93,4 %). Відзначено порівнянне зменшення еозинофільного запалення: рівень еозинофілів у назальному секреті знизився з $34,6 \pm 0,6$ % до $15,4 \pm 0,8$ % у групі 1 та з $38,9 \pm 1,8$ % до $16,3 \pm 0,5$ % у групі 2; у периферичній крові — з $14,5 \pm 0,5$ % до $6,2 \pm 1,5$ % та з $15,8 \pm 0,7$ % до $6,3 \pm 0,5$ % відповідно. Обидва методи АСІТ зумовили зниження рівня IgE, підвищення рівня IgA ($p < 0,001$) та позитивну динаміку показників клітинної ланки імунітету. Імунорегуляторний індекс зріс у групі СЛІТ з $1,07 \pm 0,21$ до $1,25 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), у групі ПШІТ — з $1,15 \pm 0,11$ до $1,18 \pm 0,24$ ($p > 0,05$). Виявлено порівнянну модифікацію цитокінового профілю: зниження рівнів ІЛ-1 β ($p < 0,05$) та ІЛ-4 ($p < 0,001$) без статистично значущої різниці між групами ($p = 0,071$ та $p = 0,112$). **Висновки.** СЛІТ та ПШІТ мають однакову ефективність у лікуванні дітей з atopічною БА, демонструючи порівнянний вплив на імунітет та цитокіновий профіль. Обидва методи забезпечують формування імунологічної толерантності до алергенів, пригнічення Th2-запалення та зсув імунної відповіді в бік Th1-типу, що свідчить про їх здатність не лише полегшувати симптоми, але й модифікувати перебіг захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма; діти; сублінгвальна алергенспецифічна імунотерапія; підшкірна алергенспецифічна імунотерапія

Вступ

Бронхіальна астма (БА) залишається однією з найпоширеніших хронічних респіраторних хвороб дитячого віку та становить значну медико-соціальну проблему у всьому світі. На сьогодні у світі нараховується понад

300 млн хворих на БА, з яких близько 10–15 % становлять діти та підлітки [1]. При цьому спостерігається тенденція до зростання кількості тяжких та резистентних до стандартної терапії форм захворювання, зокрема на тлі надлишкової маси та ожиріння у дітей [2, 3].

В Україні за останні 25 років спостерігається зростання на 69,3 % поширеності БА в дітей та на 22,9 % — рівня захворюваності на БА [4, 5]. Нині ситуація з поширеністю алергічної патології у дітей суттєво погіршилась через негативні зміни в довкіллі країни, що третій рік зазнає повномасштабної агресії та знищення інфраструктури, зокрема медичної [5–7].

Алергічний компонент відіграє ключову роль у патогенезі БА у більшості (77,6 %) дітей, що підтверджується наявністю у них сенсibiliзації до різноманітних алергенів (зокрема, у 55,1 % осіб — до пилоквих) та переважаням Th2-опосередкованої імунної відповіді [8, 9].

Саме тому алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) розглядається як перспективний метод лікування, спрямований на модифікацію основного імунопатологічного процесу БА, а не лише на симптоматичний контроль захворювання [10, 11]. АСІТ залишається єдиним методом лікування, здатним впливати на природний перебіг алергічних захворювань та змінювати характер імунної відповіді організму на алерген. На відміну від фармакотерапії, яка забезпечує тимчасовий контроль симптомів, АСІТ здатна забезпечити довготривалу ремісію та запобігти прогресуванню захворювання [12]. Механізм дії АСІТ включає модуляцію Т-клітинної відповіді зі зміщенням балансу від Th2 до Th1/Treg профілю, індукцію продукції блокуючих антитіл (IgG4), зниження активації тучних клітин та базофілів, а також модифікацію функції антигенпрезентуючих клітин [13].

Сублінгвальна й підшкірна форми введення алергенів є найбільш дослідженими та застосовуваними у клінічній практиці [14]. Підшкірна АСІТ (ПШІТ) має тривалу історію використання та потужну доказову базу, проте пов'язана з більшим ризиком системних реакцій та потребує регулярних візитів до лікаря [15]. Сублінгвальна АСІТ (СЛІТ) характеризується кращим профілем безпеки та можливістю домашнього застосування, що особливо важливо для педіатричної практики [16]. Однак порівняльні дані щодо ефективності цих методів, особливо у дитячій популяції, залишаються обмеженими та суперечливими.

Особливу увагу привертає вплив різних форм АСІТ на імунологічні показники, зокрема цитокіновий профіль, балансування між Th1/Th2-опосередкованими імунними реакціями та формування імунологічної толерантності [17]. Цитокіни, як ключові медіатори міжклітинної взаємодії, відіграють визначальну роль у регуляції запальної відповіді при БА. Дослідження показують, що ефективність АСІТ корелює зі змінами в профілі цитокінів, зокрема зі зниженням продукції протизапальних IL-4, IL-5, IL-13 та підвищенням рівнів IL-10, TGF- β та IFN- γ [18]. Однак залишається недостатньо вивченим, чи існують відмінності у впливі СЛІТ та ПШІТ на ці параметри імунної відповіді.

Розуміння відмінностей у механізмах дії СЛІТ та ПШІТ може сприяти персоніфікованому підходу до вибору оптимального методу лікування дітей з алергічною БА. Визначення імунологічних маркерів ефективності різних форм АСІТ дозволить прогнозувати відповідь на лікування та оптимізувати терапевтичні

стратегії для досягнення максимального клінічного ефекту при мінімальних побічних реакціях.

Мета дослідження: порівняти ефективність сублінгвальної та підшкірної алергенспецифічної імунотерапії у дітей з atopічною бронхіальною астмою шляхом аналізу їх впливу на цитокіновий профіль та імунну відповідь організму.

Матеріали та методи

Основну групу спостереження становили 70 дітей з БА легкого та середнього ступеня тяжкості перебігу, віком від 5 до 17 років (середній вік — $11,41 \pm 2,80$ року), їх було розподілено на дві терапевтичні групи методом випадкової вибірки: група 1 — 35 дітей з БА, які отримували сублінгвальну імунотерапію, і група 2 — 35 дітей з БА, які отримували підшкірну імунотерапію. Терапевтичні групи були порівнянними за ступенем тяжкості перебігу ($p = 0,12$). Обстежено також 30 практично здорових дітей без БА як контрольну групу. Усі групи були порівнянними за віком та статтю — вірогідної відмінності між ними не спостерігалось. У половини дітей групи 1 та половини дітей групи 2 був присутній супутній сезонний алергічний риніт (АР), що є додатковим доказом atopічної природи захворювання. Період спостереження становив 1 рік без перерви у лікуванні.

Критеріями включення до основної групи, яка отримувала терапію, були: вік дітей 5–17 років, підтверджений діагноз і ступінь тяжкості БА, наявність сенсibiliзації до пилок дерев (береза і вільха), пилок лугових трав (тимопіївка і пажитниця), пилок бур'янів (амброзія і полин) за результатами шкірних тестів та результатами детекції IgE в сироватці крові до мажорних алергокомпонентів rBetv1, PR-10, rPhlp1, rPhl p5b, rAmba1, rArtv1 (дерев, лугових трав та бур'янів); відсутність порушень носоглотки, що можуть впливати на симптоматику; згода батьків на включення в терапевтичну групу (СЛІТ чи ПШІТ).

Критеріями виключення із дослідження були: вік дітей менше за 5 років, неконтрольована БА та БА у стадії загострення, наявність супутніх захворювань, що можуть впливати на вірогідну оцінку імунного статусу пацієнта (інсулінозалежний цукровий діабет, гематологічні, автоімунні захворювання в активній формі чи у стадії ремісії тощо), використання в лікуванні імуносупресивних препаратів (системних стероїдів, цитостатиків), гострі респіраторні захворювання, відсутність згоди батьків на участь дитини у дослідженні.

Діагноз БА та ступінь тяжкості захворювання верифікували згідно з наказом МОЗ України № 2856 від 23.12.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» та рекомендаціями глобальної стратегії лікування та профілактики БА GINA (перегляд 2024 року) [1]. Ступінь тяжкості БА був встановлений при первинній діагностиці БА або встановлювався на початку терапії у випадку, коли з якоїсь причини хворий не отримував базисне лікування більше ніж один місяць, на основі таких показників: частота виникнення денних та нічних симптомів БА, тривалість і частота загострень, їх інтенсивність, реак-

ція на терапію бронхолітиками, показники функції зовнішнього дихання у дітей у періоди між загостреннями, добові коливання (варіабельність) пікової об'ємної швидкості видиху. Рівень контролю БА на початку дослідження визначався за критеріями наявності за тиждень перед обстеженням: 1) денних симптомів більше ніж 1–2 рази на тиждень, 2) хоча б одного нічного пробудження, 3) хоча б одного обмеження активності, 4) частоти використання бронхолітиків за потребою більше ніж двічі на тиждень. Контрольована БА визначалась за умови відсутності усіх чотирьох перерахованих позицій, частково контрольована — за наявності однієї або двох, а неконтрольована — за наявності трьох або чотирьох позицій (Global Initiative for Asthma, 2022).

Алергічну сенсibilізацію до пилку дерев, пилку лугових трав і бур'янів визначали за шкірними прик-тестами, які виконували екстрактами алергенів (Immunotek, Іспанія), проведення тестів і оцінка результатів відбувалися відповідно до європейських вимог [19]. Шкірну реакцію на алергени та нові сенсibilізації оцінювали до та через 12 місяців після лікування. У пацієнтів з БА легкого перебігу була виявлена сенсibilізація до берези і вільхи у 21,7 %, до лугових трав — у 33,4 %, до амброзії і полину — у 37,8 %, полісенсibilізація — у 41,3 %. У хворих з БА середнього ступеня тяжкості спостерігалась сенсibilізація до дерев у 25,4 %, до тимофіївки і пажитниці — у 36,7 %, до бур'янів — у 42,7 %, полісенсibilізація — у 54,7 %.

Імунологічне обстеження проводилось усім дітям як основної, так і контрольної групи. Клітинну ланку імунітету визначали за кластерами детермінації загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), субпопуляцій Т-хелперів-індукторів (CD4+) і Т-супресорів-кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті методом непрямой імунофлюоресцентної реакції з використанням панелі флюорохроммічених моноклональних антитіл класів CD3+, CD4+, CD8+ до лейкоцитарних диференційованих антигенів. Імунорегуляторний індекс розраховували за співвідношенням Т-хелпери-індуктори/Т-супресори (CD4+/CD8+).

Уміст загального IgE визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі, специфічного IgE до пилку берези і вільхи, пилку лугових трав і бур'янів — методом молекулярної діагностики, а саме тесту ImmunoCAP® ISAC (пакет «Алергокомпоненти пилку берези, пилку лугових трав і бур'янів»).

Стан гуморального імунітету визначали за сироватковою концентрацією імуноглобулінів класів А, М, G (IgA, IgM, IgG) та концентрацією секреторного sIgA у ротовій рідині (слині) методом радіальної імунодифузії в агарі, реакцією преципітації за G. Mancini (рівні імуноглобулінів розраховують після побудови калібрувальної кривої, що відображає залежність між рівнем імуноглобулінів і діаметром кілець преципітації, і виражають у міліграмах на мілілітр).

Найбільш значущі поверхневі маркери В-лімфоцитів — рецептори CD22 визначались методом точної цитофлюориметрії [20].

Рівень IL-1β та IL-4 у сироватці крові визначали за допомогою методу твердофазного імуферментного аналізу з використанням комерційних стандартних наборів.

Імунологічне обстеження проводили двічі: перед початком терапії та в динаміці — через рік після проведеної терапії.

Базисна терапія БА проводилась згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма в дітей» (затвердженом наказом МОЗ України № 2856 від 23.12.2021) та рекомендаціями GINA (2024), виходячи із того, що метою лікування БА у дітей є досягнення та підтримка контролю над симптомами захворювання [1].

Регіональні умови доступності алергенних екстрактів в Україні на момент початку дослідження визначили препарат вибору. Для СЛІТ — лікарський засіб (державне реєстраційне посвідчення № UA/17858/01/01, дійсне з 04.02.2020 по 04.02.2025, затверджене наказом МОЗ України від 04.02.2020 № 236) спреї сублінгвальний, який містить суміш алергенів (дерев: береза, вільха, ліщина, ясен; алергенів бур'янів: амброзія, полин; алергенів лугових трав: тимофіївка, пажитниця, грятниця, костриця) та гліцерин, що має протимікробний та протівірусний ефект, виступає інгібітором протеолітичної активності та агрегації білка, продовжуючи тим самим контакт антигена зі слизовою. 1 мл розчину в кожному з флаконів містить 30 000 TO одного з екстрактів сумішей природних алергенів.

Для ПШІТ призначали лікарський засіб (державне реєстраційне посвідчення № UA/17900/01/01, дійсне з 04.02.2020 по 04.02.2025, затверджене наказом МОЗ України від 04.02.2020 № 236) у вигляді суспензії для підшкірних ін'єкцій, який містить один або декілька стандартизованих глутаральдегідно-полімеризованих екстрактів алергенів (2000 TO/мл): амброзії полинолистої (*Ambrosia artemisiifolia* 100 %), полину звичайного (*Artemisia vulgaris* 100 %), берези повислої (*Betula pendula* 100 %).

Схема проведення АСІТ відповідала сучасним міжнародним рекомендаціям, відображеним в адаптованій клінічній настанові МОЗ України «00302. Алергенспецифічна імунотерапія».

Як препарати невідкладної терапії при супутньому алергічному риніті використовувалися антигістамінні препарати (дезлоратадину 10 мг), інтраназальні глюкокортикостероїди (мометазону фуруат 50 мкг) і агоністи β2-адренорецепторів короткої дії (сальбутамол). Використання препаратів невідкладної терапії оцінювався за такою шкалою: 0 балів — препарати невідкладної терапії не приймалися; 1 бал — хворий приймав антигістамінні препарати; 2 бали — пацієнт застосовував інтраназальні глюкокортикостероїди; 3 бали — хворий використовував агоністи β2-адренорецепторів короткої дії.

Для врахування ступеня вираженості симптомів БА та АР, можливих побічних ефектів від проведеної терапії, частоти використання симптоматичної терапії пацієнти заповнювали щоденники самоконтролю.

Симптоми АР включали оцінку закладеності носа, ринореї, свербіння в носі, чхання. Симптоми БА включали оцінку нападів ядухи, утруднень дихання, епізодів свистячих хрипів у грудях, кашлю, почуття стиснення у грудях. Ступінь вираженості клінічних симптомів алергічного захворювання враховувався в балах від 0 до 3. Відсутність симптомів — 0 балів, слабкі симптоми — 1 бал, середні симптоми — 2 бали, тяжкі симптоми зі значним обмеженням активності та/або сну — 3 бали. Загальний бал клінічних проявів (ЗБКП) визначався як сума балів оцінки симптомів плюс сума балів застосування препаратів невідкладної терапії [21].

Для оцінки ефективності лікування здійснювали аналіз зниження ЗБКП БА та АР, частоти виникнення клінічних симптомів і прийому препаратів невідкладної терапії. Також аналізувався стан клітинної та гуморальної ланки імунітету у динаміці терапії. Ці показники оцінювалися протягом 1 місяця до початку і 1 місяця після закінчення курсу терапії.

Для оцінки обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням Microsoft Excel 2016, Statistica for Windows 10, програмного забезпечення EZR, версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R (версія 2.13.0)). Визначали основні статистичні показники, як-от середнє арифметичне значення (M) та стандартна похибка середнього арифметичного (m). Для ана-

лізу відповідності виду розподілу досліджуваної ознаки закону нормального розподілу використовувалася метод Шапіро — Уїлка. Для оцінки вірогідності отриманих результатів використовували t-критерій Стюдента. Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

Результати

Усі хворі основної групи завершили дослідження. Жодний пацієнт не вибув із дослідження через несприятливі явища, зумовлені терапією.

Результати статистичного аналізу підтвердили вірогідне поліпшення показників контролю захворювання в групах пацієнтів, які отримували СЛІТ і ПШІТ: зниження ЗБКП, частоти виникнення клінічних симптомів і прийому препаратів невідкладної терапії ($p < 0,05$). До кінця дослідження динаміка зменшення цих показників, порівняно з даними до початку лікування (відповідно до зазначеного вище переліку), становила: у хворих групи 1 — на 83,4; 92,5; 95,3 %, у хворих групи 2 — на 81,3; 89,5; 93,4 %.

До початку лікування у хворих на БА відзначався високий уміст еозинофілів у назальному секреті та вміст еозинофілів у периферичній крові, а саме: у групі 1 відповідно $34,6 \pm 0,6$ % та $14,5 \pm 0,5$ %, у групі

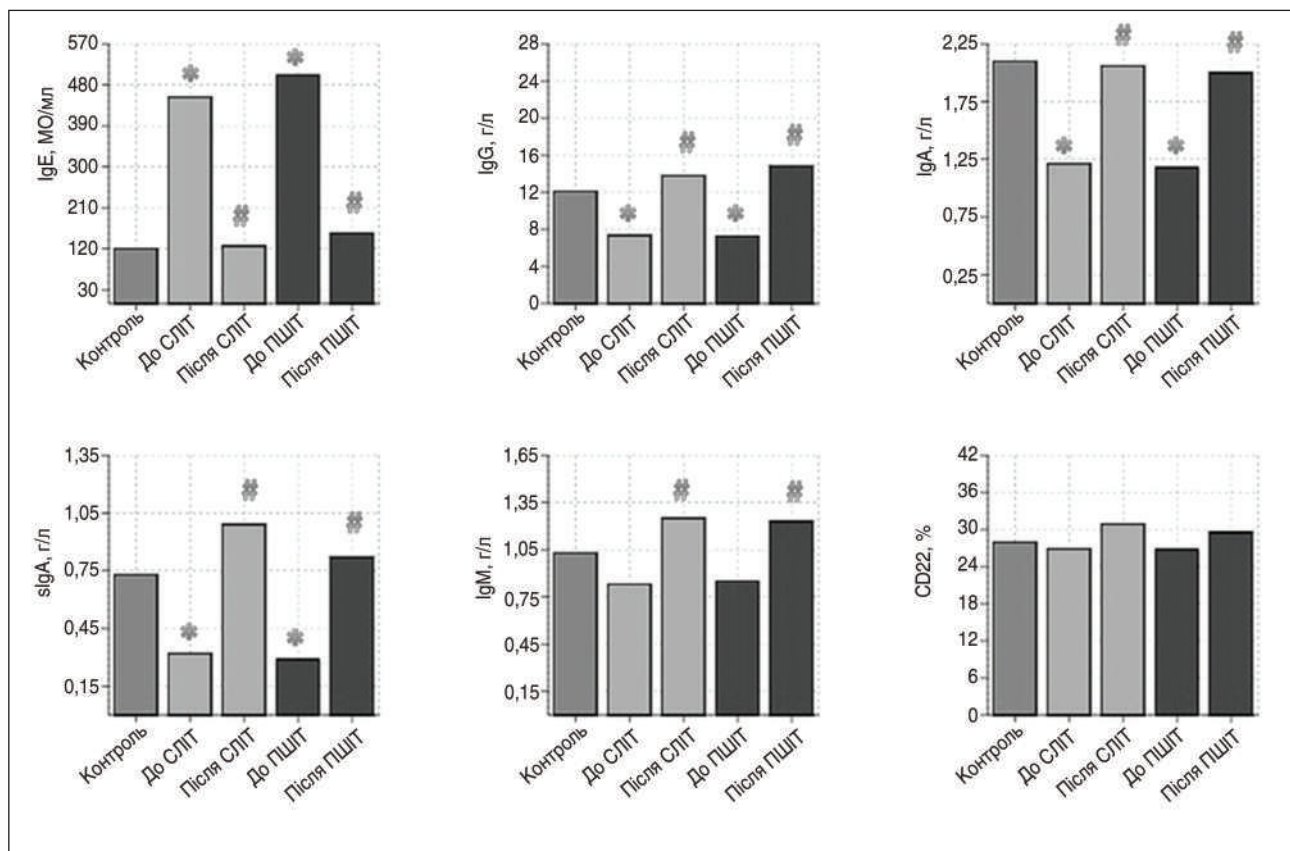


Рисунок 1. Порівняльний аналіз показників гуморальної ланки імунітету дітей до і після лікування БА (з додаванням СЛІТ або ПШІТ до базисної терапії), $M \pm m$

Примітки: * — вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою $p < 0,05$; # — вірогідність різниці показника у групі до і після лікування $p < 0,05$.

2 — $38,9 \pm 1,8 \%$ та $15,8 \pm 0,7 \%$. Підвищені показники статистично вірогідно відрізнялись від групи контролю ($p < 0,05$), значення їх були порівнянними у групах з різним курсом терапії БА ($p > 0,05$).

У динаміці лікування, при обстеженні через рік проведення АСІТ, спостерігалось вірогідне зниження рівня еозинофілів у назальному секреті та у периферичній крові, а саме: у групі СЛІТ ці рівні становили відповідно $15,4 \pm 0,8 \%$ та $6,2 \pm 1,5 \%$, у групі ПШІТ — $16,3 \pm 0,5 \%$ та $6,3 \pm 0,5 \%$. Зміни були порівнянними у групах з різним курсом лікування БА ($p > 0,05$).

Як обов'язковий компонент оцінки імунного стану організму визначали функціональну активність В-лімфоцитів за вмістом імуноглобулінів класів IgG, IgA, sIgA, IgM. Результати дослідження стану гуморальної ланки імунітету дітей з БА у динаміці лікування та порівняно з групою здорових дітей продемонстровано на рис. 1.

При початковому обстеженні рівень IgE був в обох терапевтичних групах вірогідно вищим порівняно із контрольною групою ($p < 0,001$), причому інтенсивність збільшення була порівнянною. Таке підвищення вмісту IgE у хворих на БА свідчило про функціональну напруженість гуморальної ланки імунітету. У динаміці лікування рівень IgE вірогідно знизився ($p < 0,001$) в кожній з груп до рівня контролю.

Виявлено також при початковому обстеженні порівнянне в обох групах вірогідне зниження щодо контрольної групи рівня IgA ($p < 0,01$), sIgA ($p < 0,001$), IgG ($p < 0,01$). Показник IgM теж був дещо зниженим ($p > 0,05$). Після проведення СЛІТ та ПШІТ рівень цих показників вірогідно ($p < 0,05$) підвищився в кожній з груп.

Стан клітинної ланки імунітету на момент початкового обстеження та в процесі лікування наведено в табл. 1.

На початку обстеження спостерігалось вірогідне зниження показників клітинної ланки імунітету — CD3+, CD4+, CD8+ лімфоцитів ($p < 0,05$) і водночас деяке ($p > 0,05$) збільшення NK-клітин (CD16+ лімфоцитів) в обох групах порівняно з групою контролю.

Зниження одночасно як рівня CD4+ (Т-хелперів), так і CD8+ (цитотоксичних Т-лімфоцитів) може свідчити про загальне пригнічення Т-клітинного імунітету, спричинене дисрегуляцією та виснаженням імунної системи. Підвищення CD16+ можна пояснити захис-

ною реакцією NK-клітин, яка допомагає регулювати баланс між Th1/Th2-імунітетом.

Після лікування рівень CD3+ вірогідно зріс в обох терапевтичних групах ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування. Такий результат свідчить про позитивні зміни в імунній системі та є ознакою зменшення алергічного запалення.

У динаміці лікування рівні CD4+, CD8+ вірогідно ($p < 0,05$) відновились до рівня контрольної групи в обох терапевтичних групах. Імунорегуляторний індекс зріс у групі СЛІТ вірогідно ($p < 0,05$) з $1,07 \pm 0,21$ до $1,25 \pm 0,17$, а в групі ПШІТ — дещо підвищився ($p > 0,05$) з $1,15 \pm 0,11$ до $1,18 \pm 0,24$ (у контрольній групі він становив $1,35 \pm 0,25$), це свідчить про відновлення балансу між активацією та імунною толерантністю.

В обох терапевтичних групах підвищений рівень CD16+ нормалізувався до рівня контрольної групи, що відображає порівнянний вплив на загальне зниження імунного навантаження та нормалізацію балансу між вродженим і адаптивним імунітетом.

Відсоток фагоцитуючих клітин від загальної кількості нейтрофілів (фагоцитарний індекс, ФІ) був зниженим в обох групах на початку обстеження і вірогідно ($p < 0,05$) зріс під впливом терапії до рівня групи контролю. Це може бути результатом стабілізації Т-клітинного балансу, що сприяє кращій регуляції фагоцитозу.

На початку обстеження проведений кореляційний аналіз за ранговим критерієм Спірмена виявив істотні позитивні кореляції між рівнем ІЛ-4 та кількістю CD4+ лімфоцитів, субпопуляцією CD8+ клітин, концентрацією IgA та IgE. Спостерігався також високий ступінь кореляції між рівнем ІЛ-1β та вмістом CD4+ лімфоцитів, кількістю CD22+ та фагоцитарним індексом. Ці істотні кореляції відображені на рис. 2.

Кореляція ІЛ-4 з CD4+ ($r = 0,522$) та CD8+ ($r = 0,509$) вказує на помірний позитивний зв'язок між цим інтерлейкіном та Т-лімфоцитами, що підтверджує його роль у регуляції імунної відповіді. Сильна позитивна кореляція з IgE ($r = 0,833$) підтверджує ключову роль ІЛ-4 в алергічному IgE-залежному запаленні, оскільки цей інтерлейкін стимулює продукцію IgE. Помірна кореляція з IgA ($r = 0,605$) вказує на участь ІЛ-4 у регуляції продукування цього захисного антитіла. Сильна кореляція ІЛ-1β з CD4+ ($r = 0,678$) та CD22+ ($r = 0,739$) демонструє важливу роль ІЛ-1β в активації

Таблиця 1. Порівняльний аналіз показників клітинної ланки імунітету дітей до і після лікування БА (з додаванням СЛІТ або ПШІТ до базисної терапії), $M \pm m$

Показники	Контрольна група	Група СЛІТ		Група ПШІТ	
		До терапії	Після терапії	До терапії	Після терапії
CD3+-лімфоцити, %	$52,34 \pm 1,50$	$29,45 \pm 1,65^*$	$64,55 \pm 0,44^{\#}$	$28,29 \pm 1,69^*$	$65,20 \pm 0,53^{\#}$
CD4+-лімфоцити, %	$44,20 \pm 2,40$	$18,24 \pm 1,81^*$	$37,45 \pm 0,47^{\#}$	$18,05 \pm 1,25^*$	$37,95 \pm 0,34^{\#}$
CD8+-лімфоцити, %	$33,60 \pm 1,20$	$17,0 \pm 1,67^*$	$30,15 \pm 0,40^{\#}$	$15,58 \pm 0,88^*$	$32,10 \pm 0,63^{\#}$
CD16+-лімфоцити, %	$11,63 \pm 0,90$	$17,39 \pm 1,15$	$11,90 \pm 0,24$	$17,6 \pm 0,45$	$11,65 \pm 0,17$
ФІ, %	$58,00 \pm 2,50$	$50,14 \pm 0,48$	$62,80 \pm 1,44^{\#}$	$50,62 \pm 0,37$	$64,05 \pm 1,04^{\#}$

Примітки: * — вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$; # — вірогідність різниці показника у групі до і після лікування, $p < 0,05$.

як Т-, так і В-лімфоцитів. Дуже сильна кореляція з фагоцитарним індексом ($r = 0,877$) підтверджує значення ІЛ-1 β як ключового прозапального цитокіну, що активує фагоцитоз. Ці дані свідчать про наявність активного запалення із залученням як специфічного (через ІЛ-4), так і неспецифічного (через ІЛ-1 β) імунітету.

Рівні цитокінів, як прозапальних (ІЛ-1 β), так і протизапальних (ІЛ-4), наведені у табл. 2, в обох терапевтичних групах до лікування були вірогідно ($p < 0,05$) підвищеними щодо відповідних рівнів цитокінів у контрольній групі, що вказує на вираженість алергічного запалення при БА та імунну відповідь за участю Т-хелперів 2-го типу. Після лікування дітей з БА з додаванням АСІТ до базової терапії порівнянням в обох групах було вірогідне зниження ІЛ-4 та ІЛ-1 β .

Обговорення

Зменшення частоти проявів БА і частоти застосування препаратів невідкладної допомоги є золотим стандартом підтвердження ефективності АСІТ [17]. Ці критерії є ключовими маркерами успішності лікування, оскільки вони безпосередньо відображають поліпшення контролю захворювання та якості життя пацієнта. АСІТ спрямована на зміну імунної відповіді організму на алерген, що в успішних випадках призводить до зменшення симптомів та потреби в симптоматичному лікуванні. При порівнянні ефективності СЛІТ та ПШІТ щодо впливу на клінічні показники було виявлено статистично значуще та порівнянне зменшення симптомів БА і ЗБКП в обох терапевтичних групах після завершення лікування. Отримані результати узгоджуються з даними досліджень А.Н. Atta et al. (2019), С. Vogelberg et al. (2020), V. Berce et al. (2024), М.А. Elmoniem et al. (2024) та систематизованих оглядів S.J. Chung et al. (2024) і W. Yang et al. (2025) [22–27].

Слід зазначити, що нами було виявлено дещо кращу динаміку у групі СЛІТ порівняно з групою ПШІТ щодо зменшення частоти клінічних симптомів (92,5 проти 89,5 %) та щодо зменшення застосування препаратів невідкладної терапії (95,3 проти 93,4 % відповідно). С. Vogelberg et al. (2020) [23], натомість, спостерігали більш значуще клінічне поліпшення

щодо зниження використання симптоматичних препаратів у групі ПШІТ, що пояснювалось ними як наслідок недостатнього дотримання схеми терапії в групі СЛІТ.

Проведене нами дослідження виявило зниження рівня еозинофільного запалення в результаті АСІТ, що підтверджується вірогідним зменшенням більш ніж удвічі кількості еозинофілів у периферичній крові та назальному секреті в обох терапевтичних групах. При цьому ПШІТ показала дещо кращу динаміку порівняно зі СЛІТ. Отримані результати частково узгоджуються з даними V. Berce et al. (2024) [24], які оцінювали рівень еозинофільного запалення за зміною рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO) і хоча й не виявили статистично значущих змін цього показника, проте зафіксували значне поліпшення функції легень (FEV1) у дітей при застосуванні ПШІТ. Це свідчить про те, що різні методи АСІТ можуть мати неоднакову ефективність щодо різних параметрів алергічного запалення, з певною перевагою ПШІТ у зниженні еозинофільного запалення.

Результати рандомізованого клінічного дослідження М.А. Elmoniem et al. (2024) [25], у якому рівень еозинофільного запалення оцінювали за зміною рівня еозинофілів у мокротинні, підтвердили стійкий ефект зменшення цього показника в обох терапевтичних групах. Цей ефект був порівнянним між групами, а статистична значущість результатів підвищувалась у процесі лікування через 6 місяців ($p = 0,01$) і через рік ($p = 0,003$). При цьому не було виявлено переваги того

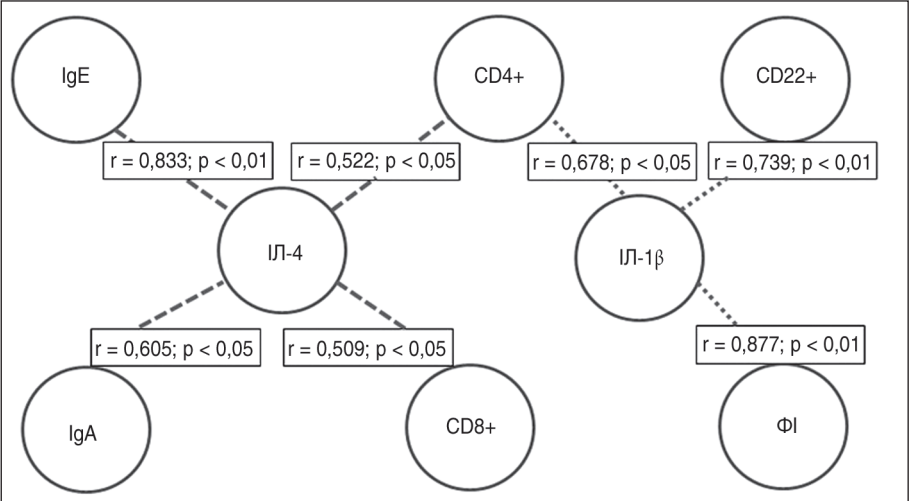


Рисунок 2. Істотні кореляції цитокінів ІЛ-4, ІЛ-1 β та імунологічних показників дітей з БА основної групи до проведення АСІТ

Таблиця 2. Порівняльний аналіз впливу СЛІТ та ПШІТ на рівень про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові дітей з БА, $M \pm m$

Показник (пг/мл)	Група контролю (n = 30)	Група СЛІТ (n = 35)		Група ПШІТ (n = 35)		p*
		До терапії	Після терапії	До терапії	Після терапії	
ІЛ-1 β	2,80 $\pm$ 0,15	11,30 $\pm$ 0,29	5,30 $\pm$ 0,13	11,90 $\pm$ 0,14	4,96 $\pm$ 0,16	0,071
ІЛ-4	3,21 $\pm$ 0,14	17,90 $\pm$ 1,14	4,58 $\pm$ 1,45	18,11 $\pm$ 1,14	4,49 $\pm$ 1,51	0,112

Примітка: * — рівень значимості відмінності між терапевтичними групами після лікування.

чи іншого методу терапії та статистично значущої різниці між групами ($Z = -1,06$; $p = 0,28$) [25].

Основні механізми, що лежать в основі АСІТ, включають зміни в класах імуноглобулінів (IgA, IgE та IgG) та індукцію імуносупресивних регуляторних Т-клітин [28].

Обидва методи АСІТ продемонстрували порівняльний ефект у зменшенні функціональної напруженості гуморальної ланки імунітету: в динаміці лікування рівень IgE вірогідно ($p < 0,001$) знижувався в кожній з груп до рівня контролю. Наші результати узгоджуються з результатами, отриманими в клінічних дослідженнях М.М.Н.М. Goma et al. (2024) та М.А. Elmoniem et al. (2024) [25, 29]. Водночас А.Н. Atta et al. (2019) встановили несуттєву різницю в середніх рівнях IgE між показниками до лікування та через 6 місяців після отримання пацієнтами СЛІТ або ПШІТ [22]. Це може пояснюватися невеликим терміном терапії, оскільки зміни IgE належать до «відтермінованих» результатів АСІТ, що можуть проявлятися мінімум через рік терапії [30].

Розглядаючи складну взаємодію алергенспецифічних IgE, IgG та IgA та відповідних клітинних рецепторів при алергічних захворюваннях і її значення для діагностики, лікування та профілактики алергії, М.Н. Shamji et al. (2021) акцентували увагу на індукції антитіл IgG та IgA до епітопів IgE під впливом АСІТ, що призводить до конкуренції з IgE за зв'язування з алергеном і запобігає алергічним реакціям [31].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому чотирирічному дослідженні М.Н. Shamji et al. (2021) [31] 84 особи були розділені на три терапевтичні групи: 1) СЛІТ, 2) ПШІТ і 3) група, що отримувала плацебо. У динаміці лікування ПШІТ індукувала вищі специфічні рівні IgG4, ніж СЛІТ, натомість СЛІТ індукувала вищі рівні IgA як у сироватці, так і в назальній рідині. Науковці за результатами дослідження висловили гіпотезу, що вироблення IgA є основним біологічним фактором різниці між СЛІТ і ПШІТ [32].

Аналізуючи рівні IgA в динаміці лікування, ми отримали частково узгоджені з вищезгаданим дослідженням результати, а саме — зміни сироваткового IgA були порівнянними в обох терапевтичних групах, а от інтенсивність змін sIgA була вищою в групі СЛІТ, інтенсивність змін IgG — вищою в групі ПШІТ.

Відмінності показника IgM, що вірогідно підвищився після лікування в кожній з груп ($p < 0,05$), стосовно рівня цього показника у контрольній групі за інтенсивністю менш суттєві, ніж зміни показників IgE, IgG, IgA та sIgA, отже, можуть відображати лише загальну активацію імунної відповіді. Рівень В-лімфоцитів CD22+ після лікування дещо зріс, але ці зміни не були вірогідними ($p > 0,05$), і це свідчить про те, що вплив на цей показник, можливо, не є основним механізмом дії СЛІТ та ПШІТ.

Аналізуючи стан клітинної ланки імунітету, ми зафіксували вірогідне зростання рівня CD3+ лімфоцитів у динаміці лікування в обох терапевтичних групах ($p < 0,05$). Зазначена динаміка була дещо більш вираженою у групі ПШІТ, однак після завершення лікування рівень CD3+ клітин у групах СЛІТ і ПШІТ був ста-

тистично порівнянним ($p > 0,05$). Цей результат може свідчити про активацію Т-клітинної ланки адаптивного імунітету.

Упродовж лікування в обох терапевтичних групах спостерігалось вірогідне підвищення рівня як CD4+ Т-лімфоцитів, так і CD8+ Т-лімфоцитів до рівня, порівнянного з показниками контрольної групи. Таке зростання може розцінюватися як прояв комплексної імунної відповіді, що охоплює декілька ключових механізмів:

1. CD4+ Т-клітини, зокрема Th2-субпопуляція, відіграють провідну роль у запуску гуморальної відповіді, регуляції продукції антитіл та формуванні імунологічної пам'яті. Підвищення їх рівня в умовах АСІТ може відображати корекцію імунного дисбалансу шляхом зниження надмірної Th2-опосередкованої активності, характерної для алергічних станів.

2. CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити здійснюють елімінацію клітин, ушкоджених внаслідок хронічного запалення, та контролюють перебіг запальної відповіді. Їх зростання може свідчити про посилення клітинної імунної активності, зокрема, у контексті імуnoreгуляції та протизапального контролю.

Таким чином, одночасне підвищення рівнів CD4+ і CD8+ Т-клітин може розглядатися як ознака комплексної імунної реакції, що проявляється у відновленні балансу між Th1- і Th2-типами імунної відповіді та скоординованій активації як гуморальної, так і клітинної ланок імунітету. Такі зміни свідчать про системну імунологічну перебудову, що виходить за межі суто симптоматичної дії, підтверджуючи патогенетичний потенціал АСІТ як методу лікування алергічних захворювань.

Аналізуючи зміни у рівнях цитокінів, які вказують на типи запалення (Th1/Th2), у нашому дослідженні ми виявили істотні ($r > 0,7$; $p < 0,01$) позитивні кореляції IL-1 β з CD4+, CD22+ та фагоцитарним індексом, що підтверджує важливу роль цього прозапального цитокіну в активації як Т-, так і В-лімфоцитів та його ключове значення в активації фагоцитозу. Ці результати узгоджуються з когортним дослідженням М.В. Han et al. (2024), до якого було залучено 240 дітей віком від 6 до 10 років, серед яких 113 дітей мали в анамнезі лише АР, а 127 дітей — поєднання БА та АР. Багатофакторний аналіз декількох різних біомаркерів у цьому дослідженні показав, що підвищений рівень IL-1 β $> 10,84$ пг/мл свідчить про 7,85-кратне збільшення ризику ($p = 0,005$) прогресування коморбідного перебігу АР та БА і може вказувати на зниження функції легень, а також є потенційною мішенню для раннього втручання та лікування [33]. У нашому дослідженні при оцінюванні змін рівня IL-1 β у динаміці лікування з використанням АСІТ було встановлено вірогідне зниження концентрації цього прозапального цитокіну як у групі СЛІТ, так і у групі ПШІТ. Зокрема, у пацієнтів, які отримували СЛІТ, рівень IL-1 β знизився з $11,30 \pm 0,29$ пг/мл до $5,30 \pm 0,13$ пг/мл, а в групі ПШІТ — з $11,90 \pm 0,14$ пг/мл до $4,96 \pm 0,16$ пг/мл ($p < 0,05$ для обох груп). Попри позитивну динаміку, показники IL-1 β після лікування залишалися вищими за значення контрольної групи

($2,80 \pm 0,15$ пг/мл). При порівнянні динаміки зниження між двома терапевтичними групами спостерігалася тенденція до більш вираженого ефекту у групі ПШІТ, однак виявлена різниця не була статистично значущою ($p = 0,071$).

Рівні ІЛ-4 вірогідно знизилися після завершення однорічного курсу АСІТ в обох терапевтичних групах ($p < 0,001$). Водночас порівняння кінцевих значень між групами не виявило статистично значущої різниці ($p = 0,112$). Подібну динаміку рівнів ІЛ-4 було зафіксовано також у дослідженні Z.X. Wang і H. Shi (2017) [34], що додатково підтверджує результати нашого спостереження.

Аналіз безпеки та переносимості обох методів у педіатричній популяції є предметом численних досліджень останніх років [15, 35–37]. Проспективне європейське дослідження D.R. Rodríguez et al. (2017), у якому було оцінено 1563 пацієнти (середній вік $\pm$ стандартне відхилення: $11,7 \pm 3,9$ року; риніт був присутнім у 93,7 %; астма: 61,5 %; полісенсibiliзація: 62,5 %), дійшло висновку, що в реальних педіатричних умовах АСІТ є безпечною [16]. Системні реакції трапляються рідко і зазвичай мають незначну тяжкість. Фактори ризику системних реакцій, пов'язаних з АСІТ, включають полісенсibiliзацію до пилок, екстрактів пилок трав і природних екстрактів (порівняно з алергоїдами). Що стосується порівняння двох методів ведення АСІТ, то за профілями безпеки СЛІТ виявляється безпечнішою, ніж ПШІТ [16]. Подібні висновки наведені у настанові з алергенної імунотерапії Німецького товариства алергії та клінічної імунології (DGAKI), розробленій O. Pfaar et al. (2022), де зазначено, що системні реакції зустрічаються при СЛІТ, але значно рідше, ніж при ПШІТ. Щодо анафілаксії та інших тяжких системних реакцій, СЛІТ також має кращий профіль безпеки порівняно з ПШІТ [17].

У наших спостереженнях ми зафіксували лише кілька незначних місцевих реакцій під час проведення ПШІТ, як-от почервоніння або набряк, діаметр яких не перевищував 5 см. Ці реакції не потребували лікування антигістамінними засобами і не мали системного характеру. При проведенні СЛІТ не спостерігалася жодних негативних побічних ефектів.

Висновки

1. При проведенні лікування з додаванням до базисної терапії СЛІТ та ПШІТ спостерігалася позитивна динаміка показників клітинної ланки імунітету, а саме: вірогідне підвищення рівня CD3+, CD4+ та CD8+ клітин до рівня контрольної групи, що свідчить про комплексну імунну реакцію та є ознакою посилення Т-клітинної відповіді. Імунорегуляторний індекс вірогідно ($p < 0,05$) зріс у групі СЛІТ, а у групі ПШІТ — дещо підвищився ($p > 0,05$), це свідчить про відповідне відновлення балансу між активацією та імунною толерантністю.

2. При зменшенні функціональної напруженості гуморальної ланки імунітету обидва методи АСІТ у динаміці лікування продемонстрували порівнянний ефект щодо суттєвого зниження до рівня контролю

алергенспецифічного IgE. Зміни сироваткового IgA були порівнянними в обох терапевтичних групах, а от інтенсивність змін sIgA була вищою в групі СЛІТ, а інтенсивність змін IgG — вищою в групі ПШІТ. Отже, вочевидь, необхідні подальші дослідження для підтвердження чи спростування існуючих в науковій літературі гіпотез про відмінності у клітинних і молекулярних механізмах двох методів АСІТ на основі диференціальної індукції імуноглобулінів IgG та IgA.

3. Після лікування дітей з БА з додаванням АСІТ до базової терапії в обох групах (СЛІТ та ПШІТ) спостерігалася модифікація цитокінового профілю: вірогідне зниження рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 β та профільного для алергічної відповіді протизапального цитокіну ІЛ-4. Порівняння динаміки цих цитокінів свідчило на користь ПШІТ, хоча статистично ця різниця між групами була незначущою ($p > 0,05$). Така модифікація цитокінового профілю свідчить про формування імунологічної толерантності до алергенів, зменшення активності запального процесу, зокрема пригнічення Th2-запалення, а також зниження алергічного компонента захворювання та зсув імунної відповіді в бік Th1-типу. Це підтверджує порівнянну ефективність СЛІТ та ПШІТ у впливі на патогенетичні механізми БА, що свідчить про їх здатність не лише полегшувати симптоми, але й змінювати механізми захворювання.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях автори планують вивчити персоналізований вплив СЛІТ та ПШІТ у дітей з БА залежно від варіацій генів каскадів atopічного запалення.

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

Етичні норми. Автори заявляють про дотримання принципів конфіденційності, концепції інформованої згоди та урахування основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень.

Інформація про фінансування. Це дослідження профінансовано з державного бюджету і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за темами «Оптимізація діагностики та лікування алергічних захворювань у дітей з коморбідними станами» (номер державної реєстрації 0116U002414) і «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (номер державної реєстрації 0120U100804).

Внесок авторів. Прохорова М.П. — концепція та дизайн дослідження, збирання й обробка даних; Купкіна А.В. — огляд літератури, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення ілюстрацій.

Список літератури

1. Global Initiative for Asthma (GINA). *The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2024 update)*. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf. Accessed: February 14, 2025.

2. Manti S, Magri P, De Silvestri A, De Filippo M, Votto M, Mar-seglia GL, et al. Epidemiology of severe asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024 Oct 9;33(174):240095. doi: 10.1183/16000617.0095-2024. PMID: 39384302; PMCID: PMC11462310.
3. Kupkina AV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Prokhorova MP, Mozyrska OV. The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1140-1144. PMID: 32723941.
4. Volosovets OP, Bolbot YK, Kryvopustov SP, et al. Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. *Medichni perspektivi.* 2020;XXV(3):184-191. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214861 (In Ukrainian).
5. Volosovets OP, Bolbot YK, Beketova GV, Berezenko VS, Umanets TR, Rechkina OA, et al. Allergic march in children of Ukraine. *Medichni perspektivi.* 2021;XXVI(4):181-188. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.2482275> (In Ukrainian).
6. Volosovets OP, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, Mozyrska OV, Yemets OV, Volosovets AO, et al. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Child's Health.* 2023;18(3):157-161. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578>.
7. Volosovets OP, Kryvopustov SP, Kuzmenko AY, Prokhorova MP, Chernii OF, Khomenko VE, et al. Deterioration of health of infants during the war and COVID-19 pandemic in Ukraine. *Child's Health.* 2024;19(6):337-347. doi: 10.22141/2224-0551.19.6.2024.1737.
8. Mozyrska OV, Socolova YaV. The role of sensitization to aero-allergens and its determination in children with asthma in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2024;6(142):15-19. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).1519.
9. Mozyrska OV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Iemets OV, Borysyuk MV, Shchotka TP. Prevalence of sensitization to respiratory allergens among Ukrainians with allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2021;76(Suppl 110):77-78. <https://doi.org/10.1111/all.15095>.
10. Kappen J, Diamant Z, Agache I, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023 Nov;78(11):2835-2850. doi: 10.1111/all.15817. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37449468.
11. Prokhorova MP, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Kupkina AV, Volosovets TM. Effectiveness of allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma sensitized to house dust mites. *Child's Health.* 2024;19(2):58-67. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.2.2024.1676>.
12. Batard T, Taillé C, Guilleminault L, et al. Allergen Immunotherapy for the Prevention and Treatment of Asthma. *Clin Exp Allergy.* 2025 Feb;55(2):111-141. doi: 10.1111/cea.14575. Epub 2024 Oct 4. PMID: 39363801; PMCID: PMC11791393.
13. Layhadi JA, Lalioti A, Palmer E, van Zelm MC, Wambre E, Shamji MH. Mechanisms and Predictive Biomarkers of Allergen Immunotherapy in the Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Jan;12(1):59-66. doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.027. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37996041.
14. Gurgel RK, Baroody FM, Damask CC, et al. Clinical Practice Guideline: Immunotherapy for Inhalant Allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Mar;170(Suppl 1):S1-S42. doi: 10.1002/ohn.648. PMID: 38408152; PMCID: PMC11788925.
15. Asllani J, Mitsias D, Konstantinou G, et al. Adverse events in children and adolescents undergoing allergen immunotherapy for respiratory allergies-Report from the Allergen Immunotherapy Adverse Events Registry (ADER), a European Academy of Allergy and Clinical Immunology taskforce. *Clin Transl Allergy.* 2023 Jun;13(6):e12250. doi: 10.1002/ctlt2.12250. PMID: 37357552; PMCID: PMC10236500.
16. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Feb;28(1):60-70. doi: 10.1111/pai.12660. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27637414.
17. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol Select.* 2022 Sep 6;6:167-232. doi: 10.5414/ALX02331E. PMID: 36178453; PMCID: PMC9513845.
18. Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, Zhu R, Kishore U, Renz H. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Mar;149(3):791-801. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.016. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35093483.
19. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test — European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013 Feb 1;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3. PMID: 23369181; PMCID: PMC3565910.
20. Manohar SM, Shah P, Nair A. Flow cytometry: principles, applications and recent advances. *Bioanalysis.* 2021 Feb;13(3):181-198. doi: 10.4155/bio-2020-0267. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33543666.
21. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy.* 2007 Mar;62(3):317-24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x. PMID: 17298350.
22. Atta AH, Amer RM, Mesbah AE, Khater MW. Sublingual Versus Subcutaneous Immunotherapy as regards Efficacy and Safety in Respiratory Allergic Patients. *Egypt J Immunol.* 2019 Jul;26(2):65-78. PMID: 31926496.
23. Vogelberg C, Brüggemann B, Richter H, Jutel M. Real-World Adherence and Evidence of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Grass and Tree Pollen-Induced Allergic Rhinitis and Asthma. *Patient Prefer Adherence.* 2020 May 13;14:817-827. doi: 10.2147/PPA.S242957. PMID: 32494127; PMCID: PMC7231771.
24. Berce V, Cugmas M, Čopi S, Koren B, Tomazin M, Hojnik T. Evaluation and Comparison of the Efficacy of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for the Treatment of Allergic Asthma in Children. *Children (Basel).* 2024 Jun 5;11(6):692. doi: 10.3390/children11060692. PMID: 38929271; PMCID: PMC11201833.
25. Elmoniem MA, Abdelsalam M, Yousef AM, Elmaria MO. Sublingual versus subcutaneous allergen immunotherapy in bronchial asthma: A randomized controlled trial. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2024 Jan-March;73(1):13-18. doi: 10.4103/ecdt.ecdt_64_23.
26. Chung SJ, Sim J, Kim HB, Park DY, Choi JH. Head-to-head comparison between subcutaneous and sublingual immunotherapy in perennial allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2024 Jan;12(1):17-25. doi: 10.4168/aard.2024.12.1.17.
27. Yang W, Wang W, Ji Y, Pan H. Efficacy and safety of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in the treatment of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2025 Jan;62(1):124-133. doi: 10.1080/02770903.2024.2391441. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39132908.
28. Fiala S, Fleit HB. Clinical and experimental treatment of allergic asthma with an emphasis on allergen immunotherapy and its mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2023 Apr 7;212(1):14-28. doi: 10.1093/cei/uxad031. PMID: 36879430; PMCID: PMC10081111.
29. Gomaa MMHM, Kabil ASA, Ebrahim FKF, Afifi EE. Sublingual Versus Subcutaneous Immunotherapy as Regards Efficacy and Safety in Allergic Bronchial Asthma. *Al-Azhar International Medical Journal.* 2024;5(10):Article 6. doi: 10.58675/2682-339X.2687.

30. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):621-31. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088. PMID: 24581429.

31. Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*. 2021 Dec;76(12):3627-3641. doi: 10.1111/all.14908. Epub 2021 Jun 8. PMID: 33999439; PMCID: PMC8601105.

32. Shamji MH, Larson D, Eifan A, et al. Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Oct;148(4):1061-1071.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.030. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33819508.

33. Han MW, Kim SH, Oh I, Kim YH, Lee J. IL-1 β and iNOS can drive the asthmatic comorbidities and decrease of lung function in perennial allergic rhinitis children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024 Jan 2;20(1):1. doi: 10.1186/s13223-023-00867-3. PMID: 38167134; PMCID: PMC10763256.

34. Wang ZX, Shi H. Single-allergen sublingual immunotherapy versus multi-allergen subcutaneous immunotherapy for children with allergic

rhinitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017 Jun;37(3):407-411. doi: 10.1007/s11596-017-1748-2. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28585143.

35. Schmidlin KA, Bernstein DI. Safety of allergen immunotherapy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023 Dec 1;23(6):514-519. doi: 10.1097/ACI.0000000000000945. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37846900.

36. De Filippo M, Votto M, Caminiti L, et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Jan;33(Suppl 27):27-30. doi: 10.1111/pai.13622. PMID: 35080302; PMCID: PMC9544714.

37. Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Dec 15;14:1274241. doi: 10.3389/fimmu.2023.1274241. PMID: 38162647; PMCID: PMC10757840.

Отримано/Received 15.04.2025

Рецензовано/Revised 28.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2025 ■

Information about authors

Mariia P. Prokhorova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mariya29@ukr.net; phone: +380 (97) 717-89-95; <https://orcid.org/0000-0003-2731-8230>

Anna V. Kupkina, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kupkina@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7443-6929>

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.

Ethical norms. The authors declare their adherence to the principles of confidentiality, the concept of informed consent, and the consideration of the main provisions of the GCR ICH and the Declaration of Helsinki on Biomedical Research.

Information about funding. This research was funded from the state budget and is a fragment of the planned scientific research work of the Department of Pediatrics №2 of Bogomolets National Medical University on the topics "Optimization of diagnosis and treatment of allergic diseases in children with comorbid conditions" (state registration № 0116U002414) and "Features of the clinical course and treatment of bronchial asthma in children with excess body weight and obesity" (state registration № 0120U100804).

Authors' contribution. M.P. Prokhorova — research concept and design, data collection and processing; A.V. Kupkina — literature review, analysis of the obtained data, text writing, illustration design.

M.P. Prokhorova, A.V. Kupkina

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Comparative analysis of sublingual and subcutaneous allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma sensitized to pollen allergens: effect on cytokine profile and immune response

Abstract. Background. Allergen-specific immunotherapy is currently the only disease-modifying treatment for allergic diseases. Among its delivery methods, sublingual (SLIT) and subcutaneous (SCIT) immunotherapy are commonly used. However, comparative data on their efficacy and influence on immune response in pediatric patients remain limited. The purpose was to compare the effectiveness of SLIT and SCIT in children with atopic bronchial asthma, focusing on their impact on cytokine profile and immune response. **Materials and methods.** A total of 70 children aged 5–17 years with mild to moderate bronchial asthma and sensitization to pollen allergens were enrolled and randomized into two groups: group 1 (n = 35) — SLIT and group 2 (n = 35) — SCIT. A control group of 30 healthy children was included for baseline comparison. The follow-up duration was 1 year. Dynamics of clinical symptoms, eosinophilic inflammation, cellular and humoral immunity indicators, and IL-1 β and IL-4 cytokines were assessed. **Results.** In both groups, a significant improvement in disease control was observed: a decrease in the total score of clinical manifestations of asthma (by 83.4 and 81.3 % in groups 1 and 2, respectively), symptom frequency (by 92.5 and 89.5 %), and the need to use rescue medication (by 95.3 and 93.4 %). A comparable reduction in eosinophilic inflammation was noted: the

level of eosinophils in nasal secretion decreased from 34.6 ± 0.6 % to 15.4 ± 0.8 % in group 1 and from 38.9 ± 1.8 % to 16.3 ± 0.5 % in group 2; in peripheral blood — from 14.5 ± 0.5 % to 6.2 ± 1.5 % and from 15.8 ± 0.7 % to 6.3 ± 0.5 %, respectively. Both methods of allergen-specific immunotherapy led to a decrease in IgE, an increase in IgA (p < 0.001), and positive shifts in cellular immunity. The immunoregulatory index increased in the SLIT group from 1.07 ± 0.21 to 1.25 ± 0.17 (p < 0.05), in the SCIT group from 1.15 ± 0.11 to 1.18 ± 0.24 (p > 0.05). A comparable modification of the cytokine profile was found: a decrease in IL-1 β (p < 0.05) and IL-4 (p < 0.001) without a statistically significant difference between the groups (p = 0.071 and p = 0.112). **Conclusions.** SLIT and SCIT have comparable effectiveness in the treatment of children with atopic bronchial asthma, demonstrating comparable effects on immunity and cytokine profile. Both methods provide the formation of immunological tolerance to allergens, suppression of Th2 inflammation and a shift of the immune response towards the Th1 type, which indicates their ability not only to alleviate symptoms, but also to modify the course of the disease.

Keywords: bronchial asthma; children; sublingual allergen-specific immunotherapy; subcutaneous allergen-specific immunotherapy

UDC 616.314-002.4-053.2-02:355.01

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.4.2025.1847>

O.V. Sheshukova, A.S. Mosiienko, T.V. Polishchuk, N.M. Likhmatova,
S.S. Bauman, V.H. Kostenko, Yu.V. Popelo
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Armed conflicts as a risk factor for the development of dental caries in children

Abstract. Background. Armed conflicts in many regions of the world have a profoundly destructive impact on all aspects of life, including the health of children. One of the least studied yet critically important consequences is the deterioration of children's oral health, driven by a complex interplay of physiological, social, and psychological factors. The purpose was to conduct a systematic analysis of the impact of armed conflicts on the prevalence of dental caries in children and adolescents, to identify key risk factors and to propose effective strategies for the prevention and maintenance of oral health in wartime conditions. **Materials and methods.** A literature search was conducted in March 2025 using the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases, following the PRISMA 2020 guidelines. Only publications written in English and issued prior to March 2025 were included. A total of 20 relevant studies were selected, encompassing data on more than 125,000 children. **Results.** The analysis revealed that the primary determinants of deteriorating dental health in war conditions include psycho-emotional stress, post-traumatic stress disorder, malnutrition, socioeconomic hardship, poor oral hygiene, and limited access to dental care. Children exposed to traumatic experiences demonstrated significantly higher rates of dental caries, periodontal disease, and poorer hygiene practices. A direct association has been identified between caries prevalence and factors, such as poverty, parental education level, and type of residence. While some evidence suggests that reduced sugar access during wartime may lower caries incidence in isolated cases, the overall impact of armed conflict on children's oral health is strongly negative. **Conclusions.** There is a pressing need for the implementation of targeted preventive strategies, including the deployment of mobile dental clinics, the use of telemedicine, oral hygiene education programs, psychosocial support, and volunteer-based initiatives, to ensure the delivery of essential dental care to children living in crisis settings.

Keywords: dental caries; armed conflicts; review; children; enamel demineralization

Introduction

War remains one of the most devastating phenomena in human history, inflicting widespread destruction and violating the rights of all social groups, and most severely children. Over the past few decades, armed conflicts have engulfed multiple regions, including Afghanistan, Ethiopia, Libya, Syria, and, more recently, Ukraine. These violent confrontations leave profound and lasting scars on societies, particularly among the most vulnerable populations. Children, in particular, endure severe physical and psychological suffering and are in urgent need of protection and support.

As of recent years, 176 armed regional conflicts have been documented globally, marking the highest number in

the last three decades [1]. This alarming trend underscores the growing prevalence of military threats worldwide and the critical importance of studying their impact on civilian populations, especially on children.

By the end of 2023, more than 117 million people had been forcibly displaced due to persecution, violence, human rights violations, and armed conflict. This figure represents an increase of 8.8 million compared to 2022 making the largest recorded annual rise in displacement to date. According to the United Nations High Commissioner for Refugees, nearly one in every 69 people worldwide is currently displaced [2].

Beyond their socioeconomic repercussions, armed conflicts profoundly affect public health. Con-

ditions associated with warfare, such as chronic stress, disrupted access to clean water, medical services, and hygiene products, create an environment that severely undermines population health, particularly the oral health of children.

Oral health is an essential component of overall health, contributing to the ability of individuals to engage in daily life, and reach their full potential [3, 4]. According to the World Health Organization (WHO, 2022), oral diseases, especially dental caries, are among the most prevalent global health issues, affecting approximately 3.5 billion people worldwide [2]. Of particular concern is early childhood caries, which the WHO recognizes as a major global public health problem. Its prevalence among children ranges from 60 to 90 %, representing a significant burden on both individual well-being and health systems [5].

The purpose of this study is to conduct a systematic analysis of the impact of armed conflicts on children's oral health, with particular emphasis on the development of dental caries, as well as to identify key risk factors and propose potential prevention strategies to preserve and improve oral health in conflict-affected settings.

Materials and methods

In March 2025, a preliminary literature search was conducted using PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar to collect relevant publications concerning the impact of armed conflicts on the oral health of children. This systematic review was carried out in accordance with the 2020 Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses guidelines, ensuring transparency and comprehensiveness in reporting [6].

Eligibility criteria and article selection

Only publications written in English and issued prior to March 2025 were considered for inclusion in this review. The search strategy involved using various combinations of the following keywords: “children”, “war”, “caries”, and “enamel demineralization”. To be eligible, studies had to focus on populations comprising children under the age of 17, and full-text access was required to ensure the availability of complete data for analysis. The final selection included a range of designs, such as cross-sectional, epidemiological, retrospective, and case-control studies. Notably, all book-format publications were excluded from the scope of this review.

Results and discussion

The initial search identified 1,069 publications that met the selection criteria. After the removing duplicates, 875 publications remained; of these, 60 were excluded due to irrelevant topics, the absence of the target population (children), or lack of full-text access. A total of 60 articles were included for full-text analysis, of which 40 were excluded after thorough review for the following reasons: the presence of only general references to war without any analysis of dental health status, the absence of a child population, or a lack of specific indicators, such as dental caries, enamel demineralization, or psycho-emotional condition. Consequently, the final sample for this systematic review comprised 20 studies, encompassing more than 125,000 children

(Table 1). Most of them were conducted in the Middle East and North Africa, which covers 15 countries.

In the world today, a significant number of countries are affected by armed conflicts that underscore the urgent need for a deeper understanding of how such events impact the health of the children, particularly their oral health [7–9]. A growing body of research highlights both proximal (behavioral) and distal (social) risk factors associated with the development of dental caries among children who have become victims of war [10]. Behavioral factors include unbalanced nutrition, the presence of cariogenic bacteria in the oral cavity, excessive sugar consumption, poor oral hygiene, and limited fluoride exposure. Social factors encompass a broader sociocultural and economic context: access to healthcare, household income, parental education level, and availability of healthy food. Collectively, these factors shape conditions that may either facilitate or hinder the onset of dental caries in children, particularly those rendered vulnerable by the consequences of armed conflict [11, 12].

One of the key intermediary factors influencing both behavioral and social determinants of health is emotional stress, which significantly impacts the overall health of children, including their oral health. A critical concern is that individuals who do not receive treatment for war-related trauma remain at risk of developing recurrent psychological disorders, even decades after the initial traumatic experience [13]. Emotional stress can also lead to a range of physiological and psychosomatic changes that negatively affect oral health. Specifically, stress has been associated with reduced salivary flow and acid-base imbalance, both of which contribute to the development of dental and periodontal diseases in children [14, 15]. Children living in conflict zones or regions affected by armed violence are frequently exposed to traumatic events that significantly impact their emotional and physical well-being [16]. Evidence from studies conducted during the Syrian crisis demonstrates a clear association between war-induced emotional stress and deteriorating oral health in children. For instance, in a 2019 study by S.H. Hamid and colleagues, children aged 9–17 with mental health or sleep disorders more frequently reported poor dental and gum health and were significantly less likely to brush their teeth regularly ($p < 0.05$). DMFT (decayed, missing, and filled teeth) scores did not differ significantly between children with post-traumatic stress disorder (PTSD) and those in the control group (3.13 ± 2.09 vs. 2.90 ± 1.91 ; $p > 0.05$). However, children with PTSD had significantly more untreated carious teeth and fewer filled teeth compared to their peers ($p < 0.05$; $p < 0.00001$). Additionally, 73.33 % of adolescents with PTSD had a moderate plaque index compared to 70 % in the control group. In terms of periodontal status, 33.34 % of children with PTSD exhibited severe gingivitis, whereas 30 % of the control group presented with only mild gingivitis. Oral hygiene behaviors also differed notably: only 40 % of children with PTSD reported brushing their teeth two or more times per day in contrast to 60 % of children in the control group who maintained regular oral hygiene practices. These findings underscore the critical need for integrated psychiatric and dental health interventions during and after armed conflicts to address both the psychological and physical health challenges faced by affected children [17].

In a subsequent study by the same authors (2020) involving 119 children aged 10 to 14 years, it was found that those with PTSD ($n = 57$) who had been exposed to armed conflict demonstrated a significantly higher level of dental morbidity compared to children without signs of psycho-emotional disturbance. These findings support the hypothesis that psycho-emotional conditions, particularly PTSD, are critical factors that negatively affect oral health and must be taken into account when planning preventive and therapeutic strategies in pediatric dentistry during wartime [18].

Similar outcomes were reported in a study conducted by A.A. Adeniyi et al. (2023), which included 1,411 mothers and their children aged 6 to 12 years. The study revealed a direct association between early childhood caries and a range of socio-psychological stressors, including exposure to violence, neglect, and the status of being internally displaced, migrant, or refugee [19].

Further evidence is provided by W. Habal et al. (2024) who found that adolescents aged 12 to 17 years with symptoms of mental health or sleep disorders were statistically more likely to rate their dental and gingival health as poor, were less likely to maintain regular tooth brushing habits, and were more likely to smoke ($p < 0.05$). These results reinforce the urgent need for integrated psychiatric and medical care during and after armed conflict to address the multifaceted health needs of children and adolescents [20].

In a study conducted in Syria, B.A. Alhaffar et al. (2019) identified a statistically significant association between the

prevalence of dental caries and PTSD among 12-year-old schoolchildren in Damascus. Dental health was assessed using the DMFT index, which showed an average score of 3.36. Notably, only 14 % of children were found to have good oral health, while 86 % had at least one decayed, missing, or filled tooth [21].

Furthermore, armed conflict conditions frequently result in elevated rates of chronic malnutrition among children, particularly those living in proximity to intense violence. Malnutrition, which is more severe and widespread in conflict zones, contributes significantly to oral health issues, including dental caries, its complications, and periodontal diseases [17].

According to L. Abuhaloob et al. (2015), Palestinian children exhibited low overall energy intake but consumed high levels of sugar, significantly exceeding the threshold recommended by the World Health Organization for sugar as a proportion of total energy intake [22]. In another study by L. Ballo et al. (2021) involving 706 children, a direct association was found between dmft scores and daily consumption of sugary snacks. The prevalence of caries, defined as $dt \geq 1$ and $dmft \geq 1$, was 69.1 and 71 %, respectively, with a mean dmft score of 3.23 ($SD = 3.32$). These findings underscore the critical role of dietary habits in shaping oral health of children [23]. Meanwhile, the study by E. Aoun et al. (2023), which included 782 children aged 12 years, did not identify a statistically significant association between dental caries in permanent teeth (DMFT) and body mass index.

Table 1. Study characteristics

No.	Author (year)	Country	Type of study design	Number of participants	Age of children (years)
1	Ivanković A. et al., 2003	Bosnia and Herzegovina	Epidemiological	556	6–12
2	Janković B. et al., 2004	Bosnia and Herzegovina	Epidemiological	335	6–12
3	Ahmed N.A. et al., 2007	Iraq	Cross-sectional	392	12
4	Al-Otaibi M.F. et al., 2012	Yemen	Cross-sectional	400	12
5	Alhaffar B.A. et al., 2018	Syria	Cross-sectional	811	12
6	Riatto S.G. et al., 2018	Syria	Cross-sectional	156	5–13
7	Abuhaloob L. et al., 2018	Palestine	Retrospective	112,710	6–16
8	Hamid S.H. et al., 2019	Syria	Case-control	60	9–14
9	Youssefi M.A. et al., 2020	Iran	Cross-sectional	460	7–12
10	Hamid S.H. et al., 2020	Syria	Case-control	119	10–14
11	Arheiam A.A. et al., 2020	Libya	Natural experiment	1,134	12
12	Ballouk M.A. et al., 2019	Syria	Cross-sectional	1,500	8–12
13	Ballo L. et al., 2021	Libya	Cross-sectional	706	6
14	Aoun E. et al., 2023	Libya	Cross-sectional	782	12
15	Arheiam A. et al., 2023	Libya	Cross-sectional	2,406	8–12
16	Kizi G. et al., 2023	Spain	Cross-sectional	198	1–17
17	Habal W. et al., 2024	Syria	Epidemiological	99	12–17
18	Sheshukova O.V. et al., 2024	Ukraine	Cross-sectional	330	6–11
19	Cianetti S. et al., 2025	Italy	Cross-sectional	50	< 17
20	Alshayeb L. et al., 2025	Syria	Cross-sectional	1,052	8–12

When adjusted for child level factors, $B = -0.08$; 95% CI: -0.32 to 0.16 ; $p = 0.58$, and when adjusted for both child and school level factors, $B = -0.06$; 95% CI: -0.30 to 0.18 ; $p = 0.62$. Despite the absence of a direct link between obesity and dental caries, the authors emphasized the importance of reducing sugar consumption as a shared risk factor for both conditions within the Libyan context [24].

A. Arheiam et al. (2020) in a study involving 1,134 children aged 12 years found that during the conflict period, the prevalence of dental caries was 42.8 %, with a mean DMFT score of 1.09 (SD $\pm$ 1.57), significantly lower than the prevalence and severity recorded in the pre-conflict group ($p < 0.001$) [25].

There is also evidence that contradicts previous findings, suggesting that during times of conflict, reduced sugar consumption may lead to a decrease in the prevalence and severity of dental caries in children. Similar findings were reported in studies related to the Second World War, which documented lower caries rates as a result of austerity measures and limited access to sugar [26, 27].

War conditions often impede the delivery of essential medical and dental care, resulting in the absence of adequate preventive measures for oral diseases in children. Without access to routine dental check-ups, proper clinical infrastructure (including lighting and equipment), and qualified professionals, children in conflict zones face an elevated risk of developing dental caries and other oral health issues.

A cross-sectional epidemiological study by M.A. Bal-louk et al. (2019), involving 1,500 children aged 8 to 12 years in Syria, reported that the mean DMFT prevalence was 91.14 %, reflecting an alarmingly poor state of oral health. The authors attributed these findings to the absence of preventive dental programs during wartime conditions [28].

The insufficiency of existing preventive measures and the need to place greater emphasis on school- and community-based prevention programs is highlighted in a study conducted in Yemen by M.F. Al-Otaibi et al. (2012). The study reported poor oral health status among 400 twelve-year-old children in Aden, with a mean DMFT score of 2.22 ± 1.56 , and DMFT > 0 observed in 90.2 % of the participants [29].

In addition, armed conflicts often lead to a decline in the economic status of the population, limiting families' access to essential resources for maintaining oral health: this includes restricted availability or increased cost of oral hygiene products, which may become unaffordable or inaccessible during wartime. Parental education also plays a critical role in shaping oral health outcomes, influencing awareness of oral hygiene practices, the development of children's hygiene habits, the frequency of dental visits, and the use of preventive measures. In contrast, low educational attainment is frequently associated with a lack of knowledge regarding basic principles of oral disease prevention [30]. A study by A. Arheiam et al. (2023) involving 2,406 children aged 8–12 years (mean of 10.8 ± 1.8 years) demonstrated that both parental education level and living environment significantly influenced the number of decayed teeth. The average number was 1.20 ± 2.34 for primary teeth, 0.68 ± 1.32 for permanent teeth, and 1.88 ± 2.50 in total. Children who relocated to urban areas after the war had significantly more affected primary teeth (APR = 4.25; $p = 0.01$) and permanent teeth

(APR = 3.77; $p = 0.03$), while children living in internally displaced person camps had a substantially higher number of affected temporary teeth (APR = 16.23; $p = 0.03$) compared to those who remained in Benghazi during the conflict [31].

Among the key factors contributing to the deterioration of children's oral health in conflict zones is the socioeconomic status of families. A study conducted by Italian researchers in 2025, involving 50 Ukrainian child refugees, demonstrated that children from low socioeconomic backgrounds had DMFT/dmft scores > 4 , which were also associated with more severe periodontal disease and lower levels of social communication [32].

Similar findings were reported in a study by A. Ivanković et al. (2003) in post-war Bosnia and Herzegovina, where the average DMFT score among 6-year-old children was 4.9, and the average dmft score among 12-year-olds was 6.2. The high burden of dental disease was attributed to limited access to dental care and significant socioeconomic challenges resulting from the 1991–1995 war [33]. In a post-war study among 12-year-old schoolchildren in Baghdad ($n = 392$), the prevalence of dental caries was 62 %, with a mean DMFT of 1.7. The researchers emphasized that a low level of maternal education was a key risk factor associated with higher caries experience. Children from less educated families consumed more sugar, had poorer oral hygiene, and limited access to fluoride [34].

In a study by R. Kazwini et al. (2021), which examined 52 children aged 5–15 years, the overall DMFT index was 2.12. The authors concluded that the oral health status of internally displaced children was unsatisfactory. However, comparisons with a control group did not reveal statistically significant differences in oral health, suggesting that the low socioeconomic status of parents was the predominant factor contributing to poor dental health outcomes [35].

A cross-sectional study by L. Alshayeb et al. (2025) involving 1,052 schoolchildren aged 8–12 years in Damascus, Syria, reported an overall caries prevalence of 90.8 %, with slightly higher rates in boys (91.9 %) than in girls (89.8 %). The highest prevalence was observed in the 10–12 age group (91.7 %). The mean DMFT/dmft scores were 2.07 ± 1.91 for permanent teeth and 3.74 ± 2.25 for primary teeth. The researchers identified a significant association between caries prevalence and socioeconomic factors, including school type, family size, parental education, oral hygiene habits, and regularity of dental visits [36]. These findings are consistent with the results of another study conducted in 1997 among children aged 6–12 in Novi Travnik ($n = 203$) and Zabok ($n = 132$), which recorded a significant deterioration in DMF/dmf and OHI-S compared to pre-war periods. In Novi Travnik, the mean DMF in 12-year-olds increased from 6.5 to 9.00 ± 4.16 , and in Zabok from 3.4 to 4.1 ± 2.1 . The overall DMF was significantly higher in Novi Travnik (10.5 ± 4.1) compared to Zabok (6.1 ± 3.7 , $p < 0.001$), as was the OHI-S score (1.7 ± 0.7 vs. 1.0 ± 0.7 , $p < 0.001$). These results confirm the negative impact of war on children's oral health [37].

According to a study by G. Kizi et al. (2023), a high level of dental morbidity was observed among children and adolescents residing in the Centre for Temporary Stay of Immigrants (CETI) in the autonomous city of Melilla, Spain. Most participants (86.9 %) were of Syrian origin, with 57.6 %

being male, and a mean age of 7.7 ± 4.1 years. The mean caries index scores were as follows: dft = 6.4 ± 6.3 for children under 6 years, 7.5 ± 4.8 for those aged 6–11 years, and 4.7 ± 4.0 for the 12–17 age group. Notably, tooth extraction was required in 50.6 % of children aged 6–11 and 36.8 % of those under 6. The authors attributed the high prevalence of caries primarily to limited access to restorative dental treatment [38]. Similarly, a study by S. Gonçalves Riatto et al. (2018), involving 156 Syrian refugee children at the same CETI facility in Melilla, found a high prevalence of dental caries in 75 % of children under 10 years. The authors linked it to restricted access to healthcare services and poor socioeconomic conditions among refugee families [39].

A comparable study by M.A. Youssefi et al. (2020), conducted in Iran among 460 children aged 7–12 years, reported caries prevalence in primary, permanent, and all teeth as 75.3, 41.1, and 89.8 %, respectively. The study identified key socio-demographic risk factors, noting that children from rural areas and those with unemployed parents had a significantly higher risk of permanent tooth damage ($p = 0.04$; $p < 0.001$; $p = 0.02$) [40].

A study by L. Abuhaloob et al. (2018), which analyzed oral health data from 112,710 children aged 6, 12, and 16 years in the Palestinian Territories, found that the prevalence of dental caries was 56.4 % among 6-year-olds (mean dmft = 2.7), 42.0 % among 12-year-olds (mean DMFT = 1.4), and 38.7 % among 16-year-olds (mean DMFT = 1.7). The study confirmed the negative impact of ongoing social crises on both the oral health and quality of life of children in the region [41].

In Ukraine, a study by O. Sheshukova et al. (2024) involving 330 children aged 6–7 years revealed a significant difference in caries resistance between internally displaced children from frontline regions and children residing in Poltava. Among internally displaced children, the prevalence of caries was 77.8 %, which was significantly higher compared to their non-displaced peers [42].

This review has revealed several key risk factors contributing to the deterioration of children's oral health in armed conflict settings. These include psycho-emotional stress and post-traumatic stress disorder, limited access to dental care, malnutrition, socioeconomic hardship, poor oral hygiene, and low levels of parental awareness. Psycho-emotional stress resulting from war or displacement is associated with elevated cortisol levels, which negatively affect salivary flow, immune function, and oral hygiene behaviors [43]. Studies conducted in Syria, Palestine, and Ukraine have shown that children exposed to trauma demonstrate poorer hygiene skills and are more likely to avoid dental treatment. The destruction of healthcare infrastructure, shortages of medical personnel, and reduced funding have contributed to fewer preventive dental check-ups and delays in necessary treatment. Additionally, deteriorating nutrition, marked by limited access to foods rich in calcium, phosphorus, and vitamin D, combined with an increased intake of high-carbohydrate foods, has been shown to exacerbate the development of dental caries. Economic instability and population displacement often deprive parents of the means to provide their children with essential oral hygiene products and access to timely medical care. Poor living conditions,

including residence in temporary shelters or camps, lead to irregular brushing habits, while oral health education programs are frequently unavailable in such settings. Parents living under chronic stress are less likely to monitor their children's health, and access to information and preventive guidance in conflict zones remains limited.

Conclusions

Armed conflicts exert a profound negative impact on children's oral health, resulting from a combination of psycho-emotional stress, restricted access to dental services, inadequate nutrition, and socioeconomic hardship. The most vulnerable groups are internally displaced children and those living in active war zones. An analysis of existing research confirms the rising prevalence of dental caries in these populations, underscoring the urgent need for targeted prevention and intervention strategies. Recommended approaches include the deployment of mobile dental clinics, the use of telemedicine, the implementation of oral hygiene education programs, psychological support services, and the active involvement of volunteers, all aimed at ensuring access to adequate dental care for children in crisis settings.

References

1. Our World in Data. Number of armed conflicts, World. Oxford: Our World in Data. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/number-of-armed-conflicts>.
2. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Global Trends report 2023. Geneva: UNHCR. Available from: <https://www.unhcr.org/global-trends-report-2023>.
3. Kisely S. No mental health without oral health. *Can J Psychiatry*. 2016;61(5):277–282. doi: 10.1177/0706743716632523.
4. Bourgeois DM, Llodra JC. Global burden of dental condition among children in nine countries participating in an international oral health promotion programme, 2012–2013. *Int Dent J*. 2014;64(Suppl 2):27–34. doi: 10.1111/idj.12129.
5. Kazeminia M, Abdi A, Shohaimi S, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Salari N, Mohammadi M. Dental caries in primary and permanent teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis. *Head Face Med*. 2020;16(1):22. doi: 10.1186/s13005-020-00237-z.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
7. Folayan MO, Schroth RJ, Ayouni I, et al. A scoping review linking early childhood caries to violence, neglect, internally displaced, migrant and refugee status. *BMC Oral Health*. 2023;23:747. doi: 10.1186/s12903-023-03459-0.
8. Bendavid E, Boerma T, Akseer N, Langer A, Malembaka EB, Okiro EA, et al.; BRANCH Consortium Steering Committee. The effects of armed conflict on the health of women and children. *Lancet*. 2021;397(10273):522–532. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00131-8.
9. Kaskova LF, Yanko NV, Sadovski MO, Pavlenkova OS, Vashenko IY, Novikova SCh, Ulasevych LP. Assessment of attitudes and practices regarding oral healthcare among the parents during the war. *J Int Dent Med Res*. 2024;17(1):203–208.
10. Santa Barbara J. Impact of war on children and imperative to end war. *Croat Med J*. 2006;47(6):891–894.
11. Faustova MO, Ananieva MM, Basarab YO, Dobrobolska OV, Vovk IM, Loban' GA. Bacterial factors of cariogenicity: literature review. *Wiad Lek*. 2018;71(2 pt 2):378–382.

12. Ananieva MM, Faustova MO, Basarab IO, Loban' GA. *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae*, *Leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora. *Wiad Lek.* 2017;70(2 pt 2):296-298.
13. Priebe S, Matanov A, Janković Gavrilović J, McCrone P, Ljubotina D, Knezević G, et al. Consequences of untreated posttraumatic stress disorder following war in former Yugoslavia: morbidity, subjective quality of life, and care costs. *Croat Med J.* 2009;50(5):465-475. doi: 10.3325/cmj.2009.50.465.
14. Martins JR, Díaz-Fabregat B, Ramírez-Carmona W, Monteiro DR, Pessan JP, Antoniali C. Salivary biomarkers of oxidative stress in children with dental caries: systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol.* 2022;139:105432. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105432.
15. Tsuber V, Kadamov Y, Tarasenko L. Activation of antioxidant defenses in whole saliva by psychosocial stress is more manifested in young women than in young men. *PLoS One.* 2014;9(12):e115048. doi: 10.1371/journal.pone.0115048.
16. Thabet AM, Thabet SS, Vostanis P. The relationship between war trauma, PTSD, depression, and anxiety among Palestinian children in the Gaza Strip. *Health Sci J.* 2016;10(5):1.
17. Hamid SH, Dashash MAD. The impact of post-traumatic stress disorder on dental and gingival status of children during Syrian crisis: a preliminary study. *J Investig Clin Dent.* 2019;10(1):e12372. doi: 10.1111/jicd.12372.
18. Hamid SH, et al. Oral health-related quality of life and self-esteem of children with post traumatic stress disorder living in war zones: a case-control study. *Res Sq.* 2020 Jan 6. doi: 10.21203/rs.2.20107/v1.
19. Adeniyi AA, Folayan MO, Arowolo O, Oziegbé EO, Chukwumah NM, El-Tantawi M. Associations between oral habits, dental anxiety, dental service utilization, and maternal mental health status among 6- to 12-year-old children in Ile-Ife, Nigeria. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2023;24(2):177-185. doi: 10.1007/s40368-022-00767-x.
20. Habal W, Alkattan R, Hajeer MY, Alkhouli M, Al-Nerabieah Z, Habal T, Awawdeh M. Impact of Syrian conflict on the oral health of adolescents: a cross-sectional study. *Cureus.* 2024;16(2):e54613. doi: 10.7759/cureus.54613.
21. Alhaffar BA, Alawabdi R, Barakat L, Kouchaji C. Oral health and socio-economic status among children during Syrian crisis: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):165. doi: 10.1186/s12903-019-0856-8.
22. Abuhaloob L, Maguire A, Moynihan P. Total daily fluoride intake and the relative contributions of foods, drinks and toothpaste by 3- to 4-year-old children in the Gaza Strip — Palestine. *Int J Paediatr Dent.* 2015;25(2):127-135. doi: 10.1111/ipd.12108.
23. Ballo L, Arheiam A, Marhazlinda J. Determinants of caries experience and the impact on the OHRQOL of 6-year-old Libyan children: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health.* 2021;21:320. doi: 10.1186/s12903-021-01681-2.
24. Aoun E, Ballo L, Elhabony S, Arheiam A. Association between dental caries and obesity among Libyan schoolchildren during the armed conflict in Benghazi. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):44. doi: 10.1186/s12903-023-02728-2.
25. Arheiam AA, Harris RV, Baker SR. Changes in dental caries and sugar intake before and during the conflict in Libya: a natural experiment. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2020;48(3):201-207. doi: 10.1111/cdoe.12526.
26. Toverud G. Dental caries in Norwegian children during and after the last World War: a preliminary report. *Proc R Soc Med.* 1949;42(4):249-258. doi: 10.1177/003591574904200408.
27. Sognnaes RF. Analysis of wartime reduction of dental caries in European children; with special regard to observations in Norway. *Am J Dis Child (1911).* 1948;75(6):792-821. doi: 10.1001/archpedi.1948.02030020810002.
28. Ballouk MA, Dashash M. Caries prevalence and dental health of 8–12 year-old children in Damascus city in Syria during the Syrian crisis: a cross-sectional epidemiological oral health survey. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):16. doi: 10.1186/s12903-019-0713-9.
29. Al-Otaibi MF, Al-Mamari F, Baskaradoss JK. Oral health status of 12-year-old school children in Yemen: a cross-sectional survey. *Eur J Paediatr Dent.* 2012;13(4):324-328.
30. Ridho FM, Sofyan LBM. The relationship between family economic status and parents' level of knowledge about dental caries disease in early childhood. *Prima J Oral Dent Sci.* 2023;6(1):11-17. doi: 10.34012/primajods.v6i1.3750.
31. Arheiam A, Alhashani A, Kwidir T, Bosif Y, Ballo L, Tantawi ME. Untreated dental caries among Libyan children during and after the war and in internally displaced person camps. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2023;51(4):636-643. doi: 10.1111/cdoe.12886.
32. Cianetti S, Viarchi A, Lombardo G, Truppa CT, Shubets I, Cialfi D, et al. Real-world dental health of Ukrainian war refugee children and adolescents in Umbria, Italy: preliminary data. *BMC Oral Health.* 2025;25(1):512. doi: 10.1186/s12903-025-05543-z.
33. Ivanković A, Lukić IK, Ivanković Z, Radić A, Vukić I, Simić A. Dental caries in postwar Bosnia and Herzegovina. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(2):100-104. doi: 10.1034/j.1600-0528.2003.00052.x.
34. Ahmed NA, Åström AN, Skaug N, Petersen PE. Dental caries prevalence and risk factors among 12-year old schoolchildren from Baghdad, Iraq: a post-war survey. *Int Dent J.* 2007;57(1):36-44. doi: 10.1111/j.1875-595x.2007.tb00116.x.
35. Kazwini R, Kasem T, Alhuda NEA, Albarshah M, Subeh D, Alhaffar MHD. Oral health assessment in a sample of displaced people as a result of the war in Syria in Damascus city: results of non-profit initiative. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):532. doi: 10.1186/s12903-021-01874-9.
36. Alshayeb L, Dashash M. Prevalence and clinical risk factors of dental caries in Syrian children: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2025;15(1):10721. doi: 10.1038/s41598-025-95534-5.
37. Janković B, Ciglar I, Knezević A, Jurić H, Buković D, Stančić T. Caries and oral hygiene in children in postwar Novi Travnik (Bosnia and Herzegovina) and Zabok (Croatia). *Coll Antropol.* 2004;28(1):439-445.
38. Kizi G, Barata RA, Ventura I, Flores-Fraile J, Ribas-Perez D, Castaño-Seiquer A. Oral health in migrant children in Melilla, Spain. *Children (Basel).* 2023;10(5):888. doi: 10.3390/children10050888.
39. Riatto SG, Montero J, Pérez DR, Castaño-Seiquer A, Dib A. Oral health status of Syrian children in the refugee center of Melilla, Spain. *Int J Dent.* 2018;2018:2637508. doi: 10.1155/2018/2637508.
40. Youssefi MA, Afroughi S. Prevalence and associated factors of dental caries in primary schoolchildren: an Iranian setting. *Int J Dent.* 2020;2020:8731486. doi: 10.1155/2020/8731486.
41. Abuhaloob L, Petersen PE. Oral health status among children and adolescents in governmental and private schools of the Palestinian Territories. *Int Dent J.* 2018;68(2):105-112. doi: 10.1111/idj.12345.
42. Sheshukova O, Mosiienko AS, Polishchuk TV, Maksymenko AI, Marchenko AV, Bauman SS, Lohmatova NM. Comprehensive assessment of caries resistance in 6–7 year-old children residing in Poltava and internally displaced children. *Wiad Lek.* 2024;77(12):2487-2492. doi: 10.36740/WLek/197114.
43. Tikhonova S, Booi L, D'Souza V, Crosara KTB, Siqueira WL, Emami E. Investigating the association between stress, saliva and dental caries: a scoping review. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):41. doi: 10.1186/s12903-018-0500-z.

Received 07.04.2025

Revised 26.05.2025

Accepted 09.06.2025

Information about authors

Olga Sheshukova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>
 Anna Mosiienko, Assistant, Department of Pediatric Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: anna.moss90@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2129-8304>
 Tetiana Polishchuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: tatapolishky09@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1114-5830>
 Nataliia Lokhmatoва, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgical Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: n.lokhmatova@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7800-0516>
 Sofia Bauman, PhD, Assistant, Department of Pediatric Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: bauman.sofia92@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9029-8968>
 Viktoriia Kostenko, PhD in Philology, Associate Professor, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vik.kostenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9077-2191>
 Yulia Popelo, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgical Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: yu.popelo@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0002-366X>

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 is a review article that did not require any funding.

Authors' contribution. O.V. Sheshukova — manuscript writing, data analysis; A.S. Mosiienko — study concept and design, manuscript writing; T.V. Polishchuk — data analysis; N.M. Lokhmatoва, S.S. Bauman, Yu.V. Popelo — data collection and processing; V.H. Kostenko — manuscript writing.

Шешукова О.В., Мосієнко А.С., Поліщук Т.В., Лохматова Н.М., Бауман С.С., Костенко В.Г., Попело Ю.В.
 Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Збройні конфлікти як чинник ризику розвитку карієсу в дітей

Резюме. Актуальність. Збройні конфлікти, що охоплюють численні регіони світу, мають деструктивний вплив на всі аспекти життя населення, зокрема здоров'я дітей. Одним із найменш вивчених, але важливих наслідків є погіршення стоматологічного здоров'я в дитячій популяції, що обумовлене комплексом фізіологічних, соціальних та психологічних факторів. **Мета:** систематичний аналіз впливу збройних конфліктів на поширеність карієсу в дітей і підлітків, визначення основних факторів ризику та пошук ефективних стратегій профілактики й підтримки здоров'я порожнини рота в умовах війни. **Матеріали та методи.** У березні 2025 року здійснено пошук літератури в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar відповідно до критеріїв PRISMA 2020. Включено лише англomовні публікації до березня 2025 року. Відібрано 20 релевантних досліджень, які охоплюють понад 125 тис. дітей. **Результати.** Установлено, що основними детермінантами погіршення стоматологічного здоров'я

в умовах війни є психоемоційний стрес, посттравматичний стресовий розлад, недоїдання, соціально-економічні труднощі, погана гігієна та відсутність доступу до стоматологічної допомоги. У дітей, які пережили травматичний досвід, відзначаються значно гірші показники карієсу, стану ясен та гігієнічної поведінки. Встановлено прямий зв'язок між поширеністю карієсу й такими факторами, як бідність, освіта батьків, тип проживання. Підтверджено, що обмеження доступу до цукру в окремих випадках знижує захворюваність, проте загальний вплив війни на стоматологічне здоров'я є негативним. **Висновки.** Необхідне впровадження цільових профілактичних стратегій, зокрема мобільних клінік, телемедицини, гігієнічної освіти, психосоціальної підтримки й волонтерських ініціатив, для забезпечення стоматологічної допомоги дітям у кризових умовах.

Ключові слова: карієс; війна; огляд; діти; демінералізація емалі

UDC 616-053.2-07-08:577.161.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.4.2025.1855>

S.S. Levenets, S.O. Nykytyuk, T.V. Hariyan, V.H. Dzhyvak
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The relevance of using vitamin D₃ for prophylactic purposes in young children

Abstract. Background. The relevance of the work is to understand the role of vitamin D₃ for the child's body and its correct use for preventive purposes. A sufficient amount of vitamin D₃ is important for proper bone mineralisation in children and the formation of the immune system response, as well as the correct functioning of all organs and systems. The purpose was to analyse parental compliance with physicians' prescriptions on the use of vitamin D₃ for antenatal and postnatal prophylaxis, and nutritional provision with vitamin D and calcium. **Materials and methods.** In children under 2 years of age, we analysed the correctness of medical prescriptions on vitamin D₃ administration for prophylactic purposes based on the regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine. The method of random sampling was used with an anonymous survey of mothers of children regarding the use of different schemes of vitamin D₃ for prophylactic purposes and vitamin D₃ intake by women during pregnancy. **Results.** The maternal and infant factors affecting the provision of children with vitamin D were analysed. Results of antenatal vitamin intake in pregnant women were evaluated, and schemes of preventive use of vitamin D₃ in young children were analysed. **Conclusions.** It was found that most children had a neonatal risk of vitamin D deficiency. Many children received vitamin D to prevent malnutrition before the age of 1 year, mainly in the autumn-winter-spring season, excluding summer months. Some children received vitamin D irregularly or did not receive vitamin D₃ for preventive purposes at all. The daily intake of vitamin D and calcium from food is less than adequate for children. The largest amount of calcium in children's diets comes from dairy products: milk, infant formula, cheese, yoghurt, while vitamin D₃ intake is independent of dairy consumption.

Keywords: children; vitamin D₃; prevention; supplementation

Introduction

The relevance of the work is determined by the need to understand the importance of vitamin D for the child's body and the correct implementation of the prescription of this vitamin by parents for preventive purposes. Vitamin D is important for adults and children of all ages. Due to influence on bone growth and mineralisation, pleiotropic effect in organs and tissues, it is of utmost importance for the growing child's body [1, 2]. It regulates calcium and phosphate metabolism and is essential for maintaining bone health [3–5].

Vitamin D enters the human body through the absorption of sunlight by the skin and through food. Between April and the end of October, being outside in the middle of the day with arms and face exposed for just 15–30 minutes stimulates the skin to produce all the vitamin D a child needs [6].

In fact, on a sunny summer day, after 15–30 minutes of exposure to the sun, a child's skin produces 10,000 to 20,000 international units (IU) of vitamin D. According to a biological trick, the human body cannot “overdose” on vitamin D created by the sun. Children who are growing rapidly need increased levels of vitamin D. Since normal mother's breast milk does not provide enough vitamin D to the baby, breastfed children need additional vitamin D supplementation. For this purpose, vitamin D can be given to a breast-feeding mother.

Although all standard infant and children's formulas are fortified with vitamin D, it is also recommended for artificially fed babies to be supplemented with vitamin D [7, 8]. To get enough vitamin D to prevent bone and extra-skeletal disorders, a child needs to drink a litre of formula daily, and young children do not take formula in this volume [9, 10].

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

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

Для кореспонденції: Никитюк Світлана Олександрівна, доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: androx@tdmu.edu.ua

For correspondence: Svitlana Nykytyuk, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli sq., 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: androx@tdmu.edu.ua

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

Vitamin D from all different sources is metabolised to 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D, calcifediol) in the liver, which is the main circulating metabolite of vitamin D that is determined to assess vitamin D status. Further hydroxylation of 25(OH)D in the kidneys or certain extrarenal tissues leads to the formation of 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D, also called calcitriol), which has endocrine, autocrine and paracrine functions and acts as a steroid hormone [11].

Sufficient vitamin D is important not only for proper bone mineralisation in children, but also for the immune system response [1, 12].

Current molecular evidence suggests that vitamin D enhances innate immunity against bacterial or viral pathogens. Active metabolites of vitamin D suppress inflammatory immune responses that underlie autoimmunity and regulate allergic reactions. These findings are supported by clinical studies that link vitamin D deficiency to an increase in the frequency of infections, the development of autoimmune and allergic diseases [13, 14].

The purpose of the study was to analyse parents' compliance with doctor's prescriptions for vitamin D supplementation and nutritional support, taking into account antenatal and postnatal prophylaxis.

Materials and methods

The study was conducted by interviewing mothers of 44 children aged 4 months to 2 years who sought medical care at the Ternopil Regional Children's Hospital, of whom 20 (45.45 %) were under one year old, and 24 (54.55 %) were 1–2 years old. To analyse the antenatal prevention of hypovitaminosis D in newborns and to assess the intake of vitamin and calcium during pregnancy, a survey and evaluation of the diet of 20 women in labour in the maternity hospital was conducted. The questionnaire included questions about age, education, living conditions, place of residence — village or city, and the presence of gestosis. In addition, each woman made a weekly dietary record to assess the amount of vitamin D and calcium intake during pregnancy and calculate their total amount in the diet. The intake of vitamin D and calcium with each food item and in total was considered.

The survey among children included information on compliance with doctor's prescriptions for vitamin D intake for preventive purposes: dosage, duration of intake, seasonality, timely introduction of complementary foods, and consumption of foods with sufficient calcium content. All the subjects had nutritional recommendations from their doctors depending on age. The recommendations emphasised the need for the correct selection of products (their interchangeability), which should fully meet the child's need for vitamins and minerals. The study was in line with the principles set out in the WMA Declaration of Helsinki. Prior written informed consent for voluntary participation in the study was obtained from the parents and legal representatives of the children examined.

The results were statistically processed to determine the mean value and standard deviation ($M \pm SD$) using Statistica 6.0 software package. The parametric unpaired Student's t-test was used to compare quantitative features in independent samples. Differences at a statistical significance level of $p < 0.05$ were considered reliable.

Results

By questioning mothers of children on compliance with doctor's recommendations, we analysed the schemes of giving children vitamin D for preventive purposes regarding:

- supplementation with vitamin D in the dose required for the prevention of nutritional rickets;
- sufficient time outdoors and no closed clothing on sunny days;
- timely introduction of appropriate complementary foods from 6 months of age;
- a diet with sufficient vitamin D content;
- a diet with sufficient calcium content;
- no malnutrition, special diets.

After discharge from the maternity hospital, all children, according to their mothers, received recommendations from family doctors or paediatricians for vitamin D supplementation. Conditions that could be risk factors for the development of nutritional rickets, such as malabsorption (fat) syndrome, liver disease, renal failure and diseases requiring complete parenteral nutrition, were not observed in the children surveyed.

Neonatal vitamin D deficiency, which is formed against the background of maternal vitamin D deficiency, was determined by analysing the mothers' vitamin D intake patterns during pregnancy.

Mothers of 7 (15.91 %) children had vitamin D deficiency during pregnancy and received it in therapeutic doses until it was normalised. About half of mothers, 19 (43.18 %), did not receive vitamin D supplementation during pregnancy, believing that the amount of vitamin was sufficient in the diet and due to sun exposure (Fig. 1).

A quarter of children's mothers, 11 (25.0 %), received the vitamin at a dose of 500 IU daily during pregnancy, which is less than the current recommended dose but sufficient according to previous guidelines. The remaining 7

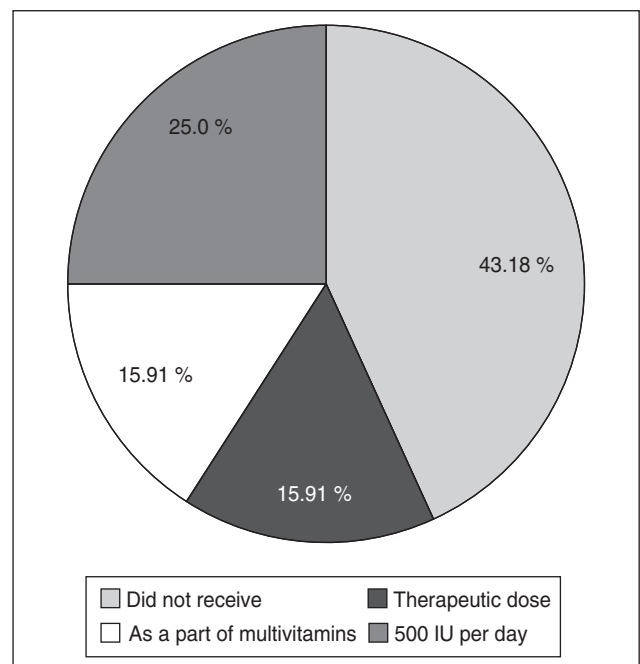


Figure 1. Vitamin D supplementation in the mothers of the examined children during pregnancy

(15.91 %) mothers received vitamin D as part of a multivitamin for a short period of time, without data on the dosage.

Factors that influence the provision of vitamin D in children, as recommended by the regulatory documents of Ukraine, are presented in Table 1 [15–17].

Thirty-eight (86.36 %) children were breastfed, of whom 6 (13.64 %) were prolonged breastfed and were introduced to complementary foods later than 6 months of age (Table 1). Vitamin D supplementation was provided to 39 (88.64 %) children. Complementary foods were introduced no later than 24 weeks of age in 38 (86.36 %) children. For the rest of the children, complementary foods were introduced later for various reasons: children's reluctance to eat foods other than breast milk, and parental relocation.

None of the interviewed mothers believed that their children were malnourished. Most of them suggested that their children's diets contained sufficient amounts of vitamin D and calcium.

A small number of children (2, or 4.55 %) were fed without meat and fish because of the vegetarian diet of parents.

Sufficient exposure to sunlight (daily walks) was reported by mothers of 30 (68.18 %) children. For the rest of the children, walks were irregular due to weather conditions and the cold season.

Vitamin D supplementation is recommended for children in accordance with the current Order No. 730 of April 17, 2023 “On approval of the Standards of medical care “Prevention and treatment of nutritional rickets”. According to this Order, routine screening for 25(OH)D, alkaline phosphatase and X-ray examinations are not performed for healthy children.

To prevent nutritional rickets and osteomalacia, vitamin D is prescribed in the following doses:

— 400 IU/day (10 mcg) for all children aged 0 to 12 months, regardless of the method of feeding. Complementary foods should be introduced no later than 26 weeks of age and must contain calcium-enriched foods;

- at least 600 IU/day for children over 12 months of age.

The surveys of mothers of children about the provision of vitamin D for preventive purposes included the questions presented below (Table 2).

All children were prescribed vitamin D from birth to prevent nutritional rickets. The mothers of 35 (79.55 %) children indicated that doctors prescribed vitamin D to their children immediately after birth. One fifth of the mothers (9, or 20.45 %) did not remember at what age the doctor prescribed a prophylactic dose of the vitamin and started giving it later. Overall, most children — 39 (88.64 %), except for 5 (11.36 %), received prophylaxis against nutritional rickets. As for vitamin intake depending on the seasons of the year, most children (39, or 88.67 %) did not receive vitamin on sunny days — from late spring to late summer and/or early autumn. By the age of 2 years, prevention of nutritional rickets was carried out in approximately one third — 15 (34.09 %) of cases. The remaining children received prophylaxis only up to the age of 1 year. The dose of vitamin used for children under and over one year of age was the same and amounted to 500 IU. In one third of cases (29.55 %), children received vitamin D periodically — mothers did not follow the prescriptions of their doctors carefully. In 3 (6.82 %) children receiving a prophylactic dose of vitamin, there was a need to prescribe a therapeutic dose (Table 2). They need further examination to detect metabolic acidosis [15].

Analysing our research data, it was found that most children under one year of age (68.18 %) took the vitamin at a dose of 500 IU, which is higher than the recommended dose. The explanation for this is the transition period between the previous rickets prevention order and the current regulatory document, and a wider range of vitamin D in the pharmacy network with a dosage corresponding to 1 drop — 500 IU.

Thus, the neonatal risk of vitamin D deficiency, which is formed against the background of maternal vitamin D deficiency, was observed in most children (26, or 59.09 %).

The survey found that all doctors recommend vitamin D supplementation for children to prevent nutritional rickets

Table 1. Factors affecting vitamin D status in children

Factors	Number of children	%
Vitamin D supplementation	39	88.64
Timely introduction of appropriate complementary foods no later than 6 months	38	86.36
Diet with sufficient vitamin D (according to parents)	38	86.36
Diet with sufficient calcium (according to parents)	38	86.36
No malnutrition	—	—
Special diets	2	4.55
Sufficient exposure to sunlight (daily walks)	30	68.18
Breastfeeding	38	86.36
— up to 6 months	32	72.73
— up to 12 months	24	54.55
— over 12 months	7	15.91
Introduction of complementary foods later than 24 weeks	6	13.64

immediately after birth. Most children received vitamin D for the prevention of malnutrition up to the age of 1, mainly in the autumn-winter-spring season. The dose of vitamin used for children under (8, or 18.18 %) and over one year of age (15, or 34.09 %) was the same and amounted to 500 IU, which is explained by the implementation of the previous protocol in force. One third of children received vitamin D irregularly, and one tenth did not receive it at all. Those mothers who did not adhere to rickets prophylaxis believed that their child received enough vitamin D from sunlight and food.

Table 2. Results of the survey on vitamin D supplementation for children to prevent nutritional rickets

Question	Number of children	
	Abs.	%
Did the doctor prescribe vitamin D to the child?	44	100
From what age was vitamin D recommended?		
— from birth	35	79.55
— I don't remember	9	20.45
Was the recommendation to give a preventive dose of vitamin D followed?		
— yes	39	88.64
— no	5	11.36
What dose of vitamin D is recommended for children under 1 year of age?		
— 500 IU	28	63.64
— 400 IU	16	36.36
In what dose was vitamin D taken by children under 1 year of age?		
— 500 IU	30	68.18
— 400 IU	14	31.82
In what dose was vitamin D taken by children over 1 year of age?		
— 500 IU	15	34.09
— 600 IU	—	—
Regularity of vitamin D intake		
— regularly	31	70.45
— irregularly	13	29.55
Duration of vitamin D intake		
— up to 2 years	15	34.09
Seasonality of vitamin D intake		
— autumn — winter — early spring	39	88.64
— summer	5	11.36
Was a therapeutic dose of vitamin D prescribed?		
— yes	3	6.82
— no	41	93.18

Discussion

The main industry standards and clinical guidelines related to the prevention and treatment of hypovitaminosis D in Ukraine are as follows:

- 1. Evidence-based clinical practice guideline “Prevention and treatment of nutritional rickets”, 2023 [15];
- 2. Order No. 730 of April 17, 2023 “On approval of the Standards of medical care “Prevention and treatment of nutritional rickets” [16];
- 3. Standards of medical care “Prevention and treatment of nutritional rickets”, 2023 [17].

The regulatory documents of Ukraine establish clear criteria for the quality of medical care related to prevention of nutritional rickets.

Mandatory criteria: for the prevention of nutritional rickets and osteomalacia, vitamin D is prescribed in the following doses:

- 400 IU/day (10 mcg) for all children from birth to 12 months of age, regardless of the way they are fed. Complementary foods should be introduced no later than 26 weeks of age and should include calcium-rich foods;
- for children over 12 months of age — at least 600 IU/day (15 mcg) as part of the diet and/or additional vitamin intake;
- for pregnant women — 600 IU/day. It is advisable to take the vitamin in the form of a combination drug with such trace elements as iron and folic acid. This dosage ensures sufficient maternal 25(OH)D, especially in women at risk of vitamin D deficiency, prevents increased levels of alkaline phosphatase in the umbilical cord blood, increased size of the foetal head, neonatal hypocalcaemia and congenital rickets, and improves tooth enamel formation.

Nutritional rickets due to vitamin D and/or calcium deficiency in the diet remains a significant public health problem. This disease can have a negative impact on the health of infants, children and adolescents, and its consequences can persist into adulthood [18, 19]. At present, the morbidity and mortality associated with nutritional rickets are not sufficiently recognised by society and the healthcare economy. The main manifestations of nutritional rickets and osteomalacia include hypocalcaemic seizures, life-threatening cardiomyopathy, bone pain and muscle weakness, limb and pelvic deformities, dental anomalies, growth and developmental delay [20, 21]. The role of vitamin D deficiency in achieving control of asthma in children has been noted [22].

Currently, many experts and researchers from different countries are working on the study of problems related to the peculiarities of vitamin D intake in children, disorders of its metabolism, assessment of vitamin D level and methods for evaluating it status in children [23, 24]. Vitamin D plays an important role not only in maintaining calcium and phosphorus homeostasis but also affects the functioning of many organs and systems [20]. Many authors draw attention to the fact that the level of vitamin D provision among the paediatric population in modern conditions is reaching pandemic proportions. Therefore, prevention of hypovitaminosis D should be one of the priorities of modern paediatrics, with an emphasis on the benefits of vitamin intake and its usefulness for the child’s body [25, 26]. Some scientists have studied the signs of both insufficient and excessive vitamin D status and have made conclusions about the prevention of hyper- and

avitaminosis and identified measures to prevent these two conditions [27]. It is emphasised that the individualisation of vitamin D deficiency problems for each child is an urgent problem in the future. To this end, methods for diagnosing vitamin D deficiency are being improved to identify the main measures that can be used to determine vitamin D deficiency in a child's body [23]. The problem of vitamin D deficiency in children after COVID-19 remains a relevant study, as indicated by several authors [28, 29].

Conclusions

Most children are at neonatal risk of vitamin D deficiency. To prevent nutritional rickets, all doctors recommend the use of vitamin D in children immediately after birth. Most children received vitamin D for the prevention of malnutrition up to the age of 1 year, mainly in the autumn-winter-spring season, excluding summer months. One third of children received vitamin D irregularly. About 10 % of children did not receive vitamin D₃ for preventive purposes at all.

References

1. Bellavia D, Costa V, DeLuca A, et al. Vitamin D level between calcium-phosphorus homeostasis and immune system: new perspective in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2024;22:599-610. doi: 10.1007/s11914-016-0331-2.
2. Zittermann A, Pilz S, Berthold HK. Serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation in infants: a systematic review and meta-analysis of clinical intervention trials. *Eur J Nutr.* 2020;59:359-369. doi: 10.1007/s00394-019-01912-x.
3. Dai Z, McKenzie JE, McDonald S, Baram L, Page MJ, et al. Assessment of the methods used to develop vitamin D and calcium recommendations — a systematic review of bone health guidelines. *Nutrients.* 2021;13:2423. doi: 10.3390/nu13072423.
4. Gnoli M, Brizola E, Tremosini M, DiCecco A, Sangiorgi L. Vitamin D and bone fragility in individuals with osteogenesis imperfecta: a scoping review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9416. doi: 10.3390/ijms24119416.
5. Protsailo MD, Dzhyvak VG, Tkachuk VV, Horishnyi IM, Vorontsova TO, Kucher SV, Khlibovska OI. Clinical aspects of the tubular bones epiphyseal plate malformations (literature review). *Fam Med Eur Pract.* 2024;3:77-83. doi: 10.30841/2786-720X.3.2024.313979.
6. Saadon H. Vitamin D deficiency in childhood: a review. *Univ Thi-Qar J Sci.* 2024;11(1):176-184. doi: 10.32792/utq/utjsi/v11i1.1230.
7. Buttriss JL, Lanham-New SA, Steenson S, Levy L, Swan GE, et al. Implementation strategies for improving vitamin D status and increasing vitamin D intake in the UK: current controversies and future perspectives. *Br J Nutr.* 2021;21:1-21. doi: 10.1017/S0007114521002555.
8. Charoenngam N, Ayoub D, Holick MF. Nutritional rickets and vitamin D deficiency: consequences and strategies for treatment and prevention. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022;17:351-364. doi: 10.1080/17446651.2022.2099374.
9. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu C, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a Central and Eastern European expert consensus statement. *Nutrients.* 2022;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483.
10. Protsailo MD, Dzhyvak VH, Horishnyi IM, Hariyan TV, Kucher SV, Prodan AM. Orthopedic manifestations of degenerative melanosis (clinical case report). *Health Man.* 2024;2:45-48. doi: 10.30841/2786-7323.2.2024.310019.
11. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
12. Wimalawansa SJ. Infections and autoimmunity — the immune system and vitamin D: a systematic review. *Nutrients.* 2023;15:3842. doi: 10.3390/nu15173842.
13. Bishop EL, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBM R Plus.* 2021;5(1). doi: 10.1002/jbm4.10405.
14. Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients.* 2020;12(5):1233. doi: 10.3390/nu12051233.
15. Evidence-based clinical practice guideline "Prevention and treatment of nutritional rickets". 2023. 56 p. (in Ukrainian).
16. Order No. 730 of April 17, 2023 "On approval of the Standards of medical care "Prevention and treatment of nutritional rickets". 2023. 16 p. (in Ukrainian).
17. Standards of medical care "Prevention and treatment of nutritional rickets". 2023. 16 p. (in Ukrainian).
18. Maretzke F, Bechthold A, Egert S, Ernst JB, Melo van Lent D, et al. Role of vitamin D in preventing and treating selected extraskelatal diseases — an umbrella review. *Nutrients.* 2021;12:969. doi: 10.3390/nu12040969.
19. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Marz W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2896. doi: 10.3390/ijms22062896.
20. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;18:96. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z.
21. Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Vorontsova TO, Volianska LA. The effects of vitamins A, E, D, disorders of their metabolism and the assessment of level of vitamin security in children (literature review). *Mod Pediatr. Ukraine.* 2021;2(114):58-66. doi: 10.15574/SP.2021.114.58.
22. Tiazhka OV, Selska ZV. The value of vitamin D in the prevention and treatment of exacerbations of bronchial asthma in children. *Child's Health.* 2024;19(1). doi: 10.22141/2224-0551.19.1.2024.1663.
23. Lautatzis ME, Keya FK, AlMahmud A, Tariq U, Lam C, et al. Maternal vitamin D supplementation and infantile rickets: secondary analysis of a randomized trial. *Pediatrics.* 2024;153(6). doi: 10.1542/peds.2023-063263.
24. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DD, Mladěnka P. Vitamin D: sources, physiological role, bio-kinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59(8):517-554. doi: 10.1080/10408363.2022.2070595.
25. Wimalawansa SJ, Weiss ST, Hollis BW. Integrating endocrine, genomic, and extra-skeletal benefits of vitamin D into national and regional clinical guidelines. *Nutrients.* 2024;16(22):3969. doi: 10.3390/nu16223969.
26. Andrade M, Knight J, Bayram-Weston Z. Vitamin D: the "sunshine vitamin", its role and the effects of deficiency. *Nurs Times.* 2024;120(4).
27. Harvey N, Ward K, Agnusdei D, et al. Optimisation of vitamin D status in global populations. *Osteoporos Int.* 2024;35:1313-1322. doi: 10.1007/s00198-024-07127-z.
28. Nykytyuk SO, Hariyan TV, Levenets SS. Hemorrhagic vasculitis in an adolescent induced by the COVID-19 virus. *Mod Pediatr. Ukraine.* 2024;(6):120-126. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).120126.
29. Nykytyuk SO, Kuchma PM, Kito VV, Hariyan TV, Yakymchuk YB. Multisystem inflammatory syndrome MIS-C in children after COVID-19 infection. *Ukr J Perinatol Pediatr.* 2023;96(4):128-135. doi: 10.15574/PP.2023.96.128.

Received 21.03.2025

Revised 29.04.2025

Accepted 03.05.2025

Information about authors

Levenets Sofiya, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: levenetss@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>

Nykytyuk Svitlana, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: androx@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>

Tetyana Hariyan, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: garijantv@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>

Dzhyvak Volodymyr, PhD, Assistant at the Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: djyvak@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4885-7586>

Authors' contribution. Nykytyuk S.O. — collection and processing of materials; Levenets S.S. — analysis of the data obtained; Hariyan T.V. — writing the text; Dzhyvak V.H. — research design.

Левенець С.С., Никитюк С.О., Гаріян Т.В., Дживак В.Г.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Актуальність використання вітаміну D₃ з профілактичною метою в дітей раннього віку

Резюме. Актуальність. Актуальність роботи полягає в розумінні значення вітаміну D₃ для організму дитини та його правильному використанні з профілактичною метою. Достатня кількість вітаміну D₃ важлива для належної мінералізації кісток у дітей та формування імунної відповіді, а також правильного функціонування всіх органів і систем. **Мета:** проаналізувати дотримання батьками призначень лікарів щодо застосування вітаміну D₃ для антенатальної та постнатальної профілактики, а також харчове забезпечення вітаміном D і кальцієм. **Матеріали та методи.** У дітей віком до 2 років проаналізовано правильність медичних призначень щодо використання вітаміну D₃ з профілактичною метою на основі нормативних документів Міністерства охорони здоров'я України. Було використано метод випадкової вибірки з анонімним опитуванням матерів дітей щодо застосування різних схем вітаміну D₃ з профілактичною метою та споживання вітаміну D₃ жінками під час вагітності.

Результати. Проаналізовано материнські та дитячі фактори, що впливають на забезпечення дітей вітаміном D. Було оцінено результати антенатального споживання вітамінів у вагітних жінок, а також проаналізовано схеми профілактичного застосування вітаміну D₃ у дітей раннього віку. **Висновки.** Виявлено, що більшість дітей мали неонатальний ризик дефіциту вітаміну D. Багато дітей отримували вітамін D для профілактики мальнутриції до 1 року, переважно в осінньо-зимово-весняний сезон, за винятком літніх місяців. Деякі діти отримували вітамін D нерегулярно або взагалі не отримували вітамін D₃ з профілактичною метою. Добове споживання вітаміну D та кальцію з їжі є менш достатнім для дітей. Найбільша кількість кальцію в раціоні дітей надходить з молочних продуктів: молока, дитячих сумішей, сиру, йогурту, тоді як рівень вітаміну D₃ не залежить від споживання молочних продуктів.

Ключові слова: діти; вітамін D₃; профілактика; добавки

M. Syahrezki¹, A.M. Putera^{1,2}, Irwanto^{1,2}¹Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia²Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

The impact of daily family activities on depression, anxiety, and quality of life in children with food allergies

Abstract. Background. Food allergy is a chronic disease with a prevalence of 3.4–11.1 % in Asia. The limited availability of causative treatments means that the primary management approach is avoidance, which can lead to restrictions and disruptions in the activities of children and their families, potentially causing psychosocial problems for both the family and the child. **Materials and methods.** This was an observational cross-sectional study conducted on children aged 7–17 years with food allergies at the pediatric allergy clinic of the Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya. Each subject completed the PedsQL, RCADS, and FAIS questionnaires. Logistic regression analysis was conducted using SPSS version 23.0 to assess the impact of variables, with $p < 0.05$ considered statistically significant. **Results.** A total of 65 children met the inclusion and exclusion criteria and participated in the study. Fourteen patients (21.5 %) experienced disruptions in daily family activities. Logistic regression analysis of the correlation of daily family activities with depression and anxiety revealed significant results, with $p = 0.00$ for both depression and anxiety. The analysis demonstrated that daily family activities and anxiety had a statistically significant impact on quality of life ($p = 0.00$ and 0.01 , respectively), whereas the influence of depression was not significant ($p = 1.234$). **Conclusions.** Daily family activities significantly impact depression, anxiety, and quality of life in children with food allergies.

Keywords: food allergy; depression; anxiety; quality of life

Introduction

Food allergy has increasingly been recognized as a public health burden following its rise over the past decades. In some countries, 10 % of infants are affected by food allergies. Until now, food allergy has been considered rare in developing countries [1]. However, the prevalence of food allergies, as confirmed by diet challenges, ranges from 1 % among children aged three to seven years in Thailand to 3.8 and 7.7 % among children aged one and two years in China, respectively [2]. The CDC concluded that the prevalence of food allergies in children under 18 years old increased by 18 % from 1997 to 2007. The prevalence among children under 3 years in Jakarta (Indonesia), based on an online survey, was 10.5 % [3].

Food allergies impose limitations on management, primarily through the prevention of food ingestion and the treatment of allergic reactions. Dietary restrictions prevent children from eating freely, which can negatively affect their diet, nutrition, and social functioning, as well as that of their

families. These limitations may also impact mental health outcomes, such as depression and anxiety in children, and coping mechanisms in caregivers. This, in turn, impacts the severity of the condition and affects the success of management goals, particularly the children's quality of life [4].

Daily family activities refer to recurring and observable behaviors involving two or more family members, occurring within the family's everyday life, and predictable in their occurrence. According to the Food Allergy Impact Scale, there are 8 aspects of daily family activities that can be assessed for their influence on children with food allergies, including meal preparation, family social activities, supervised caregiving, children's social activities, and others [5].

Many restrictions on activities, food choices, and instances of bullying from peers experienced by children with food allergies can heighten their anxiety and potentially lead to depression. Previous studies have shown that 89.09 % of families with children suffering from food allergies experience moderate levels of stress. The nume-

rous factors influencing the quality of life in children and families with food allergies, alongside the low quality of life and the prevalence of depression and anxiety disorders in affected children and their families, warrant further investigation. The limited research examining the impact of daily family activities on quality of life, depression, and anxiety disorders in children with food allergies is the purpose for conducting this study.

Materials and methods

It was a cross-sectional study with the population of patients aged 7–17 years treated in the pediatric allergy and immunology outpatient clinic of the Dr. Soetomo General Hospital (Surabaya) from November to December 2024. They have met the following inclusion criteria: food allergy, age 7–17 years, and consent to participate in this study. The exclusion criteria were other chronic illnesses.

Each subject completed the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), Revised Children’s Anxiety and Depression Scale (RCADS), and Food Allergy Impact Scale (FAIS) questionnaires. Chi-square and logistic regression analysis were performed to assess correlation and impact of variables, with $p < 0.05$ considered statistically significant. The analysis was conducted using SPSS version 23.0.

This research has received a certificate of ethical suitability from the Health Research Ethics Committee of RSUD Dr. Soetomo Surabaya with ethical certificate number 3104/105/3/VIII/2024.

Results

In total, 65 children were questioned. Most of the study subjects were within the age group of 7–10 years — 49 children (75.38 %), followed by the age group of 11–14 years — 13 (20 %), and 15–17 years with 3 participants (4.62 %). The types of allergies observed were food and house dust mite allergies, both of which were present in all 65 children (100 %) (Table 1).

The quality of life of children with food allergies has overall mean score of 78.53, with the health and activity aspects scoring a mean of 81.43, the emotional aspect — 75.42, social functioning — 72.15, and the school aspect — 74.46.

Analysis of the daily family activities showed that 14 patients (21.5 %) experienced disturbances, while 51 (78.5 %) were unaffected. The aspect with the highest frequency was meal preparation, with 35 (53.8 %) reporting disturbances and 30 (46.2 %) unaffected. Family social activities were disturbed for 21 (32.3 %) and not disturbed for 44 patients (67.7 %). Child activities supervised by caregivers showed that 13 (20 %) were disturbed and 52 (80 %) were not. Regarding stress and leisure time, 13 (20 %) experienced disturbances and 52 (80 %) did not. In terms of school activities, 21 (32.3 %) were disturbed and 44 (67.7 %) were not. For children’s social activities, 21 (32.3 %) were disturbed and 44 (67.7 %) were not. Work and financial aspects were disturbed for 5 (7.7 %) and unaffected for 60 (92.3 %), while family relationships were unaffected for all 65 subjects (100 %).

Depression and anxiety scores presented in Table 2, were divided into 2 groups. Since there was no subject with either borderline or depression and anxiety according to the

RCADS, we divide the score according to their median number, 36 and 37 respectively. For depression, 38 children (58.5 %) scored 0–36, and 27 scored 37–64. For anxiety, 40 children (61.5 %) scored 0–37, and 25 (38.5 %) scored 38–64.

The analysis on the impact of disturbances in daily family activities showed that they significantly affected the children’s quality of life statistically, with a p -value of 0.00. The assessment revealed specific significant effects on each aspect of the children’s quality of life. Disturbances in family activities affected the health aspect with a p -value of 0.05, the emotional aspect with a p -value of 0.04, the social aspect with a p -value of 0.00, and the school aspect with a p -value

Table 1. Characteristics of children with food allergies

Characteristics	Frequencies
Gender	
Male	35
Female	30
Age	
7–10	49
11–14	13
15–17	3
Type of allergy	
Food allergy	65
House dust mite allergy	65
Quality of life score	
> 70	48
< 70	17
Daily family activity score	
> 5	14
< 5	51

Table 2. The relationship between family activities and the RCADS scores in children with food allergies, n (%)

Scores	Daily family activities		P-value
	Disrupted	Not disrupted	
Depression			0.00
0–36	0 (0)	38 (74.5)	
37–64	14 (100)	13 (25.5)	
Total	14 (100)	51 (100)	
Anxiety			0.00
0–37	1 (7.1)	39 (76.5)	
38–64	13 (92.9)	12 (23.5)	
Total	14 (100)	51 (100)	

Notes (here and in Table 3): $p < 0.05$ is statistically significant; analysis is performed using logistic regression test.

of 0.03. The social family activities aspect also addressed the relationship between stunting and the children’s motor and cognitive development.

This study’s analysis revealed that 14 children (21.5 %) experienced disturbances in daily family activities. Among these, 12 (85.7 %) had depression scores between 21–40, while 2 (14.3 %) scored 41–64. Meanwhile, among 51 children without disturbances in daily family activities, 42 (82.4 %) had depression scores of 21–40, and 9 (17.6 %) scored 41–64. Logistic regression analysis demonstrated that daily family activities had a statistically significant impact on depression levels, with a p-value of 0.00 and an odds ratio (OR) of 3.218. Regarding anxiety, 14 children (21.5 %) experienced disturbances in daily family activities, with 4 children (28.6 %) scoring 21–40 and 10 (71.4 %) scoring 41–64. Among 51 children without disturbances in daily family activities, 42 (82.4 %) had anxiety scores of 21–40, while 9 (17.6 %) scored 41–64. Logistic regression analysis indicated that daily family activities significantly impacted anxiety levels, with a p-value of 0.01 and an OR of 2.19. These findings highlight the significant role of daily family activities in shaping both depression and anxiety levels in children with food allergies.

The impact of daily family activities, depression, and anxiety on the quality of life of children with food allergies is presented in Table 3. A statistically significant effect was found for daily family activities and anxiety, with a p-value of 0.00 and 0.01 and OR of 3.17 and 2.03, respectively. In contrast, depression showed a p-value of 0.231 and an OR of 1.234, indicating that depression does not statistically affect quality of life.

Table 3. The impact of family activities, depression, and anxiety on the quality of life of children with food allergies

Variable	OR	P-value
Daily family activities	3.17	0.00
Depression	1.234	0.231
Anxiety	2.03	0.01

Discussion

Sixty-five children with food allergies who met the inclusion and exclusion criteria were treated at the pediatric allergy and immunology clinic of the Dr. Soetomo General Hospital in Surabaya. The study found that boys were more prevalent than girls (35 (54 %) vs. 30 (46 %)), resulting in a male-to-female ratio of 1.17. This finding aligns with the meta-analysis conducted by Kelly and Gangur in 2009, which reported that among children under 18 years old with food allergies, the male-to-female ratio was 1.8, with males comprising 64.53 % and females 35.65 % [6]. This phenomenon may be attributed to the impact of hormones on immune responses, consistent with the increased prevalence of food allergies in adult females compared to children. Testosterone can suppress immunoglobulin production by preventing B-cell differentiation and promoting B-cell apoptosis. In general, androgens enhance T-helper 1 polarization by increasing interleukin-2 (IL-2) production, whereas es-

trogen and progesterone promote T-helper 2 polarization by producing IL-4, IL-5, IL-10, and IL-13 [7].

Our study also found the highest prevalence of food allergies in children aged 7 to 10 years. This contrasts with the literature guidelines in Japan, which state that the highest incidence of food allergies occurs at the age of 1 year and decreases as children grow older [8]. A census conducted in the United States reported that 8 % of children aged 6 to 10 years had food allergies compared to 7.1 % in children aged 14 to 17 years [9].

The study results show 14 subjects (21.5 %) experienced disturbances in daily activities, with the highest indicators reported in meal preparation activities, affecting 35 children (53.8 %). This finding aligns with research conducted by Bollinger, where over 60 % reported disruptions in family activities related to meal preparation. It is attributed to the challenges of preparing meals for children with food allergies, as caregivers must be aware of the ingredients in a dish. The level of disruption increases with the number of food allergies and the severity of the child’s allergic symptoms. The more severe the symptoms, the stricter the dietary restrictions during meal preparation, driven by the caregiver’s fear of potential allergic reactions [10].

The second highest was disruption in children’s and family social activities, school activities, with 21 subjects (32.3 %) scoring above 5. This aligns with the study by Bollinger, which reported that around 50 % of families with children who have food allergies experienced disruptions in daily social activities, such as dining at restaurants or other environments outside the home. This may be attributed to the high incidence of anaphylactic reactions occurring outside the home in food allergy patients. In the United Kingdom, 25 % of anaphylactic reactions occurred while dining in restaurants, and 15 % in workplaces or schools. The high rate of disruptions in family social activities may stem from the difficulty of implementing avoidance measures, which are the primary management strategy for food allergies in environments outside the home or beyond the caregiver’s control. This necessitates heightened efforts to avoid unwanted allergen exposure, which can impact social activities within the family, children’s social interactions, and school activities [5, 11, 12].

Depression and anxiety can occur in both children with food allergies and their caregivers. Adolescents with food allergies are more likely to experience stress and anxiety in daily life, and their levels of stress and anxiety can be higher compared to children with type 1 diabetes mellitus. This may be because the symptoms experienced by children with food allergies tend to manifest more quickly than those in children with type 1 diabetes mellitus. Anxiety in adolescents can increase, especially in social activities without parental supervision. According to a study conducted in Australia on individuals with food allergies, symptoms of anxiety and depression were more commonly found in those aged 14 to 21, and depressive symptoms can persist into young adulthood [11, 13].

This study found a correlation of daily family activities with depression, with a p-value of 0.00. It may be due to disturbances in the child’s social development, a lack of autonomy, and the limitations and restrictions imposed by

parents in managing daily activities, such as limiting the child's social activities outside of the caregiver's supervision and food choices. These factors can lead to increased bullying from peers, which may contribute to depression [14].

Our study found a dependence of daily family activities on the level of anxiety in children with food allergies, with a p-value of 0.00. It is consistent with the literature by Polloni et al., which states that children with food allergies are more likely to experience social anxiety, such as separation and coping anxiety, even though their overall anxiety scores do not reach clinical levels. This may occur due to restrictions on social activities without the primary caregiver's supervision, school activities, and family social activities outside the home, such as dining at restaurants. These disruptions affect the child's development of independence and social skills, increasing the risk of social exclusion and bullying [15, 16].

In this study, 17 children (26.2 %) had scores below 70 on the PedsQL questionnaire, while 48 (73.8 %) had scores above 70. Among the four aspects assessed in the children's quality of life, the lowest mean score was in the school aspect. This was due to frequent school absences caused by allergy flare-ups and the need for regular immunotherapy treatments. The next lowest score was in the emotional aspect, likely due to isolation and restrictions to prevent allergen exposure, which can lead to anxiety and depression in children. The relatively low frequency of poor quality of life in this study may be attributed to the small number of children over the age of 14, as older children are more likely to experience psychosocial issues [10, 19].

This study found a significant impact of daily family activities on quality of life and anxiety, with a p-value of 0.00 and 0.01, respectively, and OR of 3.17 and 2.03. It is consistent with a previous study in Texas, where an increase in restrictions on children's daily activities was associated with a worsening quality of life, particularly in emotional aspects, anxiety about food, and limitations in diet and social activities. The results of this study differ from the research conducted by Frachette et al., which found better family activities and quality of life in children with food allergies compared to the control group. This discrepancy may be due to the study being conducted in a tertiary healthcare setting in the Netherlands, where such services are accessible only to families with higher socio-economic status. This is consistent with the study by King, Knibb, and Hourihane, which stated that children with food allergies have a lower quality of life and higher levels of separation anxiety [17, 18].

This study found no impact of depression levels on the quality of life of children with food allergies, with logistic regression analysis showing a p-value of 0.231 and an OR of 1.234 for depression. In Kılıç study, significant worsening of depression and anxiety scores accompanied a decline in the quality of life in children with food allergies. It could be due to the fact that all subjects in that study were adolescents, where depression and anxiety levels are generally much higher compared to younger children. In this study, only 3 children (4.62 %) were adolescents [10, 20, 21].

This research revealed several limitations. First, there were few adolescent subjects, who are more likely to have psychosocial disturbances. Also, our study used the RCADS

questionnaire, which couldn't describe the subclasses of anxiety and depression.

Conclusions

Daily family activities have a significant impact on depression, anxiety, and the quality of life in children with food allergies, while depression does not have a significant impact on the quality of life in children with food allergies.

References

1. Drakouli A, Kontele I, Poulimeneas D, Saripanagiotou S, Grammatikopoulou MG, Sergeantanis TN, et al. Food allergies and quality of life among school-aged children and adolescents: a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(6):1-25.
2. Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9).
3. Tanukusumah M, Kurniati N, Novie Amelia C. Prevalensi alergi makanan pada anak usia kurang dari 3 tahun di Jakarta berbasis survei dalam jaringannya/online. *Sari Pediatr*. 2016;16(5):365-70.
4. Klennert MD, McQuaid EL, Fedele DA, Faino A, Strand M, Robinson J, et al. Children's food allergies: development of the food allergy management and adaptation scale. *J Pediatr Psychol*. 2014;40(6):572-80.
5. Bollinger M, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):415-21. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60908-8.
6. Kelly C, Gangur V. Sex disparity in food allergy: evidence from the PubMed database. *J Allergy*. 2009;2009:1-7.
7. Vininski MS, Rajput S, Hobbs NJ, Dolence JJ. Understanding sex differences in the allergic immune response to food. *AIMS Allergy Immunol*. 2022;6(3):90-105.
8. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, Aihara Y, Ito S, Imai T, et al. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):370-86.
9. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.044.
10. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS, Lucas J, Wellcome SH. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010;65:933-45.
11. Herbert L, Shemesh E, Bender B. Clinical management of psychosocial concerns related to food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):205-13. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.016.
12. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
13. Goodwin RD, Rodgin S, Goldman R, Rodriguez J, deVos G, Se-rebrisky D, et al. Food allergy and anxiety and depression among ethnic minority children and their caregivers. *J Pediatr*. 2017;187:258-64.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.055.
14. Walkner M, Warren C, Gupta RS. Quality of life in food allergy patients and their families. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1453-61.
15. Polloni L, Muraro A. Anxiety and food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2019;50(4):420-41.
16. Stensgaard A, Bindlev-Jensen C, Nielsen D, Munch M, DunnGalvin A. Quality of life in childhood, adolescence and adult food allergy: patient and parent perspectives. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(4):530-9.
17. Miller J, Blackman AC, Wang HT, Anvari S, Joseph M, Davis CM, et al. Quality of life in food allergic children: results from 174 quality-of-life patient questionnaires. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):379-84. doi: 10.1016/j.anai.2019.12.021.

18. Frachette C, Blok F, Fina A, Fontas E, Donzeau D, Hoflack M, et al. Health-related quality of life of food-allergic children compared with healthy controls and other diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):1-10.

19. Antolin-Amérigo D, Manso L, Caminati M, de la Hoz Caballer B, Cerecedo I, Muriel A, et al. Quality of life in patients with food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2016;14(1):1-10.

20. Nguyen DTI, Pitts K, Staggers KA, Davis CM. Quality of life is lower in food allergic adolescents compared to young children at a

community educational symposium. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19(99):1-4. doi: 10.1186/s13223-023-00853-9.

21. Española S, Clínica DI, Kılıç N, Kaya Ş, Taşçı G, Özsoy F, et al. Quality of life in children with food allergies, psychiatric symptoms, and caregiving burden of their mothers. *Allergol Immunopathol.* 2023;51(6):48-56.

Received 11.04.2025

Revised 22.05.2025

Accepted 02.06.2025 ■

Information about authors

Mohammad Syahrezki, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: mohammad.syahrezki-2019@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0009-0008-8539-8674>

Azwin Mengindra Putera, MD, Paediatric Allergy and Immunology consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: azwin-m-p@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-8698-720X>

Irwanto, MD, PhD, Paediatric Growth and Development consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: irwanto@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-7573-8793>

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.

M. Syahrezki¹, A.M. Putera^{1,2}, Irwanto^{1,2}

¹Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya, Indonesia

²Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Вплив повсякденної сімейної активності на депресію, тривогу та якість життя в дітей із харчовою алергією

Резюме. Актуальність. Харчова алергія є хронічним захворюванням, її поширеність в Азії становить 3,4–11,1 %. Через обмежену доступність етіотропного лікування основним методом залишається уникнення алергенів. Це може призводити до обмежень і порушення активності дітей та їхніх родин, спричиняючи психосоціальні проблеми в усіх. **Матеріали та методи.** Проведено обсерваційне поперечне дослідження за участю дітей віком 7–17 років із харчовою алергією, яких спостерігали в педіатричній алергологічній клініці медичного закладу Dr. Soetomo General Hospital (Сурабая, Індонезія). Кожен учасник заповнив опитувальники PedsQL, RCADS та FAIS. Для оцінки впливу змінних проведено логістичний регресійний аналіз з використанням програми SPSS (версія 23.0); значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Результати. Загалом у дослідженні взяли участь 65 респондентів. Чотирнадцять пацієнтів (21,5 %) зазнали порушень у повсякденній сімейній активності. Результати логістичного регресійного аналізу зв'язку між щоденними сімейними заняттями, депресією і тривогою були статистично вірогідні: $p = 0,00$ для депресії та тривоги. Аналіз також продемонстрував, що повсякденна сімейна активність і тривога мали статистично значущий вплив на якість життя ($p = 0,00$ та $0,01$ відповідно), тоді як вплив депресії був незначним ($p = 1,234$). **Висновки.** Повсякденна сімейна активність вірогідно впливає на депресію, тривогу та якість життя в дітей із харчовою алергією.

Ключові слова: харчова алергія; депресія; тривога; якість життя

Azizah Hamida, Retno Asih Setyoningrum
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Disseminated tuberculosis with central nervous system involvement in an adolescent: the consequences of missed preventive therapy and absent immunization

Abstract. *Adolescents are particularly susceptible to tuberculosis, especially severe manifestations such as disseminated tuberculosis with central nervous system involvement. This case study illustrates the repercussions of neglected preventive measures, specifically the lack of immunization and tuberculosis preventive therapy, in an adolescent with confirmed household tuberculosis exposure. An 11-year-old female presented with decreased consciousness, prolonged fever, chronic cough, and significant weight loss. She had not received childhood immunizations and resided in a densely populated household with known tuberculosis exposure. Upon admission, she exhibited moderate illness with signs of meningeal irritation, moderate malnutrition, and a Glasgow Coma Scale score of E2V2M4. Neuroimaging revealed multiple intracranial tuberculomas, basal meningeal enhancement, brain edema, and communicating hydrocephalus. A chest X-ray indicated bilateral infiltrates. GeneXpert MTB/RIF testing of cerebrospinal fluid and gastric aspirate confirmed rifampicin-sensitive *Mycobacterium tuberculosis*. This case underscores the severe outcomes of disseminated tuberculosis with central nervous system involvement in the absence of preventive strategies. Both isoniazid preventive therapy, which has been shown to reduce tuberculosis risk by 60–90 %, and Bacillus Calmette-Guérin vaccination, which provides 70–80 % protection against severe tuberculosis, were missed opportunities that could have altered disease progression. Preventive interventions such as immunization and tuberculosis preventive therapy must be prioritized in high-risk pediatric populations, particularly among tuberculosis contacts. Early implementation may significantly reduce tuberculosis-related morbidity and mortality, especially in resource-limited settings.*

Keywords: *disseminated tuberculosis; central nervous system; adolescent; immunization tuberculosis prevention*

Introduction

Tuberculosis (TB) continues to be a significant global health issue, with approximately 1.1 million adolescents contracting TB annually and over 200,000 fatalities [1]. Disseminated TB, characterized by the involvement of at least two non-contiguous sites, occurs in 2–10 % of TB cases and substantially increases morbidity and mortality, particularly when the central nervous system is affected [2]. Adolescents are at heightened risk due to increased mobility, social interactions, and developmental factors that facilitate disease transmission and progression [3]. Tuberculosis preventive treatment (TPT), especially isoniazid preventive therapy, has been shown to reduce the risk of TB disease by 60–90 % among close contacts [4]. Despite this evidence, the global

implementation of TPT remains inadequate [5]. The Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination provides 73–77 % protection against severe forms of TB, including miliary TB and TB meningitis [6]. Malnutrition and incomplete immunization are recognized risk factors for severe TB, as they impair cell-mediated immunity, which is crucial for containing *Mycobacterium tuberculosis* infection [7].

Case report

An 11-year-old girl was admitted with a 3-day history of decreased consciousness, preceded by a week of intermittent fever (up to 39 °C), persistent cough, weight loss, and increasing lethargy. She had been hospitalized six weeks earlier for similar complaints and had briefly initiated anti-TB

therapy, which the family had prematurely discontinued. According to her mother, she had never received any immunizations, with no documentation of vaccination at birth or during school years, including no BCG vaccination. The parents did not consider immunization important, resulting in none of their children being vaccinated. Anthropometric assessment revealed moderate malnutrition, with weight-for-age below the 5th percentile, height-for-age between the 5th and 10th percentiles, and a percentage of ideal body weight at 72.8 % based on 2000 CDC growth charts. The girl lived in a small, crowded household and came from a low socioeconomic background. She had close contact with an older sibling with bacteriologically confirmed pulmonary and CNS TB undergoing treatment.

On admission, she was febrile (38.9 °C) with a Glasgow Coma Scale (GCS) of E2V2M4. Neurological examination showed signs of meningeal irritation, including neck stiffness, a positive Babinski sign, and clonus. Chest auscultation revealed bilateral coarse crackles. Laboratory findings showed hemoglobin of 11.4 g/dL, leukocyte count of 9,110/μL, MCV 70.8 fL, MCH 20.5 pg, platelet count 441,000/μL, and an elevated CRP of 45.2 mg/L. Electrolyte levels were normal, while liver and renal function were within normal limits. HIV testing was non-reactive. Chest radiography demonstrated bilateral pulmonary infiltrates and hilar lymphadenopathy (Fig. 1).

A brain contrast-enhanced CT scan revealed multiple ring-enhancing lesions in the left parietal lobe and midbrain (largest measuring 1.65 × 0.96 × 0.87 cm), surrounding vasogenic edema, basal meningeal enhancement, and dilation of the ventricles, indicating communicating hydrocephalus. To manage the cerebral edema, intravenous mannitol was administered, starting with a loading dose of 100 mL followed by maintenance doses of 50 mL every 6 hours for five days. Ophthalmologic examination revealed papilledema, further supporting the presence of raised intracranial pressure due to brain edema.

Cerebrospinal fluid analysis revealed elevated protein (97.5 mg/dL), low glucose (44 mg/dL), mononuclear cell pre-

dominance (57.7 %), and lymphocytic pleocytosis. Cerebrospinal fluid GeneXpert MTB/RIF confirmed the presence of *Mycobacterium tuberculosis* sensitive to rifampicin, and similar results were obtained from gastric aspirate samples. Based on these findings, a diagnosis of disseminated TB comprising pulmonary TB, tuberculoma, and tuberculous meningoencephalitis with brain edema and hydrocephalus was made.

On the second day of hospitalization, the patient underwent an urgent ventriculoperitoneal shunt placement to relieve intracranial pressure. Postoperatively, she remained unconscious and was transferred to the intensive care unit under mechanical ventilation, with GCS E2VxM4. Mannitol was administered (loading dose of 100 mL followed by 50 mL every 6 hours for 5 days) to manage cerebral edema. The patient was started on a child-dose fixed-dose combination anti-tuberculosis regimen (2RHZE/10HR), with additional ethambutol 400 mg and oral prednisone 2 mg/kg/day (tapered over 6–8 weeks), based on the World Health Organization guidelines for the management of pediatric tuberculosis involving the central nervous system. On the fourth day, she was successfully extubated and gradually weaned off oxygen. The patient was monitored for neurological signs, fluid and electrolyte balance, nutritional intake, and drug tolerance. She remained with a GCS of E2V3M4 during days 4 to 8, requiring nasogastric tube feeding with a total energy intake of 1700 kcal/day using pediatric enteral formula. The girl transferred to the high care unit and then to the low care unit as her clinical status stabilized.

Throughout hospitalization, the patient's nutritional management was re-evaluated based on Recommended Dietary Allowance by height age (9 years), with an actual body weight of 21 kg and ideal body weight of 28 kg. Due to ongoing impaired consciousness, oral intake was not possible, and nasogastric tube feeding was maintained. The patient remained moderately ill with slow improvement in alertness. Plans for medical rehabilitation were made to address the risk of neurological sequelae. The family received comprehensive counseling on the critical importance of treatment adherence, especially considering the previous history of therapy interruption. They were also educated on household TB transmission dynamics and the necessity of identifying the index case. Given the diagnosis of grade 3 tuberculous meningoencephalitis, the prognosis was explained as guarded, with a high risk for long-term disability.

Discussion

This case exemplifies disseminated tuberculosis with central nervous system involvement in a high-risk adolescent. The patient presented in Medical Research Council stage III TB meningitis, which is associated with mortality rates of up to 50 % despite optimal therapy [1]. The GeneXpert MTB/RIF assay facilitated rapid diagnosis, demonstrating a sensitivity of 50–80 % for cerebrospinal fluid TB detection and a specificity exceeding 95 % [2]. The progression from pulmonary to disseminated disease underscores critical pathways in TB pathogenesis. Hematogenous dissemination occurs via lymphatic and vascular channels, facilitated by bacterial virulence factors such as the ESX-1 secretion system [8]. Adolescents possess unique immunological vulnerabilities, particularly when compounded by malnutrition and the ab-

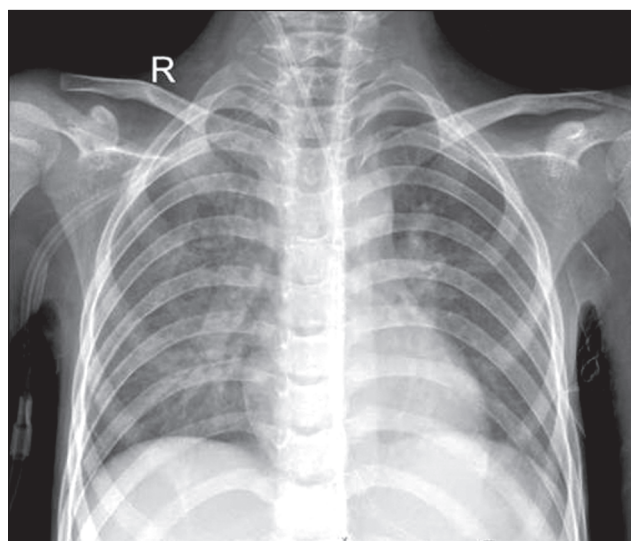


Figure 1. The anteroposterior chest radiography showed infiltrates and bilateral hilar lymphadenopathy

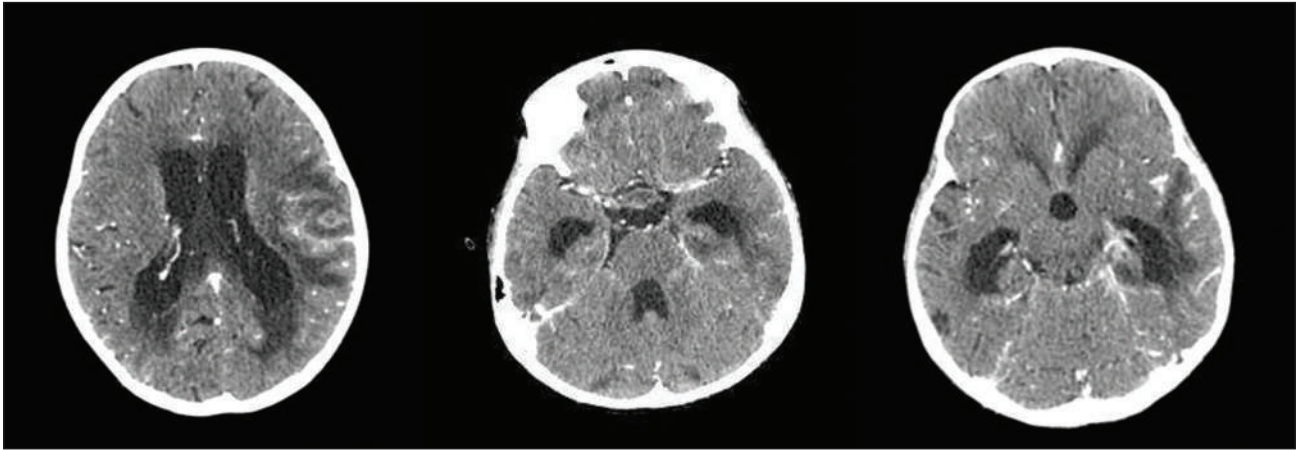


Figure 2. The contrast-enhanced head CT scan showed dilation of all the ventricles (right, left, third, and fourth), a lesion in the left parietal lobe cortical-subcortical region ($0.84 \times 1.1 \times 0.88$ cm, ~ 0.81 cm³) with extensive surrounding edema, a lesion in the left midbrain ($1.65 \times 0.96 \times 0.87$ cm, ~ 1.38 cm³), leptomeningeal enhancement

sence of BCG vaccination [3]. Moderate-to-severe malnutrition increases the risk of mycobacterial dissemination by 2.8-fold compared to well-nourished individuals [7].

This case represents a critical missed opportunity for TB prevention. As a household contact of active TB, the patient should have received TPT in accordance with the World Health Organization guidelines [5]. TPT reduces TB incidence by 84 % in adolescent contacts [9]. Despite compelling evidence, TPT implementation remains suboptimal due to inadequate contact tracing, resource constraints, and adherence challenges [5]. The absence of BCG vaccination likely contributed to the development of severe disease. BCG provides significant protection against miliary TB and TB meningitis, with a protective efficacy of 73–77 % [6]. While protection may wane over time, some immunity persists into adolescence through the priming of mycobacterium-specific T cells. Management required a multidisciplinary approach, including standard anti-TB therapy, adjunctive corticosteroids, neurosurgical intervention for hydrocephalus, and nutritional rehabilitation. Corticosteroids reduce inflammation-induced complications, while early ventriculoperitoneal shunting improves outcomes in cases of communicating hydrocephalus [10]. Nutritional support with adequate caloric intake and micronutrient supplementation is essential for recovery.

Conclusions

This case illustrates the complexity of managing disseminated TB with CNS involvement in an undernourished, unvaccinated adolescent. It highlights critical missed opportunities for tuberculosis prevention through TPT and BCG vaccination. Early diagnosis, prompt therapy, nutritional support, and neurosurgical intervention were essential for recovery. The case underscores the need for comprehensive TB control strategies, including contact investigation, preventive therapy, immunization, and family education to prevent severe disease progression in vulnerable populations.

Acknowledgment. The authors would like to thank the medical and nursing staff of the Dr. Soetomo General Academic Hospital for their assistance in managing the patient.

References

1. Van Toorn R, Solomons R. Update on the diagnosis and management of tuberculous meningitis in children. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21(1):12–18. doi: 10.1016/j.spen.2014.01.006.
2. Donovan J, Cresswell FV, Thuong NTT, Boulware DR, Thwaites GE, Bahr NC; Tuberculous Meningitis International Research Consortium. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of tuberculous meningitis: a small step forward. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):2002–2005. doi: 10.1093/cid/ciaa473.
3. Gengenbacher M, Kaufmann SH. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(3):514–532. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00331.x.
4. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol*. 2016;37(6):386–398. doi: 10.1016/j.it.2016.04.003.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention — tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096196>.
6. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e898–e906. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30289-9.
7. Tameris M, Geldenhuys H, Luabeya AK, Smit E, Hughes JE, Vermaak S, et al. The candidate TB vaccine, MVA85A, induces highly durable Th1 responses. *PLoS One*. 2014;9(2):e87340. doi: 10.1371/journal.pone.0087340.
8. Marais BJ, Heemskerk AD, Marais SS, van Crevel R, Rohlwink U, Caws M, et al; Tuberculous Meningitis International Research Consortium. Standardized methods for enhanced quality and comparability of tuberculous meningitis studies. *Clin Infect Dis*. 2017;64(4):501–509. doi: 10.1093/cid/ciw757.
9. Seddon JA, Chiang SS, Esmail H, Coussens AK. The wonder years: what can primary school children teach us about immunity to Mycobacterium tuberculosis? *Front Immunol*. 2018;9:2946. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946.
10. Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe*. 2023;4(1):e20. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00359-7.

Received 15.04.2025

Revised 19.05.2025

Accepted 30.05.2025

Information about authors

Azizah Hamida, MD, Resident, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: azizah.hamida-2020@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0001-5155-6453>

Retno Asih Setyoningrum, MD, Consultant Pediatrician, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: retno-a-s@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-4194-6869>

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. No external funding was received for the preparation of this manuscript.

Authors' contributions. Azizah Hamida — conceptualized the study, collected and analyzed data, wrote the first draft; Retno Asih Setyoningrum — reviewed clinical data, contributed to manuscript writing and critical revision.

Azizah Hamida, Retno Asih Setyoningrum

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Дисемінований туберкульоз з ураженням центральної нервової системи в підлітка: наслідки пропущеної профілактичної терапії та відсутності імунізації

Резюме. Підлітки вразливі до туберкульозу, особливо його тяжких форм, як-от дисемінований туберкульоз з ураженням центральної нервової системи. Це клінічне спостереження ілюструє наслідки нехтування профілактичними заходами, зокрема імунізацією та профілактичною терапією, у підлітка з підтвердженим контактом із хворим на туберкульоз у побуті. В 11-річної дівчинки спостерігалися зниження свідомості, тривала лихоманка, хронічний кашель і значна втрата маси тіла. Вона не отримувала щеплень у дитинстві та проживала в перенаселеному помешканні із хворим на туберкульоз. При госпіталізації стан пацієнтки був середньої тяжкості, з ознаками подразнення мозкових оболонок, помірним недоїданням та оцінкою за шкалою коми Глазго E2V2M4. Нейровізуалізація виявила множинні внутрішньочерепні туберкульоми, базальне посилення мозкових оболонок, набряк мозку та поєднану гідроцефалію, а рентгенографія органів грудної клітки — двосторонні інфільтрати. Дослідження спинномозкової рідини

й шлункового аспірату методом GeneXpert MTB/RIF підтвердило наявність чутливого до рифампіцину *Mycobacterium tuberculosis*. Цей випадок підкреслює серйозні наслідки дисемінованого туберкульозу з ураженням центральної нервової системи за відсутності профілактики. Профілактична терапія ізоніазидом, що знижує ризик туберкульозу на 60–90 %, та вакцинація БЦЖ, яка забезпечує 70–80% захист від тяжких форм туберкульозу, були втраченими можливостями, що могли змінити перебіг хвороби. Профілактичні втручання, як-от імунізація та профілактична терапія туберкульозу, мають бути пріоритетними в дітей із групи високого ризику, особливо тих, які контактують із хворими на туберкульоз. Раннє впровадження таких заходів може суттєво знизити захворюваність і смертність, пов'язані з туберкульозом, особливо в умовах обмежених ресурсів.

Ключові слова: дисемінований туберкульоз; центральна нервова система; підліток; імунізація; профілактика туберкульозу

Siti Annisa Dewi Rani, Irwanto, Taufiq Hidayat
Faculty of Medicine Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Internalizing behavioral problems in pediatric patients with congenital heart disease

Abstract. ***Background.** Congenital heart disease (CHD) is the most common congenital anomaly in newborns. Advances in medical and surgical care have improved survival rates, but children with CHD remain vulnerable to psychosocial and behavioral problems. The purpose was to evaluate the prevalence and factors associated with behavioral problems in pediatric patients with CHD. **Materials and methods.** A cross-sectional analytical study was conducted at Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, from July to October 2024. Pediatric patients aged 4–17 years with CHD were assessed using the Pediatric Symptom Checklist-17 (PSC-17). Differences in behavioral problems between acyanotic and cyanotic CHD groups were analyzed, and associated risk factors were identified through logistic regression analysis. **Results.** Among the 101 participants, 30 (29.7 %) had positive PSC-17 scores, with internalizing problems being the most common (22 subjects, 77.3 %). A significant difference in internalizing scores was found between acyanotic and cyanotic CHD groups ($p = 0.036$). No significant differences were observed in attention, externalizing, or mixed subscales. Younger age (< 10 years) in acyanotic CHD and male gender, lower parental education, and working mothers in cyanotic CHD were identified as significant risk factors for internalizing behavioral problems. **Conclusions.** Internalizing behavioral problems are prevalent among pediatric CHD patients, with significant differences between acyanotic and cyanotic CHD. **Keywords:** congenital heart disease; internalizing behavioral problems; Pediatric Symptom Checklist-17; psychosocial development; risk factors*

Introduction

Congenital heart disease (CHD) is the most common congenital anomaly in newborns [1]. Advances in medical treatment, surgical techniques and intensive postoperative care have reduced the mortality rate of pediatric patients with CHD and increased their life expectancy [2, 3]. Diagnostic procedures, medical treatment, surgery and hospitalization experienced by pediatric patients with CHD may impact their psychosocial development, resulting in changes in behavior and emotions [4, 5]. An increased prevalence of psychiatric illness, behavioral disorders in children with severe CHD, and various psychological disorders were noted when they were grown up [6]. About a quarter of children with CHD aged 6–18 years have significant behavioral problems [7].

The Pediatric Symptom Checklist-17 (PSC-17) is a screening instrument for early detection of emotional and behavioral disorders in children. It contains a short questionnaire with 17 questions divided into 3 subscales, namely internalizing, externalizing and attention. PSC-17 has been validated to measure behavioral disorders [8].

Evaluating the behavioral problems of pediatric patients with chronic diseases, especially CHD, needs attention as part of efforts to improve their well-being.

The purpose. To evaluate the prevalence and factors associated with behavioral problems in pediatric patients with CHD.

Materials and methods

This research uses an analytical observational design with a cross-sectional approach. The study was conducted at the Pediatric Inpatient and Outpatient Units of Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. The study population included pediatric patients diagnosed with congenital heart disease. Samples were selected based on inclusion and exclusion criteria, using a consecutive sampling method during the study period from July to October 2024. The inclusion criteria were: 1) age of 4 to 17 years; 2) diagnosis of congenital heart disease; 3) obtained written informed consent from parents or legal guardians after receiving a full explanation of the study. Meanwhile, the exclusion criteria

were: 1) refusal by parents or guardians to participate in the study; 2) inability of parents or guardians to communicate in Indonesian, making it impossible to conduct interviews; 3) syndromic disorders or other congenital conditions such as cerebral palsy, Down syndrome, or intellectual disabilities.

Primary data collection was conducted over a four-month period. Each participant completed a demographic data form. The PSC-17 was used to assess behavioral, psychosocial, and emotional functioning. Scores were calculated for internalizing, externalizing, attention, and mixed domains. Based on these scores, the presence of behavioral, psychosocial, and emotional risk was determined.

Descriptive statistics, including frequencies, means, and standard deviations, were used to summarize the data. Group comparisons were conducted with the Mann-Whitney U test. To assess factors that influenced behavioral problems, binary logistic regression analysis was performed. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. All analyses were conducted using SPSS software version 20. This research has received a certificate of ethical suitability from the Health Research Ethics Committee of RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, with ethical certificate number 0987/KEPK/V/2024.

Results

There were 101 subjects participated in this study. Table 1 showed the characteristics of the patients. Most of them were female (66.3 %) with an average age of 9.1 ± 4.0 years. Subject's mothers are mainly housewives (59.4 %) with most of them having the latest high school education (48.5 %). Meanwhile, the majority of the subjects' fathers were freelanced (62.4 %) with irregular income and most of them having the latest high school education (49.5 %).

There were 58 patients (57.4 %) with acyanotic CHD, with the most common diagnosis being patent ductus arteriosus in 19 children (32.8 %), followed by ventricular septal defect in 18 (31 %), then atrial septal defect in 13 (22.4 %). Meanwhile, 43 subjects (42.6 %) had cyanotic CHD. In this group, 21 children (48.8 %) were diagnosed with tetralogy of Fallot.

The study revealed that there were 30 subjects with positive PSC scores (at risk of behavioral disorders), with details of internalizing disorders in 22 of them, attention in 3, externalizing in 3, and mixed in 2 cases. The Mann-Whitney test was used to assess differences between PSC-17 scores based on acyanotic and cyanotic congenital heart disease (Table 2). According to its results, p-value was 0.036 on the internalizing subscale. Therefore, it can be concluded that there is a difference in the internalizing domain score between the acyanotic and cyanotic congenital heart disease groups, while the attention, externalizing, and mixed subscales did not show significant differences ($p > 0.05$).

This study also evaluates factors affecting internalizing behavioral problems among children with CHD (Table 3). In the acyanotic group, the younger age (< 10 years old) had a significant 17.5 times risk of internalizing behavioral problems compared to patients aged > 10 years ($p = 0.001$). In the cyanotic group, males are significantly 3.5 times at risk of internalizing behavioral problems compared to females. Fathers and mothers with primary education were signifi-

cantly 3.87–4.28 times more likely to have children with internalizing disorders than mothers with higher education ($p < 0.05$). In addition, working mothers were significantly 6.5 times more likely than housewives to have children with internalizing behavioral problems.

Table 1. Characteristics of the subjects

Characteristic	Frequency (n, %)
Sex	
Male	34 (33.7)
Female	67 (66.3)
Mother's occupation	
Housewife	60 (59.4)
Midwife	1 (1)
Teacher	4 (4)
Self-employed	14 (13.9)
Private employee	3 (3)
Freelance	15 (14.9)
Farmer	2 (2)
Civil servant	2 (2)
Mother's education	
Elementary	12 (11.9)
Junior high	27 (26.7)
Senior high	49 (48.5)
Diploma	6 (5.9)
Bachelor's degree	7 (6.9)
Father's occupation	
Private employee	17 (16.8)
Freelance	63 (62.4)
Self-employed	13 (12.9)
Farmer	6 (5.9)
Civil servant	2 (2)
Father's education	
Elementary	16 (15.8)
Junior high	23 (22.8)
Senior high	50 (49.5)
Diploma	5 (5)
Bachelor's degree	7 (6.9)
Birth history	
Premature	6 (5.9)
Term	95 (94)
Low birth weight ($< 2,500$ g)	11 (10.9)
Age (mean $\pm$ SD, years)	
Subjects	9.1 ± 4.0
Mother	37.1 ± 8.2
Father	40.4 ± 10.1
Mother's age at pregnancy	28.50 ± 6.38

Discussion

This study revealed that there were 30 subjects with positive PSC-17 scores (at risk of behavioral disorders), with details of internalizing disorders in 22 of them, attentional in 3, externalizing in 3, and mixed in 2. Internalizing behavioral problems were the most common. Moreover, there is a difference in the internalizing subscale score between the acyanotic and cyanotic congenital heart disease groups ($p = 0.036$), while the attention, externalizing, and mixed scales did not show significant differences ($p > 0.05$) (Table 2). Internalizing problems in patients with CHD such as emotional problems and relationships with peers are the most frequent behavioral disorders [9]. Another study in line with this study states that there are significant differences in behavioral problems in acyanotic and cyanotic CHD, especially on the internalizing subscale ($p < 0.01$) [10]. Meanwhile, another research suggested that the physiology of acyanotic and cyanotic CHD did not affect the PSC-17 score ($p > 0.05$) [11]. Previous studies also have shown that compared to acyanotic CHD, cyanotic CHD is associated with a significantly 2.5-fold increased risk of behavioral problems, especially internalizing disorders [12]. A meta-analysis study involving patients aged 6–18 years demonstrated that 25 % of children and adolescents with CHD had significant behavioral problems, with a combined prevalence of internalizing over the externalizing disorders [7]. Moreover, other study mentioned that pediatric patients with CHD have slightly more internalizing behavioral prob-

lems (anxiety, depression, panic disorder, and post-traumatic stress disorder) than healthy children [13].

This study evaluates factors affecting internalizing behavioral problems among pediatric patients with CHD. It revealed that in the acyanotic CHD group, participants of younger age were significantly more likely to have internalizing behavioral problems compared to patients in their teens. Meanwhile, among cyanotic patients, adolescents were more likely to have internalizing disorders than younger children, but this was not significant. A previous systematic review suggested that young CHD patients are at risk of emotional, social and behavioral developmental disorders. These findings indicate a high prevalence but low severity [5]. Other study mentioned that adolescents with CHD were significantly more likely (5–6 times) to have psychiatric disorders, especially anxiety ones such as separation anxiety or social anxiety, compared to the normal population [14]. Overprotective parenting style in patients with CHD may be a possible risk factor for internalizing problems. It has also been suggested that hormonal and brain changes during adolescence trigger the expression of genetic vulnerabilities, which, combined with stressful illnesses, can increase internalizing behavioral problems [9]. Moreover, adolescence is a dynamic phase of growth and development in an individual’s life. It is a transition period from childhood to adulthood characterized by accelerated physical, mental, emotional and social development. During this period, people may experience various forms of psychosocial, behavioral, mental and emotional problems [16].

Table 2. PSC-17 score in children with acyanotic and cyanotic congenital heart disease

Behavioral disorder	Acyanotic CHD	Cyanotic CHD	P-value
Internalizing (n = 22)	6.00 ± 1.25	5	0.036*
Attention (n = 3)	7	8	0.157
Externalizing (n = 3)	9.50 ± 3.53	7	0.480
Mixed (internalizing and externalizing) (n = 2)	16	14	0.317

Note: * — significant result ($p < 0.05$).

Table 3. Factors affecting internalizing behavioral problems in pediatric patients with congenital heart disease

Variable	Acyanotic CHD			Cyanotic CHD		
	OR	95% CI (lower-upper)	P-value	OR	95% CI (lower-upper)	P-value
Boys	3.5	0.696–17.5	0.128	3.5	1.15–10.63	0.027*
Age < 10 years	17.5	3.4–88.945	0.001*	–	–	–
Adolescent ≥ 10 years	–	–	–	3	0.812–11.0	0.099
Mother with primary education	0.4	0.044–3.614	0.415	4.286	1.882–9.757	0.001*
Father with primary education	–	–	–	3.87	1.781–8.430	0.001*
Working mothers	0.747	0.224–2.493	0.635	6.5	1.467–28.8	0.014*
Fixed-income father	–	–	–	6	0.722–49.8	0.097
High risk age of pregnancy	0.44	0.116–1.6	0.227	5	0.584–42.797	0.142
Low birth weight	1.6	0.31–8.7	0.558	1	0.141–7	1
Experienced catheterization and/or surgery	1.154	0.259–5.145	0.851	0.727	0.126–4.194	0.722

Notes: OR — odds ratio; CI — confidence interval; * — significant result ($p < 0.05$).

This study revealed that in cyanotic CHD, primary-educated fathers and mothers were significantly more likely to have children with internalizing disorders than parents with higher education. Meanwhile, among patients with acyanotic CHD, mothers with primary education had a lower risk of having children with internalizing disorders, but this result was not significant. This is in line with the previous study stating that higher parental education is associated with lower risk of child internalizing problems [10]. However, parenting styles influenced by parental education can significantly impact children's emotional and behavioral problems [16]. Higher parenting stress was significantly associated with a higher risk of internalizing problems. Lower parental education levels are often associated with increased parenting stress and maladaptive parenting styles. In addition, parents of cyanotic CHD patients are said to have greater levels of stress compared to parents of acyanotic CHD children, resulting in a greater risk of child internalizing disorders [10].

In this study, the majority of the patients' mothers were housewives. In the cyanotic group, working mothers were at significantly greater risk of having children with internalizing disorders, while in the acyanotic group, they were at less risk, but this was not significant. Parents' occupation is also part of the family's socioeconomic status. Previous research states that inequality in socioeconomic status will have an impact on the health outcomes of CHD patients, including mental health problems [17]. Previous study suggests that higher family income is associated with lower risk of child internalizing problems. However, it is also mentioned that economic status is not the main factor in internalizing disorders, parental stress also plays a role [10].

Conclusions

This study reveals that internalizing behavioral problems are the most frequent psychological disorders in children with congenital heart disease, with notable differences between acyanotic and cyanotic groups. Younger age in the acyanotic CHD group, as well as male gender, lower parental education levels, and maternal employment in the cyanotic CHD group, were found to be significant risk factors associated with internalizing behavioral issues. These findings emphasize the need for comprehensive psychosocial assessments as part of routine care for pediatric CHD patients to enhance their psychosocial well-being and quality of life.

References

1. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013;112:707-720. doi: 10.1161/circresaha.112.300853.
2. Amedro P, Gavotto A, Guillaumont S, et al. Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. *Heart.* 2018;104:1026-1036.

3. Spector LG, Menk JS, Knight JH, et al. Trends in long-term mortality after congenital heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2434-2446. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.491.
4. Dahlawi N, Milnes LJ, Swallow V. Behaviour and emotions of children and young people with congenital heart disease: a literature review. *J Child Health Care.* 2020;24:317-332.
5. Clancy T, Jordan B, de Weerth C, et al. Early emotional, behavioural and social development of infants and young children with congenital heart disease: a systematic review. *J Clin Psychol Med Settings.* 2020;27:686-703.
6. Latal B, Helfricht S, Fischer JE, et al. Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2009;9:6-10.
7. Abda A, Bolduc ME, Tsimicalis A, et al. Psychosocial outcomes of children and adolescents with severe congenital heart defect: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Psychol.* 2019;44:463-477.
8. Irwanto, Melani N, Ikhtiar I, et al. Internal reliability and validity of Pediatric Symptom Checklist-17 Indonesian version for behavioral problem identification in adolescent population. *Sapporo Med J.* 2020;54:1-11.
9. Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, et al. Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol.* 2007;32:527-541.
10. Chang LY, Chiu SN, Wang CC, et al. Parenting stress mediates the association between cyanotic congenital heart disease and internalising problems in children and adolescents. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2020;19:301-309.
11. Struempf KL, Barhight LR, Thacker D, et al. Systematic psychosocial screening in a paediatric cardiology clinic: clinical utility of the Pediatric Symptom Checklist 17. *Cardiol Young.* 2016;26:1130-1136.
12. Ozmen A, Terlemez S, Tunaoglu FS, et al. Evaluation of neurodevelopment and factors affecting it in children with acyanotic congenital cardiac disease. *Iran J Pediatr.* 2016;26:e3278. doi: 10.5812/ijp.3278.
13. Finkel GG, Sun LS, Jackson WM. Children with congenital heart disease show increased behavioral problems compared to healthy peers: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2023;44:116-123.
14. DeMaso DR, Calderon J, Taylor GA, et al. Psychiatric disorders in adolescents with single ventricle congenital heart disease. *Pediatrics.* 2017;139:e20162241. doi: 10.1542/peds.2016-2241.
15. Eijgermans DGM, Fang Y, Jansen DEMC, et al. Individual and contextual determinants of children's and adolescents' mental health care use: a systematic review. *Child Youth Serv Rev.* 2021;131:106288. doi: 10.1016/j.chilcyouth.2021.106288.
16. Hsiao LC, Chiu SN, Chang LY, et al. Patterns and correlates of changes in emotional and behavioral problems among children with congenital heart disease. *J Dev Behav Pediatr.* 2022;43:E399-E406.
17. Amini-Rarani M, Vahedi S, Borjali M, et al. Socioeconomic inequality in congenital heart diseases in Iran. *Int J Equity Health.* 2021;20:160. doi: 10.1186/s12939-021-01591-3.

Received 10.04.2025

Revised 12.05.2025

Accepted 20.05.2025

Information about authors

Siti Annisa Dewi Rani, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: siti.annisa.dewi-2020@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-3249-9403>
 Irwanto, MD, Professor, Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: irwanto@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-7573-8793>
 Taufiq Hidayat, MD, Pediatric Cardiology Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: taufiq-h@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0009-0003-1941-2566>

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.

Siti Annisa Dewi Rani, Irwanto, Taufiq Hidayat
Faculty of Medicine Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Поведінкові розлади інтерналізації в дітей із вродженими вадами серця

Резюме. Актуальність. Вроджені вади серця (ВВС) є найпоширенішою вродженою аномалією в новонароджених. Досягнення в медицині та хірургічному лікуванні покращили рівень виживаності, але діти з ВВС залишаються вразливими до психосоціальних та поведінкових порушень. **Мета:** оцінити поширеність та фактори, пов'язані з поведінковими проблемами в дітей із ВВС. **Матеріали та методи.** Попереднє аналітичне дослідження було проведено в медичному закладі Dr. Soetomo General Hospital (Сурабая, Індонезія) з липня по жовтень 2024 року. Дітей віком 4–17 років із ВВС обстежували за шкалою The Pediatric Symptom Checklist-17 (PSC-17). Було розглянуто відмінності поведінкових проблем між групами аціанотичних та ціанотичних ВВС, а також виявлено пов'язані з цим фактори ризику шляхом логістичного регресійного аналізу. **Результати.** Серед 101 учасника 30 (29,7 %) мали позитивну оцінку за шкалою

PSC-17, причому проблеми інтерналізації були найпоширенішими (22 особи, 77,3 %). Виявлено статистично значущу різницю в показниках інтерналізації між пацієнтами з аціанотичними й ціанотичними ВВС ($p = 0,036$). Не спостерігалось значних відмінностей у підшкалах уваги, екстерналізації або змішаному підтипі. Молодший вік (< 10 років) в аціанотичній групі, а також чоловіча стать, нижчий рівень освіти батьків і працевлаштованість матері при ціанотичній вродженій ваді серця були значущими факторами ризику поведінкових проблем інтерналізації. **Висновки.** Поведінкові розлади інтерналізації поширені серед дітей із ВВС, зі значними відмінностями між аціанотичною та ціанотичною формами патології.

Ключові слова: вроджені вади серця; поведінкові проблеми інтерналізації; The Pediatric Symptom Checklist-17; психосоціальний розвиток; фактори ризику

Azizah Hamida, Nur Aisiyah Widjaja, Retno Asih Setyoningrum

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

The impact of food for special medical purposes on interleukin-10, weight-for-age, and length-for-age in children aged 1–5 years with underweight, stunting, and tuberculosis infection

Abstract. Background. Childhood malnutrition and tuberculosis (TB) form a detrimental cycle affecting global health. Nutritional deficiencies compromise immunity and increase TB susceptibility, while TB exacerbates malnutrition through increased metabolic demands. This study evaluated the impact of food for special medical purposes (FSMP) on serum interleukin-10 (IL-10) levels and growth parameters in children with underweight, stunting, and TB. **Materials and methods.** In this quasi-experimental study, 29 children aged 1–5 years (mean 25.40 ± 11.30 months) with TB and poor nutritional status received 400 ml of FSMP (1 kcal/ml) daily for 90 days. Anthropometric measurements, serum IL-10 levels, and FSMP compliance were assessed. **Results.** After 90 days of FSMP supplementation, significant improvements were observed in growth parameters. Mean weight increased by 0.75 ± 0.25 kg and height by 2.75 ± 0.80 cm (both $p < 0.001$). All standardized growth indicators (WAZ, LAZ, and WLZ) showed statistically significant improvement ($p < 0.001$ for each). Serum IL-10 levels decreased from 425.16 ± 387.92 pg/ml to 272.75 ± 208.64 pg/ml, representing a 35.8 % reduction, though not statistically significant ($p = 0.441$). FSMP compliance progressively increased throughout the study: 69.0 % (days 1–30), 82.8 % (days 31–60), and 100 % (days 61–90), demonstrating significant improvement ($p = 0.007$). This pattern suggests increasing acceptance of the supplementation regimen, which likely contributed to the observed anthropometric changes. **Conclusions.** FSMP supplementation improved growth outcomes and increased compliance over time but did not significantly reduce IL-10 levels. Further research is needed to explore its immunological effects.

Keywords: underweight; stunting; tuberculosis; FSMP; interleukin-10

Introduction

Malnutrition and tuberculosis (TB) infection in children are interrelated global health challenges [1, 2]. In 2020, infectious diseases, including TB, in conjunction with malnutrition accounted for 45 % of the primary causes of mortality among children under the age of 5 worldwide. According to the World Health Organization (WHO), 1.1 million children globally were infected with TB that year, and TB resulted in 1.5 million fatalities, positioning it as the second leading cause of death from infectious diseases, surpassed only by COVID-19 [2]. Research conducted on both human subjects and experimental animal models has demonstrated that malnutrition disrupts the regulation of

inflammatory processes. This disruption is characterized by an increase in anti-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-10, and a decrease in proinflammatory cytokines, including IL-2, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interferon- γ . This imbalance in the inflammatory response increases the susceptibility to infections in malnourished individuals [1, 3–6]. In the context of TB infection, IL-10, the body's primary anti-inflammatory cytokine, can suppress the activation of various proinflammatory cytokines, thereby hindering the healing process [4, 7, 8]. Children experiencing malnutrition require specialized nutritional supplementation, such as food for special medical purposes (FSMP), to facilitate growth recovery.

FSMP is also expected to enhance immune responses in children, whose immunity is compromised due to malnutrition [9–11]. The efficacy of nutritional improvement can be clinically assessed through changes in anthropometric status, while enhancement of the immune response can be evaluated by alterations in inflammatory markers, such as a reduction in IL-10 levels. However, few studies have investigated the role of FSMP in promoting growth recovery and balancing immune responses in children with growth failure and TB infection. This study aimed to evaluate the impact of FSMP on growth and weight recovery as well as its role in immune response regulation, particularly effect on IL-10 levels as an anti-inflammatory cytokine, in malnourished children with TB infection.

Materials and methods

Study design

This was a pre-experimental study utilizing a one-group, pre-test, post-test design. It was conducted from March 1 to September 30, 2023, in Surabaya, Indonesia.

Participants

The study included pediatric patients aged 1–5 years with underweight, stunting, and confirmed TB infection. Participants were selected from those attending the nutrition and metabolic disease outpatient clinic. Inclusion criteria were weight-for-age (WAZ) and length/height-for-age (LAZ) below –2 standard deviations (SD) on the WHO growth curve, weight age < height age < chronological age, and confirmed TB diagnosis. Exclusion criteria: fluid retention disorders, organomegaly, tumor masses, congenital abnormalities, or cerebral palsy based on anamnesis and physical examination.

Ethical issues

This study received ethical approval from the Health Research Ethics Committee (KEPK), Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, on October 26, 2023 (No. 62/EC/

KEPK/FKUA/2023). Written informed consent was obtained from all participants’ parents.

Measurements and data collection

Anthropometric measurements (weight-for-age and height-for-age) and a 5 ml blood sample for IL-10 analysis were collected at baseline. Procedures were carried out by a pediatrician specializing in clinical nutrition. Participants received FSMP in the form of high-calorie milk at a daily dosage of 400 kcal (400 ml) for 90 days. Supplementation was provided in phases: an initial 14-day period and follow-ups, two every 15 days and two additional follow-ups, each 30 days apart. FSMP was explicitly prescribed for each subject and provided free of charge. Anthropometric evaluation was conducted at each follow-up, and a second IL-10 sample was collected at the final visit.

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS for Windows version 24. Descriptive statistics were used to describe demographic and clinical characteristics. Continuous variables were presented as mean ± SD or median (interquartile range), while categorical variables were presented as frequencies and percentages. Homogeneity and normality tests were conducted. Paired sample t-test was used for normally distributed data, and the Wilcoxon signed-rank test was used otherwise. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The study included 29 participants with a mean age of 25.40 ± 11.30 months. Females comprised 55 %. The primary complaint was persistent eating challenges and weight issues (31.03 %). One case reported no significant growth, while 19 reported constant weight (Table 1).

Analysis of body weight and height measurements before, during, and after the intervention revealed significant changes. The mean body weight increased from 9.73 ± 2.10 kg before treatment to 10.48 ± 2.35 kg after treatment ($p = 0.000$). Similarly, the mean height showed a significant increase from 80.75 ± 9.41 cm before treatment

Table 1. Subject characteristics

Characteristics		Numerical data
Age, months, mean ± SD		25.40 ± 11.30
Sex, n (%):		
— male;		13 (45)
— female		16 (55)
Chief complaints, n (%):		
— persistent challenges with eating and ongoing weight issues;		9 (31.03)
— no significant growth in body weight or length/height was observed;		1 (3.45)
— constant weight		19 (65.52)
Duration of complaint, months	Mean ± SD	2.34 ± 0.93
Gestational age, weeks		38.42 ± 1.69
Birth weight, kg		2.86 ± 0.52
Birth length, cm		48.62 ± 2.56
TB infection, n		29

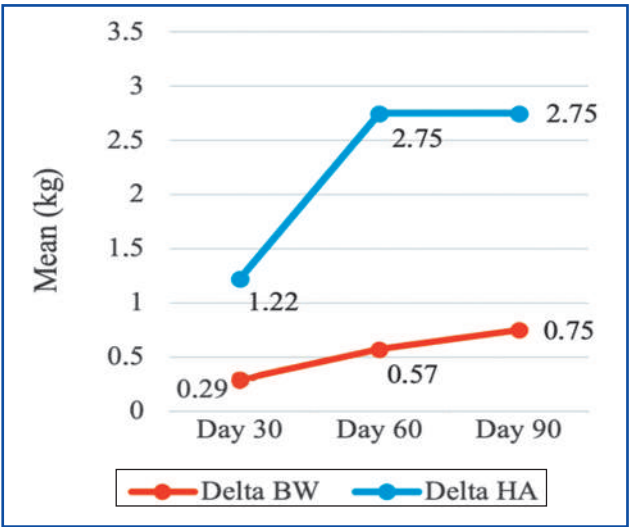


Figure 1. Variations in growth parameter assessments

to 83.50 ± 8.61 cm after treatment, with a height/length gain of 2.75 ± 0.80 cm ($p = 0.000$) (Fig. 1).

Anthropometric measurements based on the WHO 2008 curve revealed significant improvements following the FSMP intervention. The WAZ measurements increased by -1.65 ± 0.75 ($p = 0.000$), while LAZ showed an increase of -1.97 ± 0.73 ($p = 0.000$). Similarly, WLZ demonstrated a significant difference before and after the intervention, with an increase of -0.95 ± 0.93 ($p = 0.000$) (Fig. 2). Analysis of the growth curves indicated significant alterations in nutritional status pre- and post-treatment. There was a marked reduction in the prevalence of underweight and severely underweight children ($p = 0.028$) as well as stunted and severely stunted children ($p = 0.009$). Additionally, the number of wasted and severely wasted children decreased significantly ($p = 0.000$).

Compliance with the FSMP regimen was monitored throughout the study period. During the initial phase of the intervention (days 1–30), 20 subjects (69.0 %) achieved ≥ 75 % compliance with the prescribed 400 ml daily FSMP consumption, while 9 (31.0 %) children consumed 50–74 % of the recommended amount. By the middle phase (days 31–60), compliance improved, with 24 subjects (82.8 %) achieving ≥ 75 % consumption and 5 children (17.2 %) consuming 50–74 %. During the final phase (days 61–90), all 29 patients (100 %) reached ≥ 75 % compliance with the daily FSMP regimen. This progressive improvement in

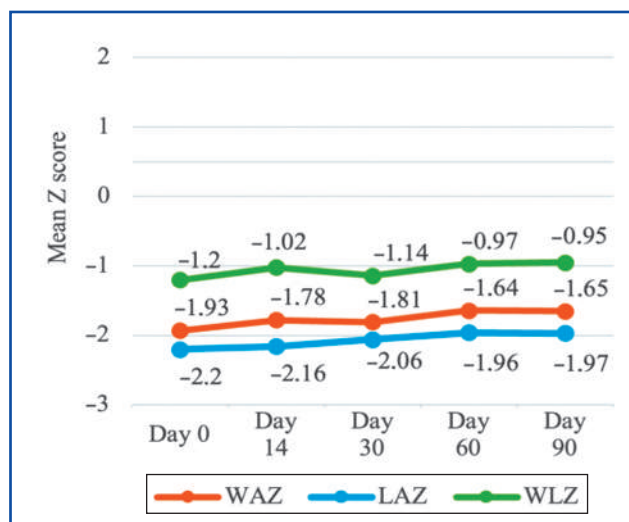


Figure 2. Alterations in the subjects' growth parameters

Table 2. Changes in IL-10 level

Parameter		Numerical data
IL-10 before	Mean $\pm$ SD, pg/ml	425.16 $\pm$ 387.92
IL-10 after		272.75 $\pm$ 208.64
Δ IL-10		152.40 $\pm$ 350.15
p-value before and after		0.279
Δ IL-10, n:		
— decreased;		10
— increased		19

compliance rates across the intervention period was statistically significant ($p = 0.007$).

Conversely, no significant difference was detected in the IL-10 levels before and after the intervention (425.16 ± 387.92 vs. 272.75 ± 208.64 , $p = 0.441$). Among the participants, 10 exhibited a decrease in IL-10 levels, whereas 19 showed an increase, with no statistically significant difference ($p = 0.279$) (Table 2).

Discussion

In this study, the use of FSMP was found to enhance children's nutritional status. It provides essential calories and proteins, thereby supporting developmental catch-up and growth. Additionally, FSMP may elevate IGF-1, a critical growth factor, potentially resulting in increases in both weight and height [11]. Furthermore, FSMP may improve nutritional status by reducing IL-10 cytokine levels and increasing micronutrient levels, thus positively influencing nutritional markers and inflammatory mediators [12]. The findings of this study are consistent with those of previous research. A systematic review evaluating the efficacy of FSMP in children experiencing or at risk of faltering growth analyzed ten randomized controlled trials. It included 1,116 children with a mean age of 5 years, of whom 585 received FSMP for an average duration of 116 days. The results indicated a mean weight gain of 0.4 kg and a height increase of 0.3 cm, along with a high compliance rate of 98 %. Additionally, the data suggest a potential reduction in infection rates [14].

Another study examined the effects of integrating FSMP with dietary counseling on nutrient adequacy and dietary diversity among Indian picky eaters aged 24–48 months. Supplementation resulted in enhanced nutrient adequacy, particularly for fat, calcium, vitamin A, vitamin C, and thiamine, when compared to the control group. Although the dietary diversity scores did not exhibit a significant difference, the proportion of children consuming ≥ 4 food groups daily increased across all groups. Furthermore, the intake of fruits, vegetables, and cereals significantly improved from the baseline to day 90 [13].

In our study, the subjects demonstrated high compliance with prescribed FSMP. Most of them were able to consume more than 75 % of the formula milk provided from the beginning of the intervention, with compliance rates improving significantly throughout the study period. Initially, some subjects consumed only 50–74 % of the recommended amount, but by days 61–90, all subjects achieved at least 75 % compliance with the FSMP milk regimen. This high rate positively correlated with observed improvements in children's nutritional status, including significant increases in weight and height. The study findings suggest that strong adherence to nutritional supplement consumption is associated with favorable outcomes in children's growth parameters and may contribute to reducing the incidence of infection. These results align with previous research demonstrating the importance of compliance in supplement consumption to improve nutritional status and growth in children experiencing malnutrition [14–16].

In the present study, a reduction in IL-10 levels was observed, although this decrease was not statistically signifi-

cant. IL-10 is known for its role in facilitating macrophage deactivation and modulating immune responses, thereby aiding in the control of inflammatory reactions and reducing inflammation-related damage. Consequently, IL-10 is associated with the ability of mycobacteria to evade immune responses and mediate persistent lung infections. Previous research has demonstrated that IL-10 expression correlated with clinical improvement in patients with TB undergoing chemotherapy, with IL-10 levels decreasing by day 60 of anti-TB treatment [17]. Other studies have established that IL-10 plays a pivotal role in regulating *Mycobacterium tuberculosis* infection. Elevated IL-10 levels prior to the T cell response can inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis*. However, during chronic infection, increased IL-10 levels may suppress CD4+ T cell response, thereby impairing the migration of CD4+ T cells into the lung parenchyma. Consequently, CD4+ T cells affected by IL-10 are unable to effectively migrate and control TB infection [18].

The findings of this study differ from those of previous research. A study conducted in Bangladesh indicated that stunted patients exhibited elevated levels of IL-10 and other anti-inflammatory mediators, including TNF- α and fecal alpha-1-antitrypsin. These mediators decreased following an intervention that involved food supplementation [19]. Prior studies have demonstrated that overweight and obese children exhibit lower serum IL-10 than their normal-weight peers. Furthermore, IL-10 levels are inversely related to body fat percentage and cholesterol levels and positively correlated with systolic blood pressure. Additionally, IL-10 has been linked to insulin in overweight and obese individuals, to anti-inflammatory mediators; patients exhibit elevated levels of inflammatory mediators [20]. Another study found that malnourished patients faced zinc micronutrient deficiencies along with increased proinflammatory cytokines [21]. Another study revealed that a low body mass index was associated with elevated levels of Th1 cytokines, including interferon- γ , IL-2, and IL-12, as well as Th2 cytokines, such as IL-10, IL-33, and TNF- α [22]. The discrepancy between the findings of this study and previous ones may stem from genetic factors and the presence of other infections. Specifically, the genetic variation of the GCC haplotype of IL-10 is known to influence IL-10 levels in children, with those carrying this haplotype exhibiting higher IL-10 than others [23]. Furthermore, IL-10 levels can be affected by protozoan infections, as they are known to increase in malaria and intestinal protozoan infections [24]. In this study, no testing was conducted for these infections, leading to the suspicion that they could have influenced statistical outcomes.

This study has several limitations. First, only TB was identified as an infection, leaving the possibility that other infections influencing IL-10 levels may have been overlooked. Second, the study population was restricted to children aged 1–5 years with underweight nutritional status, stunting, and TB infection, which may limit the generalizability of the findings to a broader pediatric population. Third, other potential risk factors, such as nutritional status, infection history, parental education, and hygiene levels, were not evaluated.

Conclusions

Administering FSMP has been shown to enhance WAZ and LAZ parameters in underweight and stunted children with TB. However, further research is required to explore its effects in children over five years of age. Additionally, it is essential to identify other risk factors that influence nutritional status and infection, as well as other infections that may affect IL-10 levels.

Acknowledgments. The authors would like to express their gratitude to the staff of Husada Utama Hospital, Surabaya, for their assistance during the study period. We also thank the laboratory technicians for their valuable contribution to the analysis of blood samples.

References

1. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition — A systematic review. *PLoS One*. 2014;9(8):e105017. doi: 10.1371/journal.pone.0105017.
2. World Health Organization. Global TB Report 2024. WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/teams/global-TB-programme/tb-reports/global-TB-report-2024>.
3. Ibrahim MK, Zambruni M, Melby CL, Melby PC. Impact of childhood malnutrition on host defense and infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(4):919–971. doi: 10.1128/CMR.00119-16.
4. Bourke CD, Jones KDJ, Prendergast AJ. Current understanding of innate immune cell dysfunction in childhood undernutrition. *Front Immunol*. 2019;10:1728. doi: 10.3389/fimmu.2019.01728.
5. Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(2):93–110. doi: 10.1080/20469047.2018.1476023.
6. Wahyudi T, Puryatni A, Hernowati TE. Relationship between cysteine, interleukin (IL)-2, and interleukin (IL)-10 in children with marasmus-type malnutrition. *J Trop Life Sci*. 2016;6(1):53–58. doi: 10.11594/jtls.06.01.10.
7. Moreira-Teixeira L, Redford PS, Stavropoulos E, Ghilardi N, Maynard CL, Weaver CT, et al. T cell-derived IL-10 impairs host resistance to *Mycobacterium TB* infection. *J Immunol*. 2017;199(2):613–623. doi: 10.4049/jimmunol.1601340.
8. Murphy K, Weaver C. The adaptive immune response. In: *Jane-way's Immunobiology*. 10th ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2022. 345–350.
9. Sjarif DR, Yuliarti K, Iskandar WJ. Daily consumption of growing-up milk is associated with less stunting among Indonesian toddlers. *Med J Indones*. 2019;28(1):70–76. doi: 10.13181/mji.v28i1.2607.
10. Pham DT, Hoang TN, Ngo NT, Nguyen LH, Tran TQ, Pham HM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on growth in Vietnamese children with stunting. *Open Nutr J*. 2019;13(1):43–52. doi: 10.2174/1874288201913010043.
11. Zhang Z, Li F, Hannon BA, Hustead DS, Aw MM, Liu Z, et al. Effect of oral nutritional supplementation on growth in children with undernutrition: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(9):3036. doi: 10.3390/nu13093036.
12. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr*. 2022;9:1082500. doi: 10.3389/fnut.2022.1082500.
13. Anwar F, Yalawar M, Suryawanshi P, Ghosh A, Jog P, Khadilkar AV, et al. Effect of oral nutritional supplementation on adequacy of nutrient intake among picky-eating children at nutritional risk in India: A randomized double-masked clinical trial. *Nutrients*. 2023;15(11):2528. doi: 10.3390/nu15112528.

14. Cawood A, Smith C, Kinnear F, Upton L, Trace S, O'Connor G, et al. Effect of oral nutritional supplements on outcomes in children presenting with, or at risk of, faltering growth in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. *J Child Health Care*. 2023;29(1):222-244. doi: 10.1177/13674935231185181.
15. Fatima S, Malkova D, Wright C, Gerasimidis K. Impact of therapeutic food compared to oral nutritional supplements on nutritional outcomes in mildly underweight healthy children in a low-medium income society. *Clin Nutr*. 2018;37(3):858-863. doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.006.
16. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(5):706-742. doi: 10.1177/0148607117711387.
17. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of *Mycobacterium TB*. *J Immunol Res*. 2019;2019:6196532. doi: 10.1155/2019/6196532.
18. Ferreira CM, Barbosa AM, Barreira-Silva P, Silvestre R, Cunha C, Carvalho A, et al. Early IL-10 promotes vasculature-associated CD4⁺ T cells unable to control *Mycobacterium TB* infection. *JCI Insight*. 2021;6(21):e150060. doi: 10.1172/jci.insight.150060.
19. Hossain M, Nahar B, Haque MA, Mondal D, Mahfuz M, Naila NN, et al. Serum adipokines, growth factors, and cytokines are independently associated with stunting in Bangladeshi children. *Nutrients*. 2019;11(8):1827. doi: 10.3390/nu11081827.
20. Gao F, Zhang Q, Liu Y, Wang L, Xue H, Yang J, et al. Interleukin-10 and metabolic syndrome: A Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2022;13:835. doi: 10.3389/fgene.2022.826144.
21. Mishra M, Raghav A, Tripathi P, Rao YK, Singh DD. Evaluation of micronutrients and proinflammatory cytokines levels in nutritionally deprived children — A tertiary care hospital-based study. *Nutrients*. 2023;15(23):4865. doi: 10.3390/nu15234865.
22. Takele Y, Adem E, Getahun M, Tajebe F, Kiflie A, Hailu A, et al. Malnutrition in healthy individuals results in increased mixed cytokine profiles, altered neutrophil subsets, and function. *PLoS One*. 2016;11(8):e0157919. doi: 10.1371/journal.pone.0157919.
23. Abdel-Razik A, ElMahdy Y, Hanafy EE, Elhelaly R, Elzeheery R, Tawfik AM, et al. The role of systemic inflammatory markers in the assessment of chronic hepatitis C patients with or without type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(7):394-404. doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.004.
24. M'Bondoukwé NP, Moutongo R, Gbédandé K, Ndong Ngomo JM, Hountohotegbé T, Adamou R, et al. Circulating IL-6, IL-10, and TNF-alpha and IL-10/IL-6 and IL-10/TNF-alpha ratio profiles of polyparasitized individuals in rural and urban areas of Gabon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(4):e0010308. doi: 10.1371/journal.pntd.0010308.

Received 15.04.2025

Revised 29.05.2025

Accepted 05.06.2025

Information about authors

Azizah Hamida, MD, Resident, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: azizah.hamida-2020@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0001-5155-6453>

Nur Aisyah Widjaja, MD, Consultant Pediatrician, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: nuril08@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-4253-8760>

Retno Asih Setyoningrum, MD, Consultant Pediatrician, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: retno-a-s@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-4194-6869>

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

Information about funding. This research was self-funded by the authors.

Authors' contributions. Azizah Hamida — conceptualization, methodology, investigation, data collection, original draft preparation; Nur Aisyah Widjaja — supervision, validation, writing, review, editing, project administration; Retno Asih Setyoningrum — formal analysis, resources, visualization, data curation.

Azizah Hamida, Nur Aisyah Widjaja, Retno Asih Setyoningrum
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Вплив харчових продуктів для спеціальних медичних цілей на рівень інтерлейкіну-10, співвідношення маси тіла й віку та довжини тіла й віку в дітей віком 1–5 років із недостатньою масою тіла, затримкою росту і туберкульозною інфекцією

Резюме. Актуальність. Недоїдання і туберкульоз (ТБ) у дітей створюють порочне коло, що впливає на глобальне здоров'я. Дефіцит поживних речовин знижує імунітет та підвищує сприйнятливості до ТБ, тоді як сам ТБ посилює недоїдання через метаболічні потреби, що зростають. **Мета:** оцінити вплив харчових продуктів для спеціальних медичних цілей (ХПСМЦ) на рівень інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у сироватці крові та показники росту в дітей із недостатньою масою тіла, затримкою росту і ТБ. **Матеріали та методи.** У цьому квазі-експериментальному дослідженні 29 дітей віком 1–5 років (у середньому 25,40 ± 11,30 місяців) із ТБ та порушенням nutritивним статусом отримували 400 мл ХПСМЦ (1 ккал/мл) щодня протягом 90 днів. Були оцінені антропометричні параметри, рівень ІЛ-10 у сироватці крові й дотримання режиму харчування. **Результати.** Після 90 днів споживання ХПСМЦ спостерігалось значне поліпшення показників росту. Середня маса тіла збільшилася на 0,75 ± 0,25 кг, а

зріст — на 2,75 ± 0,80 см ($p < 0,001$ для обох). Усі стандартизовані показники росту (WAZ, LAZ та WLZ) статистично вірогідно поліпшилися ($p < 0,001$ для кожного). Рівень ІЛ-10 у сироватці крові знизився з 425,16 ± 387,92 пг/мл до 272,75 ± 208,64 пг/мл (на 35,8 %), однак це не було статистично значущим ($p = 0,441$). Дотримання прийому ХПСМЦ поступово поліпшувалося: 69,0 % (дні 1–30), 82,8 % (дні 31–60) та 100 % (дні 61–90), що було статистично вірогідно ($p = 0,007$). Ця закономірність свідчить про зростання сприйняття призначеного режиму, що, ймовірно, обумовило спостережувані антропометричні зміни. **Висновки.** Застосування ХПСМЦ сприяло поліпшенню показників росту та дотримання режиму харчування з часом, але суттєво не знизило рівень ІЛ-10. Необхідні подальші дослідження для вивчення його імунологічних ефектів.

Ключові слова: недостатня маса тіла; затримка росту; туберкульоз; ХПСМЦ; інтерлейкін-10

Alif Mutahhar, Mahrus A. Rahman

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Department of Child Health, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Risk factor analysis of arrhythmia, aortic, and tricuspid regurgitation in children with ventricular septal defect following transcatheter closure

Abstract. ***Background.** Ventricular septal defect (VSD) is a prevalent congenital heart disease in children, occurring at a rate of 5.27 per 1000 live births. Transcatheter VSD closure is a potentially effective alternative to surgery, considering its less invasive nature, but may cause arrhythmia, aortic and tricuspid regurgitation as possible complications. This study aims to determine the prevalence and the risk factors for arrhythmia, aortic, and tricuspid regurgitation following transcatheter VSD closure. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted at the Dr. Soetomo Hospital from January 2017 to November 2024 in children with VSD following transcatheter closure. Bivariate analysis was done to determine the potential risk factors using Statistical Package for the Social Sciences software version 22.0. **Results.** The study involved 45 participants, mainly with normal nutritional status. The most common types of VSD were perimembranous and moderate-sized. Most participants didn't have a history of pulmonary hypertension or heart failure. Post-procedure complications were arrhythmia (17.8 %), tricuspid regurgitation (13.3 %), and aortic regurgitation (11.1 %). No significant factors were found to increase the risk of complications following the intervention. **Conclusions.** Arrhythmia is the most common complication after VSD transcatheter closure, not influenced by socio-demographic and clinical characteristics as potential risk factors. Monitoring and follow-up care are crucial to identify any potential issues early, allowing for timely intervention.*

Keywords: arrhythmia; ventricular septal defect; transcatheter closure; aortic regurgitation; tricuspid regurgitation

Introduction

Ventricular septal defect (VSD) is a predominant congenital heart defect, representing almost 20–40 % of all cases [1–3]. The estimated prevalence of VSD is 5.27/1000 live births [4]. Symptoms and therapy are dependent on the size of the defect and the age of the patient [5]. Surgical strategy has been widely used for the closure procedure and is commonly considered the gold standard of treatment for VSD. Nevertheless, it is frequently associated with complications, such as atrioventricular block (AVB), residual VSD, and neurological complications, as well as longer recovery [5–7].

Transcatheter VSD closure is an alternative that is less invasive and relatively faster; however, this method remains a challenging procedure due to complications: arrhythmia, aortic regurgitation (AR), and tricuspid regurgitation (TR) [8]. The incidence of arrhythmia can be affected by the size and type of VSD, as well as the surgical method employed for

closure [9]. The further development of pre-existing aortic regurgitation can be prevented through early transcatheter VSD closure [10]. Previous studies have considered the Nit-Occlud Lê VSD Coil device as a potential factor for severe tricuspid regurgitation requiring surgical intervention [11]. Moreover, prior research has shown that TR coexists with AR and happens two years following surgery [10]. Continuous, long-term inquiry is necessary to examine these issues.

The purpose. To determine the prevalence and risk factors of arrhythmia, aortic and tricuspid regurgitation in children with VSD following transcatheter closure.

Materials and methods

Study design and participants

This is an observational analytical study with a cross-sectional design, involving 45 children with VSD as research subjects who underwent transcatheter closure at the

Dr. Soetomo General Academic Hospital from January 2017 to November 2024 and fulfilled the inclusion and exclusion criteria. Patients diagnosed with malignancy or severe infection were excluded. Before the procedure, the legal guardian of each subject was provided with a comprehensive explanation of the potential risks associated with data collection and completed an informed consent form.

Ethical issues

Ethical approval for this study was obtained from the Health Research Ethics Committee (KEPK) of the Dr. Soetomo General Academic Hospital with the number 1150/KEPK/XI/2024.

Measurements and data collection

We obtained the patients’ information from the hospital’s electronic medical record system, which included their catheterization report and date of procedure, age at procedure, gender, nutritional status at procedure, VSD diameter, VSD type, occluder size, history of pulmonary hypertension and heart failure, and follow-up duration. All subjects had electrocardiography and echocardiography examination to assess the arrhythmia, aortic, and tricuspid regurgitation following the transcatheter procedure.

Statistical analysis

Participants’ characteristic data are presented in frequency, mean, and median. Bivariate analysis was conducted using chi-square to assess the potential risk factors for arrhythmia, aortic, and tricuspid regurgitation, such as age at procedure, gender, nutritional status at procedure, type and size of VSD, occluder size, history of pulmonary hypertension and heart failure, and follow-up duration. A p-value of 0.05 or less was considered significant. The analysis was conducted using the Statistical Package for the Social Sciences software version 22.0.

Results

Socio-demographic and clinical characteristics of the sample population

The data provided in Table 1 presents a summary of characteristics for a sample of 45 children with VSD following transcatheter closure (Table 1).

There is a higher prevalence of males (57.8 %) undergoing the procedure compared to females. Most patients are under the age of 5 (77.8 %), indicating that transcatheter procedures are more common in younger children. The mean and median ages suggest that most participants are diagnosed and treated early in life. A significant majority (55.6 %) of patients had a normal nutritional status at the time of the procedure. The perimembranous VSD is the predominant type (73.3 %). Most patients have moderate-sized VSD (66.7 %), only a small percentage have small defects, while a significant portion has large defects. This distribution may influence the complexity and urgency of the procedures performed. The most frequently used occluder size is 8/6 mm (26.7 %) that may reflect the typical sizes of VSD treated in this research. A considerable number of patients did not have a history of pulmonary hypertension and heart failure, indicating that these conditions may not be a com-

Table 1. Distribution of subject characteristics

Characteristics	n (%)
Gender	
Male	26 (57.8)
Female	19 (42.2)
Age at procedure, years	
0–1	16 (35.6)
2–5	19 (42.2)
6–12	9 (20.0)
13–18	1 (2.2)
Mean (months)	51.2
Median (months)	38.6
Nutritional status at procedure	
Severely wasted	6 (13.3)
Wasted	12 (26.7)
Normal	25 (55.6)
Overweight	1 (2.2)
Obesity	1 (2.2)
Type of VSD	
Perimembranous	33 (73.3)
Muscular	4 (8.9)
Subarterial infundibular	8 (17.8)
Size of VSD, mm	
Small (< 5)	4 (8.9)
Moderate (5–10)	30 (66.7)
Large (≥ 10)	11 (24.4)
Occluder size, mm	
5/3	1 (2.2)
6/4	1 (2.2)
7/5	1 (2.2)
8/6	12 (26.7)
9/7	2 (4.4)
10/8	11 (24.4)
12/10	9 (20.0)
14/12	8 (17.8)
History of pulmonary hypertension	
Yes	14 (31.1)
No	31 (68.9)
History of heart failure	
Yes	11 (24.4)
No	34 (75.6)
Follow-up duration, months	
Short term (< 1)	5 (11.1)
Midterm (1–24)	33 (73.3)
Late term (> 24)	7 (15.6)
Mean (months)	16.09

mon comorbidity in this group. The follow-up duration indicates that most patients are monitored in the midterm range (73.3 %). This suggests a focus ongoing assessment within the first two years post-procedure.

Complications following VSD transcatheter closure

The most common post-procedure complications were arrhythmia (17.8 %), followed by TR (13.3 %), and AR (11.1 %) (Table 2).

Table 2. Post-transcatheter complications of VSD closure

Complications	n (%)
Arrhythmia	
Yes	8 (17.8)
— RBBB	6 (75)
— LBBB	1 (12.5)
— first-degree AVB	1 (12.5)
No	37 (82.2)
Tricuspid regurgitation	
Yes	6 (13.3)
— mild	5 (83.3)
— moderate	1 (16.7)
No	39 (86.7)
Aortic regurgitation	
Yes	5 (11.1)
— mild	2 (40)
— moderate	2 (40)
— severe	1 (20)
No	40 (88.9)

Notes: RBBB — right bundle branch block; LBBB — left bundle branch block.

Risk factors of complications following VSD transcatheter closure

The data provided in Table 3 summarizes the relationship between various characteristics and the occurrence of arrhythmia related to VSD post-transcatheter closure.

The data shows that gender may have a potential influence on arrhythmia occurrence, with females showing a higher percentage than males, but the result is not statistically significant ($p = 0.055$, OR 0.181, 95% CI: 0.032–1.025). Other characteristics, such as age, nutritional status, type and size of VSD, occluder size, history of pulmonary hypertension, and heart failure, and follow-up duration, do not show significant associations with arrhythmia occurrence based on the provided p -values.

There are no statistically significant associations between various characteristics and the occurrence of AR in this study (Table 4).

The p -values for most characteristics are above the conventional threshold of 0.05, suggesting that any observed differences may be due to chance rather than a true effect. The odds ratios provide some insights into potential risks, particularly for malnourished patients and those with larger occluder sizes, but the wide confidence intervals indicate a lack of precision in these estimates. Further studies with larger sample sizes may be needed to draw more definitive conclusions. The absence of AR in certain categories (e.g., muscular-subarterial VSD and late term) limits the ability to analyze those groups further.

There are variations in the incidence of TR based on several characteristics; however, none of these associations reached statistical significance given the p -values provided (Table 5).

Discussion

This study showed that arrhythmias (17.8 %) were the most common complications, followed by tricuspid regurgitation (13.3 %), and aortic regurgitation (11 %). RBBB (75 %) was the most common type. Tachyarrhythmia, bradyarrhythmia, LBBB, and RBBB are frequent forms of

Table 3. Risk factors of arrhythmia following transcatheter VSD closure

Characteristics	Arrhythmia, n (%)		p-value	OR	95% CI
	Yes	No			
1	2	3	4	5	6
Gender					
Male	2 (7.7)	24 (92.3)	0.055	0.181	0.032–1.025
Female	6 (31.6)	13 (68.4)			
Age at procedure					
0–5 years	7 (20)	28 (80)	0.661	2.250	0.243–20.837
6–18 years	1 (10)	9 (90)			
Nutritional status at procedure					
Malnutrition	4 (16.7)	20 (83.3)	1.000	0.850	0.184–3.923
Normal	4 (19)	17 (81)			
Type of VSD					
Perimembranous	7 (21.2)	26 (78.8)	0.419	2.962	0.325–27.016
Muscular-subarterial	1 (8.3)	11 (91.7)			

End of Table 3

1	2	3	4	5	6
Size of VSD					
Large	2 (18.2)	9 (81.8)	1.000	1.037	0.177–6.075
Small to moderate	6 (17.6)	28 (82.4)			
Occluder size					
10–14 mm	4 (15.4)	22 (84.6)	0.704	0.682	0.147–3.160
5–9 mm	4 (21.1)	15 (78.9)			
History of pulmonary hypertension					
Yes	3 (21.4)	11 (78.6)	0.689	1.418	0.288–6.993
No	5 (16.1)	26 (83.9)			
History of heart failure					
Yes	3 (27.3)	8 (72.7)	0.382	2.175	0.426–11.116
No	5 (14.7)	29 (85.3)			
Follow-up duration					
Late term	0 (0)	7 (100)	0.321	*	*
Short-midterm	8 (21.1)	30 (78.9)			

Notes: OR — odds ratio; CI — confidence interval; * — OR cannot be determined because there are cells with a value of 0.

Table 4. Risk factors of aortic regurgitation following transcatheter VSD closure

Characteristics	AR, n (%)		p-value	OR	95% CI
	Yes	No			
1	2	3	4	5	6
Gender					
Male	3 (11.5)	23 (88.5)	1.000	1.109	0.167–7.382
Female	2 (10.5)	17 (89.5)			
Age at procedure					
0–5 years	4 (11.4)	31 (88.6)	1.000	1.161	0.115–11.741
6–18 years	1 (10)	9 (90)			
Nutritional status at procedure					
Malnutrition	4 (16.7)	20 (83.3)	0.352	4.000	0.410–39.000
Normal	1 (4.8)	20 (95.2)			
Type of VSD					
Perimembranous	5 (15.2)	28 (84.8)	0.303	*	*
Muscular-subarterial	0 (0)	12 (100)			
Size of VSD					
Large	1 (9.1)	10 (90.9)	1.000	0.750	0.075–7.520
Small to moderate	4 (11.8)	30 (88.2)			
Occluder size					
10–14 mm	4 (15.4)	22 (84.6)	0.378	3.273	0.335–31.936
5–9 mm	1 (5.3)	18 (94.7)			
History of pulmonary hypertension					
Yes	2 (14.3)	12 (85.7)	0.639	1.556	0.230–10.534
No	3 (9.7)	28 (90.3)			

End of Table 4

1	2	3	4	5	6
History of heart failure					
Yes	1 (9.1)	10 (90.9)	1.000	0.750	0.075–7.520
No	4 (11.8)	30 (88.2)			
Follow-up duration					
Late term	0 (0)	7 (100)	0.577	*	*
Short-midterm	5 (13.2)	33 (86.8)			

Note: * – **OR cannot be determined because there are cells with a value of 0.**

Table 5. Risk factor of tricuspid regurgitation following transcatheter VSD closure

Characteristics	TR, n (%)		p-value	OR	95% CI
	Yes	No			
Gender					
Male	4 (15.4)	22 (84.6)	1.000	1.545	0.253–9.458
Female	2 (10.5)	17 (89.5)			
Age at procedure					
0–5 years	3 (8.6)	32 (91.4)	0.113	0.219	0.036–1.320
6–18 years	3 (30)	7 (70)			
Nutritional status at procedure					
Malnutrition	2 (8.3)	22 (91.7)	0.396	0.386	0.063–2.364
Normal	4 (19)	17 (81)			
Type of VSD					
Perimembranous	3 (9.1)	30 (90.9)	0.319	0.300	0.051–1.753
Muscular-subarterial	3 (25)	9 (75)			
Size of VSD					
Large	2 (18.2)	9 (81.8)	0.624	1.667	0.261–10.638
Small to moderate	4 (11.8)	30 (88.2)			
Occluder size					
10–14 mm	3 (11.5)	23 (88.5)	0.686	0.696	0.124–3.896
5–9 mm	3 (15.8)	16 (84.2)			
History of pulmonary hypertension					
Yes	2 (14.3)	12 (85.7)	1.000	1.125	0.181–7.003
No	4 (12.9)	27 (87.1)			
History of heart failure					
Yes	2 (18.2)	9 (81.8)	0.624	1.667	0.261–10.638
No	4 (11.8)	30 (88.2)			
Follow-up duration					
Late term	1 (14.3)	6 (85.7)	1.000	1.100	0.108–11.155
Short-midterm	5 (13.2)	33 (86.8)			

arrhythmia, while total AVB is a rare and severe type [12, 13]. Arrhythmia is a common complication in heart valve surgery (VSD) due to device implantation, with complete AVB occurring in 0.23–6.4 % of cases. Another finding reported an incidence that ranged from 3 to 18 % [14]. The proximity of the occluder to the conduction system is the main factor contributing to this risk, as the mechanical pres-

sure exerted by the device can cause direct trauma or trigger an inflammatory response [15].

This study found that gender does not significantly increase the risk of arrhythmia, aortic, and tricuspid regurgitation. Previous studies suggest that hormones like estrogen may influence the electrophysiology of the heart. However, other factors may play a more significant role

in influencing post-procedure complications [16]. Other studies also indicate that males are at greater risk of tricuspid regurgitation after VSD closure. This can be related to genetic and hormonal effect on heart development and the response to surgical interventions. Thus, it has been suggested that males may encounter a heightened risk for cardiac complications, potentially influenced by factors, such as the size and type of VSD, in addition to pre-existing comorbid conditions.

The study found that age before the procedure did not significantly increase the risk of arrhythmia, aortic, and tricuspid regurgitation in children with VSD after transcatheter closure. Despite the age group of 0–5 years having a higher tendency for arrhythmia events compared to older patients, which is consistent with previous research indicating that younger children are more susceptible to post-procedural arrhythmias due to the immaturity of conduction pathways [15]. Research shows that even in younger populations, AR can occur, especially if there are underlying anatomical or functional abnormalities [17]. The age at which VSD is closed can also affect long-term outcomes, as earlier intervention can prevent maladaptive changes in the heart that can lead to aortic regurgitation [18]. As in TR, older age groups showed a greater tendency for it. The outcomes of transcatheter VSD closure were generally good regardless of the patient's age, indicating that younger patients do not always experience worse outcomes in terms of tricuspid regurgitation compared to older children [11].

No correlation was observed between nutritional status and an increased incidence of arrhythmia, aortic regurgitation, or tricuspid regurgitation in this study. Nonetheless, malnutrition has the potential to impact heart function and recovery following a procedure, leading to arrhythmias [19]. The risk of arrhythmias after surgery can increase by up to 42.3 % due to malnutrition's impact on immune function and postoperative recovery [20, 21]. Furthermore, prior research has demonstrated that underweight children are more susceptible to intimal thinning and vascular fragility, which increases the likelihood of vascular injury during the procedure that impacts the aortic valve [22].

The findings of this study indicate that neither the type nor the size of VSD contributes to an increased risk of arrhythmia, aortic regurgitation, or tricuspid regurgitation. Nonetheless, the perimembranous VSD type and the significant size of VSD demonstrate a higher tendency for arrhythmias, as the anatomical defect is situated near the conduction system of the heart, with occurrences ranging from 0.8 to 24.1 % [11, 23–25]. Complex occluder placement may involve manipulation of cardiac structures and increases the risk of conduction system damage, thereby increasing the possibility of arrhythmias [9]. Perimembranous VSD frequently correlates with a higher risk of complications, such as aortic regurgitation. The occurrence of tricuspid regurgitation was more prevalent in muscular and subarterial VSD than in perimembranous one. This study did not identify any inlet type of VSD and showed the difference with earlier research, which indicates that 90 % of children with large inlet VSD are susceptible to tricuspid regurgitation following the procedure [26]. Nonetheless, the dimensions of VSD do not have a direct relationship with the incidence of TR following

closure, provided that the device is appropriately sized and correctly positioned [27].

This study discovered that the size of an occluder does not increase the risk of arrhythmia, aortic regurgitation, or tricuspid regurgitation. In addition, our findings indicate that devices with larger dimensions, specifically in the range of 5–9 mm, were associated with a higher risk of arrhythmia. This contrasts with earlier studies, in which larger device sizes were linked to a 24.1% higher risk of early post-procedural arrhythmias [28, 29]. Consistent with the previous study, larger device sizes were associated with a higher risk of aortic regurgitation because they can disturb aortic valve leaflets [11, 30]. The dimensions of the device may exert pressure on the tricuspid valve, resulting in regurgitation or an insufficient closure of the defect, which can lead to a residual shunt and heart overload, thereby exacerbating TR [31, 32].

Our study revealed that a history of pulmonary hypertension and heart failure did not increase the incidence of arrhythmia, aortic regurgitation, or tricuspid regurgitation. Previous studies indicate that children with VSD and a history of pulmonary hypertension demonstrate a significantly higher incidence of post-procedure arrhythmias [33]. Additionally, it may complicate the clinical presentation and increase the risk of aortic regurgitation in patients who have undergone VSD closure [34]. While children with a history of heart failure might develop more complex heart anatomy and function, this can elevate the risk of complications, including post-procedural AR [35]. Children who have experienced pulmonary hypertension frequently exhibit the right ventricular overload, leading to structural alterations in the tricuspid valve apparatus, thereby also increasing their vulnerability to TR [36]. The history of heart failure does not consistently predict the development of post-procedural TR [16]. This suggests that while heart failure may complicate the clinical situation, it does not have a direct correlation with the outcomes of tricuspid regurgitation following VSD closure.

This study revealed that the follow-up duration did not affect the risk of tricuspid regurgitation, aortic regurgitation, or arrhythmia. All arrhythmias were observed over the short- to medium-term monitoring period. This aligns with previous studies indicating that the occurrence of complete AVB during short monitoring is 1–5 %, while the most recent meta-analysis reports an incidence of 0.8 % [23, 37]. Periodic evaluations are crucial since early-onset arrhythmia usually returns to normal sinus rhythm over time, and it is essential to monitor complications in more advanced stages [11]. All cases of AR occurred during the short- and medium-term follow-up periods, which is consistent with prior research demonstrating that aortic regurgitation occurs early in 15 % of patients [11]. AR has the potential to progress or worsen over time, requiring continuous monitoring and the possibility of additional intervention [18]. The echocardiographic evaluation throughout the follow-up period yields essential information regarding valve function and the need for further intervention [38]. Long-term follow-up data suggest that a significant proportion of patients experience stable tricuspid regurgitation after the procedure, while only a few patients have significant regurgitation [18].

Limitations. The cross-sectional research design, with the small number of subjects included, may not accurately determine causality. Most samples were collected during the midterm follow-up period (1–24 months), which may exclude long-term complications occurring beyond 24 months. Secondary data, such as nutritional status at procedure, may introduce errors or incomplete information, which could affect the results. The study subjects were not categorized based on the presence of single or multiple defects and congenital heart diseases aside from VSD, which could bring bias into the research findings.

Conclusions

Arrhythmia is the most common complication after VSD transcatheter closure due to device implantation. There was no association between socio-demographic and clinical characteristics as a potential risk factor for complications following VSD transcatheter closure. These findings suggest that while certain patient demographics and specific anatomical factors may not influence the likelihood of arrhythmias, aortic and tricuspid regurgitation, ongoing monitoring and management strategies should still be prioritized post-procedure to mitigate potential complications and timely intervention.

Acknowledgments. We sincerely thank the Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, and our teachers for their guidance in doing this research. We also want to express gratitude to the staff members of the Dr. Soetomo General Academic Hospital for providing us with an opportunity to carry out this research.

References

- Fang G-H, et al. The comparison of perventricular device closure with transcatheter device closure and the surgical repair via median sternotomy for perimembranous ventricular septal defect. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;24(6):308-314. doi: 10.5761/atcs.0a.18-00085.
- Li X, et al. Prediction of spontaneous closure of isolated ventricular septal defects in utero and postnatal life. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):207. doi: 10.1186/s12887-016-0735-2.
- Penny DJ, Vick GW. Ventricular septal defect. *Lancet.* 2011;377(9771):1103-1112. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61339-6.
- Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: results of the first registration year of the PAN study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010;222(5):321-326. doi: 10.1055/s-0030-1254155.
- Bergmann M, Germann CP, Nordmeyer J, Peters B, Berger F, Schubert S. Short- and long-term outcome after interventional VSD closure: a single-center experience in pediatric and adult patients. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(1):78-88. doi: 10.1007/s00246-020-02456-2.
- Zhang K, et al. Aortic regurgitation requiring unplanned surgery following transcatheter closure of ventricular septal defect in children: incidence and risk factors. *Cardiology.* 2023;148(1):62-71. doi: 10.1159/000528115.
- Zheng Q, et al. A comparative study: early results and complications of percutaneous and surgical closure of ventricular septal defect. *Cardiology.* 2009;114(4):238-243. doi: 10.1159/000232405.
- Li H, et al. Short- and medium-term follow-up of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):222. doi: 10.1186/s12872-019-1188-y.
- Kanaan M, Ewert P, Berger F, Assa S, Schubert S. Follow-up of patients with interventional closure of ventricular septal defects with Amplatzer duct occluder II. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(2):379-385. doi: 10.1007/s00246-014-1017-0.
- Yang P, et al. Unplanned surgery after transcatheter closure of ventricular septal defect in children: causes and risk factors. *Front Pediatr.* 2021;9:772138. doi: 10.3389/fped.2021.772138.
- Elmarsafawy H, Hafez M, Alsawah GA, Bakr A, Rakha S. Long-term outcomes of percutaneous closure of ventricular septal defects in children using different devices: a single centre experience from Egypt. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):381. doi: 10.1186/s12887-023-04194-9.
- Sarkisali K, Kalangos A. Late tricuspid regurgitation after percutaneous transcatheter closure of ventricular septal defect: an educational presentation. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36(2). doi: 10.21470/1678-9741-2020-0172.
- Li Y, Hua Y, Fang J, Wan C, Wang C, Zhou K. Identification of risk factors for arrhythmia post transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect. *J Invasive Cardiol.* 2015;27(8):E158-E166.
- Ghosh S, Sridhar A, Sivaprakasam M. Complete heart block following transcatheter closure of perimembranous VSD using Amplatzer duct occluder II. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(5):921-924. doi: 10.1002/ccd.27177.
- Mandal KD, Su D, Pang Y. Long-term outcome of transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defects. *Front Pediatr.* 2018;6:128. doi: 10.3389/fped.2018.00128.
- Salsabila N, Hidayat T, Lefi A. Characteristics of patients with ventricular septal defect that had been closed with transcatheter in Dr. Soetomo General Hospital from January 2019 to December 2021. *Int J Res Publ.* 2022;114(1). doi: 10.47119/ijrp10011411220224210.
- Klingberg E, Sveälv BG, Täng MS, Bech-Hanssen O, Forsblad-d'Elia H, Bergfeldt L. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: time for routine echocardiography evaluation? *Am J Med.* 2015;128(11):1244-1250.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.032.
- Han Y, Li H, Zhu H, Sun G, Yin Q, Gu C. Aortic regurgitation after closure of ventricular septal defect by transcatheter device: the long-term complication. *Cardiol Young.* 2020;30(4):577-579. doi: 10.1017/S1047951120000414.
- Hamdar H, Ghrayeb H, Fakhry B, Chammas E, Chehab G. Treatment of ventricular septal defect in children: who, when, and how? A 20-years Lebanese multicentric retrospective study. *World J Adv Res Rev.* 2022;14(1):324-335. doi: 10.30574/wjarr.2022.14.1.0333.
- Sarmila B, Iskandar B, Daud D. Diagnostic value of electrocardiography for ventricular septal defect. *Paediatr Indones.* 2019;59(2):87-91. doi: 10.14238/pi59.2.2019.87-91.
- Lin L, et al. Risk factors for atrioventricular block after occlusion for perimembranous ventricular septal defect. *Heart Rhythm.* 2022;19(3):389-396. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.11.027.
- Yulianti AC, Murni IK, Noormanto N, Nugroho S. Predictors of transcatheter closure cancellation in children with ventricular septal defect. *Paediatr Indones.* 2021;61(6):311-316. doi: 10.14238/pi61.6.2021.311-6.
- Lei Y-Q, et al. Influence of percutaneous catheter intervention for congenital perimembranous ventricular septal defects in children on the cardiac conduction system and associated risk factors: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):19. doi: 10.1186/s13019-022-01751-8.
- Devendran V, Koneti NR, Jesudian V. Transcatheter closure of multiple perimembranous ventricular septal defects with septal aneu-

rysm using two overlapping Amplatzer duct occluders II. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(8):1963-1965. doi: 10.1007/s00246-012-0509-z.

25. Lin Z-W, et al. The short and midterm follow-up of transthoracic device closure of perimembranous ventricular septal defect in adults. *Heart Surg Forum.* 2018;21(4):E242-E246. doi: 10.1532/hsf.1932.

26. Obongonyinge B, Namuyonga J, Tumwebaze H, Aliku T, Lwabi P, Lubega S. Congenitally corrected transposition of great arteries: a case series of five unoperated African children. *J Congenit Cardiol.* 2020;4(1):8. doi: 10.1186/s40949-020-00038-8.

27. Yang L, Tai B, Khin LW, Quek SC. A systematic review on the efficacy and safety of transcatheter device closure of ventricular septal defects (VSD). *J Interv Cardiol.* 2014;27(3):260-272. doi: 10.1111/joic.12121.

28. Kozlik-Feldmann R, et al. Long-term outcome of perimembranous VSD closure using the Nit-Occlud® Lê VSD coil system. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(3):382-390. doi: 10.1007/s00392-020-01750-6.

29. Yildiz K, et al. Safety and efficacy of Amplatzer duct occluder II and Konar-MF VSD occluder in the closure of perimembranous ventricular septal defects in children weighing less than 10 kg. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10. doi: 10.3389/fcvm.2023.1255808.

30. Huang JS, Sun KP, Huang ST, Chen Q, Chen LW, Kuo YR. A meta-analysis of perventricular device closure of doubly committed subarterial ventricular septal defects. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):28. doi: 10.1186/s13019-020-01062-0.

31. Polat TB, Türkmen E. Transcatheter closure of ventricular septal defects using the Amplatzer duct occluder II device: a single-center experience. *Adv Interv Cardiol.* 2016;4:340-347. doi: 10.5114/aic.2016.63635.

32. Nguyen HL, et al. Nit-Occlud Lê VSD coil versus duct occluders for percutaneous perimembranous ventricular septal defect closure. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(4):584-593. doi: 10.1111/chd.12613.

33. Elsharkawy IM, Elwakeel AM, Elwakeel MM, Lamloom AH. Pulmonary artery venting in ventricular septal defects with pulmonary hypertension compared to ordinary routes of left ventricular venting. *Egypt J Hosp Med.* 2022;89(1):4323-4326. doi: 10.21608/ejhm.2022.256619.

34. Hegazy YY, Koriem M, Keshk-Hegazy NS, Sodian R. Management of a residual VSD 60 years after one of the first operations worldwide. *Thorac Cardiovasc Surg Rep.* 2021;10(1):e22-e24. doi: 10.1055/s-0040-1722734.

35. Aryal M, Timala R. Late aortic insufficiency after ventricular device closure: a case report. *Clin Cardiol Cardiovasc Interv.* 2022;5(6):1-3. doi: 10.31579/2641-0419/263.

36. Alshahrani D, et al. Transfemoral perimembranous ventricular septal defect device closure in infants weighing < 10 kg. *Pediatr Cardiol.* 2023;44(5):1176-1182. doi: 10.1007/s00246-023-03100-5.

37. Lu J, Lian X, Wen P, Liu Y. Case report: recovery of long-term delayed complete atrioventricular block after minimally invasive transthoracic closure of ventricular septal defect. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10. doi: 10.3389/fcvm.2023.1226139.

38. Yang J, et al. Transcatheter versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects in children. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1159-1168. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.008.

Received 10.04.2025

Revised 15.05.2025

Accepted 23.05.2025 ■

Information about authors

Alif Muthahhar, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Department of Child Health, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: alif.muthahhar-2020@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0009-0004-4831-3898>

Mahrus A. Rahman, MD, Paediatric Cardiology Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: mahrus.a@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0001-5129-457X>

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.

Alif Muthahhar, Mahrus A. Rahman

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Department of Child Health, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Аналіз факторів ризику аритмії, аортальної та трикуспідальної регургітації в дітей із дефектом міжшлуночкової перегородки після транскатетерного закриття

Резюме. Актуальність. Дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП) — поширена вроджена вада серця в дітей, що зустрічається з частотою 5,27 випадку на 1000 живонароджених. Транскатетерне закриття ДМШП є потенційно ефективною альтернативою хірургічному втручанню завдяки меншій інвазивності, однак може супроводжуватися ускладненнями, зокрема аритмією, аортальною та трикуспідальною регургітацією. **Мета:** визначити поширеність і фактори ризику аритмії, аортальної та трикуспідальної регургітації після транскатетерного закриття ДМШП. **Матеріали та методи.** Поперечне дослідження було проведено в медичному закладі Dr. Soetomo Hospital з січня 2017 року до листопада 2024 року серед дітей із ДМШП після транскатетерного закриття. Для виявлення потенційних факторів ризику виконано двовимірний аналіз із використанням програмного забезпечення Statistical Package for the Social Sciences версії 22.0. **Результати.** У дослідженні взяли участь 45 дітей, пе-

реважно з нормальним харчовим статусом. Найпоширенішими типами ДМШП були перимембранозний і дефект середнього розміру. Більшість учасників не мали в анамнезі легеневої гіпертензії або серцевої недостатності. Післяпроцедурними ускладненнями були аритмія (17,8 %), трикуспідальна (13,3 %) та аортальна регургітація (11,1 %). Не виявлено вірогідних факторів, що збільшують ризик ускладнень після втручання. **Висновки.** Аритмія є найпоширенішим ускладненням транскатетерного закриття ДМШП, на яке не впливають соціально-демографічні й клінічні характеристики пацієнтів як потенційні фактори ризику. Моніторинг і подальше спостереження мають вирішальне значення щодо раннього виявлення можливих проблем і їхнього своєчасного усунення.

Ключові слова: аритмія; дефект міжшлуночкової перегородки; транскатетерне закриття; аортальна регургітація; трикуспідальна регургітація

Muhammad Abbud Widitaputra, Retno Asih Setyoningrum, Agus Harianto

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Pediatric tuberculosis on isolated island: a case study from Masalembu Island, Indonesia

Abstract. Tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is transmitted through the release of bacteria into the air via respiratory activities, such as breathing and coughing. Untreated latent tuberculosis can act as a reservoir for future infections. Remote regions like Masalembu encounter additional challenges, including shortages of healthcare professionals, inadequate infrastructure, and restricted access to healthcare services. An 8-year-old boy, identified during active case finding conducted by the Ksatria Airlangga Hospital Ship, had been in contact with his father, who had bacteriologically confirmed tuberculosis and was undergoing five months of therapy. The child presented with prolonged cough and malnutrition. Notably, no *Bacillus Calmette-Guérin* vaccination scar was observed, the tuberculin skin test was positive, and rapid molecular testing yielded negative results. Diagnosis was established using the Indonesian tuberculosis scoring system, and the patient commenced a six-month treatment. Several factors contribute to diagnostic delays, including nonspecific symptoms, inadequate infrastructure, and limited capacity to perform diagnostic procedures, such as gastric aspiration and sputum induction, suboptimal contact tracing, incomplete immunization, and geographic isolation. The involvement of government entities, healthcare professionals, and the community is crucial in addressing pediatric tuberculosis. Emphasizing strategies like enhancing contact tracing could significantly improve tuberculosis management in isolated island communities.

Keywords: tuberculosis; children; universal health coverage; communicable disease; remote area

Introduction

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. A person with TB can release more than 90 % of the bacteria into the air through normal breathing over the course of a day. Approximately half of those exposed to the bacteria become latently infected (latent TB infection), and 5 % of these individuals will eventually develop active TB during their lifetime (reactivation). Children who are infected, but not treated, can serve as a source of infection within a community, perpetuating the spread of TB [1]. Consequently, one-fourth of the global population, or 1.7 billion people, are infected with tuberculosis, including 67 million children [1, 2]. In Indonesia, the prevalence of TB among children under the age of 15 years is 0.23 % [3].

Diagnosis of pediatric TB is particularly difficult due to its vague clinical symptoms. Remote area settings further complicate the diagnosis. Indonesia comprises over 17,500

islands, 6,000 of which are inhabited. In remote islands, the risk factors for pediatric TB may be amplified due to various aspects, such as overcrowding, poor nutrition, and limited access to healthcare services [2]. TB in remote island communities may lead to rapid transmission within households and close-knit communities. Many children exposed to TB at home remain undetected through contact tracing and, as a result, do not receive tuberculosis preventive treatment (TPT) [1].

Indonesia aimed to diagnose 63,746 pediatric TB cases and provide 1.1 million TPT by 2024 [3]. To achieve this, the Indonesian government deployed approximately 2000 rapid molecular tests (RMT), including those deployed to remote islands. Since 2017, Indonesia has launched SITB to further integrate Indonesia tuberculosis detection and management [4, 5].

This paper aims to highlight the challenges that remote islands face in diagnosing pediatric tuberculosis.

Case report

The Ksatria Airlangga Hospital Ship/Rumah Sakit Terapung Ksatria Airlangga (RSTKA) works around the Indonesian archipelago. One of its voyages is a tiny Indonesian island, Masalembu, which is included in Sumenep Regency. It is located in the middle of the Java Sea. The island can be reached regularly using a ship that operates every 4–5 days between Surabaya (provincial capital), Masalembu, and Sumenep (regency capital). To reach Masalembu, the travel time varies between 12–14 hours from Sumenep and 18–20 hours from Surabaya. Healthcare was provided by a community health center with two doctors. Internet access is limited to only one mobile phone provider that covers the area and satellite Internet, which not everyone can afford. RMT have been deployed since mid-2024.

An 8-year-old boy weighing 18 kg was screened for TB during an active case finding performed by the RSTKA and local primary healthcare after his father was treated for TB. He complained of cough and weight loss in the last 2 months, which did not improve despite therapy for approximately 5 months.

The father had been undergoing therapy of bacteriologically confirmed TB for five months. At the time the father was diagnosed, the family, including four of his children, had not been screened for TB or initiated TPT. On physical examination of the boy, vital signs, head, eyes, ENT, neck, and thorax were within the normal limits. BCG scar wasn't found. The weight was 18 kg and height was 116 cm; hence, the nutritional status was moderate malnutrition.

The patient, along with his siblings, underwent a tuberculin skin test (TST). The results were positive, similar to the siblings. The patient was scheduled for sputum examination for further confirmation of tuberculosis. Sputum induction and gastric aspiration could not be performed because of the unavailability of facilities. RMT was performed on the sputum, and the result was negative. Chest radiograph was unavailable. The patient declined referral to the closest hospital for further diagnosis considering distance, time, and resources out of their ability. Due to the negative results of RMT, the Indonesian TB score was used to diagnose tuberculosis, with a total score of 8. The patient was diagnosed with clinical TB and planned for therapy for six months, while the siblings were planned for TPT.

Discussion

Our patient had already complained of cough at the time the father was diagnosed with TB. Despite no improvement upon multiple visits to primary healthcare, TB has not yet been considered. Pediatric tuberculosis often presents with nonspecific symptoms, making diagnosis challenging [1]. Classical symptoms, such as prolonged fever or cough for

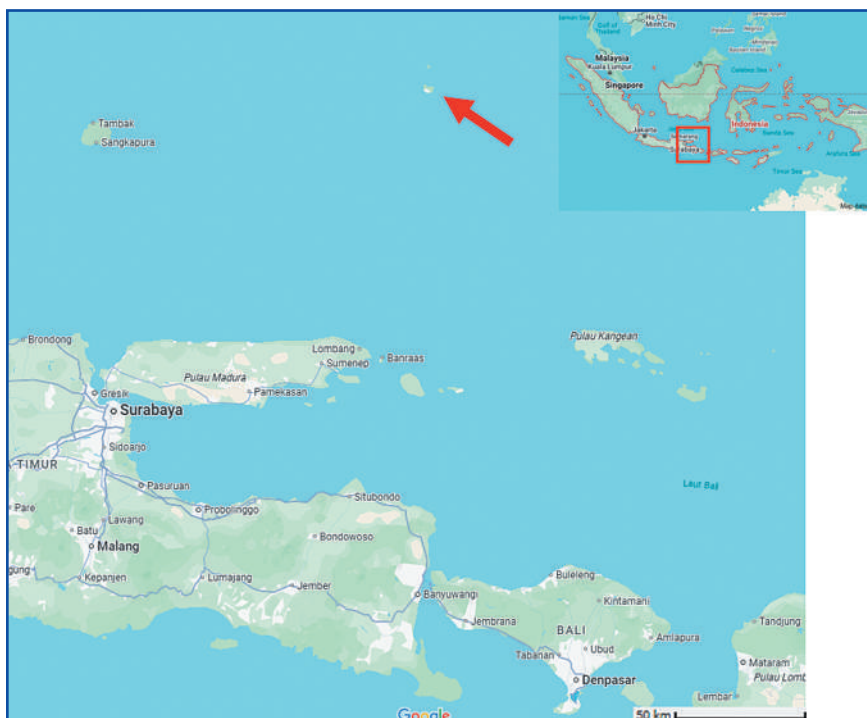


Figure 1. Map shows Masalembu island within Java Sea, inset: location within Indonesia

more than 2 weeks, weight loss, or failure to thrive, may suggest TB [6]. According to Indonesian pediatric and adolescence tuberculosis guideline, if one or more symptoms are found, further testing, such as RMT, chest radiograph, should be performed to diagnose tuberculosis [6].

After screening positive for TB, sputum examination results were negative, and chest radiography was unavailable. The RMT device available in Masalembu is rarely used for diagnosing pediatric tuberculosis because of the inability to obtain samples using gastric aspirate or sputum induction. Pediatric tuberculosis poses some challenges such difficulty in producing sputum to further tested either with RMT or acid-fast bacilli (AFB) smear [1]. Sputum collection are challenging in children, especially younger ones who cannot produce sputum on demand [7]. HCW reluctance to do invasive procedure may also become hindrance in pediatric tuberculosis diagnosis [8]. RMT offers an alternative to AFB smear. The ability of RMT to detect a smaller number of bacteria could improve diagnosis of the paucibacillary nature of pediatric tuberculosis. RMT gives 80 % sensitivity



Figure 2. Result of TST in the patient

while AFB smear only 24 % [9, 10]. The testing accuracy depends on the ability to obtain high-quality samples. Without the ability to obtain proper sample, the sensitivity would also fall [11].

Because sputum examination results were negative and chest radiographs were unavailable, our patient was diagnosed with tuberculosis using the Indonesian TB scoring system. A score of 8 was obtained, which consisted of confirmed TB contact (3 points), positive tuberculin test (3 points), moderate malnutrition (1 point), and cough lasting for > 3 weeks (1 point). Currently, the Indonesian Ministry of Health recommends TB scoring in children, primarily diagnosed using RMT and chest radiography, along with an increase in its availability. If neither RMT nor chest radiograph is unavailable, TB scoring is the last alternative to diagnose TB in children [6]. Since the invention of the Indonesian TB scoring system in 2000, it has helped healthcare professionals diagnose pediatric tuberculosis, although the scoring tends to cause overdiagnosis. Sensitivity and specificity were found to be 47 and 68 %, respectively [12]. TB scoring is used not only in Indonesia, but also in several countries, such as Uganda and Brazil. In the Indonesian TB scoring system, TB contact, and tuberculin testing have the highest proportion, with a score of 3 each. Those two are sufficient to fulfil the 6-point cutoff [6].

During the RSTKA voyage to Masalembu, we found that contact tracing had not yet been performed on the family, even though the father had been undergoing therapy of bacteriologically confirmed TB for five months. Inadequate household contact tracing and the initiation of TPT present significant challenges in addressing pediatric tuberculosis [1]. Contact tracing plays a critical role in preventing secondary infections and disrupting the transmission chain [13]. According to mathematical models, implementing comprehensive contact tracing could potentially avert approximately 110,000 deaths and 160,000 cases of tuberculosis in children annually [14]. Children in the same household as an adult with confirmed tuberculosis are a priority group for TPT, given their vulnerability to severe TB manifestations and increased risk of mortality [1].

Our patient had not received BCG vaccination until then, nor had his siblings. To prevent tuberculosis, BCG vaccine is mandated to be administered before 28 days old in Indonesia, where tuberculosis disease rate and risk of exposure is high [15]. There are several reasons that the patient is not vaccinated: lack of understanding the need of vaccination, the child was sick during the designated time of vaccination, mother doesn't have time to vaccinate the child, difficult access, and family is afraid of vaccination side effects [16]. Increasing BCG vaccination can be achieved in several ways, such as the availability of one community health care per 1,000 population and engaging personnel who can also help in spreading information using a personal approach [17].

Masalembu is an island in the Jawa Timur Province, Indonesia. It is the farthest island from mainland Java. The long travel time to and from the island deters inhabitants from being referred to when needed, as in our case. Indonesia's remote island communities face serious healthcare difficulties due to a lack of medical personnel, poor infrastructure, and

geographic remoteness. The nation has a doctor-to-population ratio of merely 0.4 per 1,000 people, which is well below the World Health Organization's advised minimum of 1 per 1,000 [2, 18]. From the patients' perspective, unequal access to healthcare, including poverty, plays a significant role in creating disparities in tuberculosis outcomes. Restricted access to healthcare due to factors, such as distance, cost, acceptability of services, availability of public clinics, and transportation, can contribute to more severe disease progression and increased risk of transmission [18].

Indonesian guidelines for the management of pediatric and adolescent tuberculosis were published in mid-2024; however, many HCW are aware of the latest guidelines. In addition to the availability of HCW, their understanding of current guidelines and diagnostic algorithms is also important for the success of pediatric tuberculosis management. Many clinicians may not consider TB as a potential diagnosis in children, leading to missed opportunities for early detection [19]. Other barriers that may also cause poor screening are lack of training, reluctance in performing invasive procedures, such as gastric aspirate collection, poor record keeping, poor team skills, and ambiguity in diagnostic algorithms [8].

Tackling healthcare workforce shortages calls for targeted strategies, including offering incentives for professionals to serve in remote areas, improving working environments, and strengthening training initiatives. The capacity of HCW should also be improved as sputum induction and gastric aspirate collection can be performed even in remote areas, especially in those with available RMT. Improving the health infrastructure involves constructing and equipping health facilities, expanding mobile healthcare services, improving transportation systems, and ensuring a steady supply of essential medicines and medical equipment. Overcoming geographic and socioeconomic obstacles also requires the implementation of community-based healthcare initiatives and the integration of culturally sensitive approaches into service delivery [2, 20].

In summary, pediatric tuberculosis continues to encounter numerous challenges, particularly in remote regions. The involvement of the government, healthcare workers, and community is crucial in addressing pediatric tuberculosis. Emphasizing specific strategies, such as enhancing contact tracing, could greatly influence the management of tuberculosis in isolated island areas.

Acknowledgements. The authors would like to thank Perez Wahyu Purnasari for her valuable assistance in the preparation of this manuscript.

References

1. UNICEF. *Desk Review: Pediatric Tuberculosis with a Focus on Indonesia*. 2022. 18.
2. Mangoma J, Sulistiadi W. *Island Health Crisis: Bridging Gaps in Indonesia's Healthcare Deserts*. *J Indones Health Policy Admin*. 2024;9(2).
3. *Ministry detects 889 thousand TB cases by March 2025: Official* — ANTARA News. Available from: <https://en.antaranews.com/amp/news/349589/ministry-detects-889-thousand-tb-cases-by-march-2025-official>.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis*. 2024.

5. The second national TB inventory study in Indonesia. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/featured-topics/the-second-national-tb-inventory-study-in-indonesia>.
6. Petunjuk Teknis Tata Laksana Tuberkulosis Anak dan Remaja. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023.
7. Kumar NP, Hissar S, Thiruvengadam K, Banurekha VV, Balaji S, Elilarasi S, et al. Plasma chemokines as immune biomarkers for diagnosis of pediatric tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 1;21(1):1055. doi: 10.1186/s12879-021-06749-6.
8. Singh AR, Kumar A, Shewade HD, Dhingra B. Poor adherence to TB diagnosis guidelines among under-five children with severe acute malnutrition in central India: A missed window of opportunity? *PLoS One*. 2021 Mar 12;16(3):e0248192. doi: 10.1371/journal.pone.0248192.
9. Kunkel A, Abel zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016 Jun 13;16:282. doi: 10.1186/s12879-016-1617-9.
10. Yadav R, Vaidya P, Mathew JL, Verma S, Khaneja R, Agarwal P, et al. Utility of Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pediatric tuberculosis under programmatic conditions in India. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(2):153-6.
11. Reid MJA, Saito S, Fayorsey R, Carter RJ, Abrams EJ. Assessing capacity for diagnosing tuberculosis in children in sub-Saharan African HIV care settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(7):924-7.
12. Triasih R, Graham SM. Limitations of the Indonesian Pediatric Tuberculosis Scoring System in the context of child contact investigation. *Paediatr Indones*. 2011;51(6):332.
13. Alves YM, Berra TZ, Alves LS, De Assis IS, Arcoverde MAM, Ramos ACV, et al. Risk areas for tuberculosis among children and their inequalities in a city from Southeast Brazil. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):1-9.
14. Dodd PJ, Yuen CM, Becerra MC, Revill P, Jenkins HE, Seddon JA. Potential effect of household contact management on childhood tuberculosis: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2018 Dec 1;6(12):e1329-38. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2214109X18304017/fulltext>.
15. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2023. January 2023.
16. Hargono A, Purnomo W, Efriyanto Y. Deskripsi Cakupan Imunisasi Dasar pada Bayi di Provinsi Jawa Timur. *Indones J Public Health*. 2013;9(2):165-74.
17. Kusnanto K, Arifin H, Kurniawati Y. Determinant of BCG vaccine coverage among Indonesian children aged 0–2 months. *Child Youth Serv Rev*. 2020 Sep 1;116:105238.
18. Wilson SR, Halley M, Knowles S. Health Disparities in Respiratory Medicine. 2016. 364 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=Vi03CwAAQBAJ&pgis=1>.
19. Lambert ML, van Der Stuyft P. Editorial: Delays to tuberculosis treatment: shall we continue to blame the victim? *Trop Med Int Health*. 2005 Oct 1;10(10):945-6. doi: 10.1111/j.1365-3156.2005.01485.x.
20. Osei L, Basurko C, Nacher M, Vignier N, Elenga N. About the need to address pediatric health inequalities in French Guiana: a scoping review. *Arch Pediatr*. 2022;29(5):340-6.

Received 19.04.2025

Revised 24.05.2025

Accepted 30.05.2025 ■

Information about authors

Muhammad Abbud Widiatputra, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia
Retno Asih Setyoningrum, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: retno-a-s@fk.unair.ac.id
Agus Harianto, Department of General Surgery, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

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

Authors' contribution. M.A. Widiatputra — concept, design, data acquisition, and drafting of the manuscript; R.A. Setyoningrum, A. Harianto — critical revision, data interpretation, and overall supervision of the study.

Muhammad Abbud Widiatputra, Retno Asih Setyoningrum, Agus Harianto
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Туберкульоз у дитини на ізолюваному острові: клінічний випадок з острова Масалембу (Індонезія)

Резюме. Туберкульоз, спричинений *Mycobacterium tuberculosis*, передається через потрапляння бактерій у повітря під час дихання та кашлю. Нелікований латентний туберкульоз може слугувати резервуаром для майбутніх інфекцій. Віддалені регіони, як-от Масалембу, стикаються з додатковими проблемами, включаючи нестачу медичних працівників, слабку інфраструктуру й обмежений доступ до медичних послуг. Восьмирічний хлопчик, виявлений під час активного пошуку, що проводився шпитальним судном Ksatria Airlangga, контактував зі своїм батьком, у якого туберкульоз був підтверджений бактеріологічно і який проходив п'ятирічну терапію. У дитини спостерігалися тривалий кашель та недоїдання. Важливо, що шраму від вакцинації БЦЖ не було, шкірна туберкулінова проба була позитивною, а швидке молекулярне тестування — негативним.

Діагноз встановлено за допомогою Індонезійської системи оцінки туберкульозу, і пацієнт розпочав шестимісячний курс лікування. На затримки в діагностиці впливають різні фактори, зокрема неспецифічні симптоми, слабка інфраструктура й обмежені можливості для проведення діагностичних процедур (отримання шлункового вмісту та індукція мокротиння), неефективне виявлення контактів, неповна імунізація і географічна ізоляваність. Залучення державних установ, медичних працівників та громади має вирішальне значення в боротьбі з дитячим туберкульозом. Акцент на таких стратегіях, як поліпшення виявлення контактів, може значно підвищити ефективність лікування туберкульозу в ізолюваних острівних громадах.

Ключові слова: туберкульоз; діти; загальне охоплення медичними послугами; віддалені території

Alif Mutahhar, Nur Rochmah, Muhammad Faizi
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Depression, anxiety, stress, and glycosylated hemoglobin levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus

Abstract. Background. Management of type 1 diabetes mellitus (T1DM) requires long-term insulin therapy, which can lead to mental health issues like depression, anxiety, and stress, worsening glycemic control, as demonstrated by glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels, and poor outcomes. The Depression, Anxiety, Stress Scale (DASS) is one of the instruments for screening these symptoms. This study purposed to assess the prevalence of depression, anxiety, and stress symptoms and correlation between DASS score and HbA1c levels in adolescents with T1DM. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted from June to December 2023 involving pediatric patients aged 10–18 years with T1DM. This research employed the DASS-21 questionnaire to measure depression, anxiety, and stress symptoms, with data analyzed using Statistical Package for the Social Sciences version 22 software. **Results.** The study involved 56 adolescents with T1DM aged 10–18. The majority were females, with a median age of 13.5 years. Normal nutritional status was the most common, and duration of illness was predominantly less than five years. The mean HbA1c level was 10.2 %. The prevalence of depression, anxiety, and stress symptoms was 17.8, 41.1, and 28.6 %, respectively. No significant correlation was found between any DASS subscales (depression, anxiety, and stress) and HbA1c levels. **Conclusions.** Anxiety was the most common symptom, even though no correlation was found between DASS and HbA1c levels among adolescents with T1DM. Early and regular screening of mental issues in adolescents with T1DM is critical for improving diabetes management outcomes.

Keywords: anxiety; depression; type 1 diabetes mellitus; HbA1c; stress

Introduction

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic autoimmune disorder targeting insulin-secreting pancreatic cells, frequently identified in pediatric and teenage populations. This condition affects psychological health worldwide, including depression, anxiety, and stress [1–3]. The International Diabetes Federation reported that in 2019, global T1DM prevalence among children under 15 years was approximately 1.1 million cases. This ratio rises particularly in Europe and North America, with 20 cases per 100,000 children reported annually [4]. The annual prevalence of T1DM in Indonesia increased from 0.003 to 0.02 per 100,000 population from 2000 to 2010 [5]. According to data from the endocrine outpatient clinic at the Dr. Soetomo General Academic Hospital, 543 pediatric T1DM patients were registered during 2017–2022 [6]. The mortality rate among children with T1DM is 3–5 times higher than in those without T1DM [7]. This statistic underscores the need for improved management strategies and early inter-

vention programs for children with T1DM. Additionally, raising awareness among healthcare providers and families can improve monitoring and support for vulnerable patients.

Psychological disorders like depression, anxiety, and stress, along with their correlation with glycemic control shown by elevated hemoglobin A1c (HbA1c) levels in children with T1DM, impact quality of life and well-being, with inadequate glycemic control affecting outcomes and long-term complications of T1DM [8, 9]. Therefore, implementing comprehensive care strategies that address both physical diabetes management and mental health needs is crucial to enhance overall health and development of young T1DM patients.

The Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS) is a self-report questionnaire measuring emotional states of depression, anxiety, and stress over the past week [10]. Two versions, DASS-42 and DASS-21, have been shown valid and reliable in assessing emotional distress across populations [11–13]. Although DASS has been extensively used, data regarding its use in adolescents with T1DM remains limited.

The purpose. To assess the prevalence of depression, anxiety, and stress symptoms and correlation between DASS scores and HbA1c levels in children with T1DM. We hope to contribute to understanding psychological effects on glycemic control in this age group and facilitate early interventions to improve outcomes.

Materials and methods

Study design

This was a cross-sectional study. Data were collected from T1DM patients registered in the Endocrinology Division, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Airlangga University at the Dr. Soetomo General Academic Hospital, who joined gathering activities from July to December 2023 and met inclusion and exclusion criteria.

Participants

This study included 56 children aged 10–18 years. Participants were diagnosed with type 1 diabetes based on clinical and laboratory examinations. Patients with incomplete data and those with diabetic ketoacidosis, hyperglycemia, or hypoglycemia were excluded.

Ethical issues

This study received ethical approval from the Health Research Ethics Committee (KEPK), Faculty of Medicine, Airlangga University (number 188/EC/KEPK/FKUA/2023).

Measurements and data collection

This study used the validated DASS-21 questionnaire to evaluate psychological aspects across depression, anxiety, and stress subscales. Each subscale contains seven statements assessed using a Likert scale. Letters in parentheses after statements indicate the subscale type. For instance, “I feel that I get angry over trivial things (S)” belongs to stress, “The experience of having a dry mouth (A)” to anxiety, and “The inability to feel positive emotions (D)” to depression. Subscale points were multiplied by two to yield final scores, which were analyzed to determine symptom severity levels. Depression, anxiety, and stress levels, defined as normal for values below 9, 7, and 15, respectively, ranged from mild, moderate, severe, and extremely severe for values above.

Glycemic control was evaluated by HbA1c levels in the past three months. Good control was indicated by HbA1C values < 8 %, while inadequate control was indicated by levels ≥ 8 %.

Statistical analysis

Data analysis was performed on age, sex, nutritional status, and duration of T1DM. Descriptive data are presented as frequencies, percentages, means, medians, and ranges. Using the DASS-21 questionnaire, all responses were checked for completeness and analyzed for relationships with HbA1c levels. Bivariate analysis examined relationships between independent and dependent variables. Correlation between categorical variables was assessed using chi-square test. Fisher’s exact test was used if cell numbers were fewer than five in a 2 × 2 table. The significance level (α) was set at 5 %. For numerical data, Pearson correlation test was used for normal distribution, while Spearman correlation test for non-normal distribution. This study used SPSS version 22 for statistical analysis.

Results

Demographic and clinical characteristics of research subjects

Fifty-six adolescents with T1DM aged 10–18 years were eligible for our study. A descriptive analysis examined the frequency and distribution of characteristics and DASS-21 interpretation. The prevalence rates of depression, anxiety, and stress symptoms were 17.8, 41.1, and 28.6 %, respectively, with degrees from mild to extremely severe (Table 1).

Table 1. Characteristics of adolescents with T1DM

Characteristic	n (%)
Gender	
Male	21 (37.5)
Female	35 (62.5)
Age (years)	
10–14	38 (67.9)
15–18	18 (32.1)
Median (min-max)	13.5 (10–18)
Nutritional status	
Severe malnutrition	0 (0)
Moderate malnutrition	5 (8.9)
Normal	40 (71.4)
Overweight	8 (14.3)
Obesity	3 (5.4)
Duration of illness (years)	
≤ 5	34 (60.7)
> 5–10	19 (33.9)
> 10–15	3 (5.4)
> 15	0 (0)
HbA1c	
< 8 %	10 (17.9)
≥ 8 %	46 (82.1)
Mean 10.2 %, male 9.4 %, female 10.6 %	
DASS-21	
Depression	
Normal	46 (82.1)
Mild	4 (7.1)
Moderate	6 (10.7)
Anxiety	
Normal	33 (58.9)
Mild	4 (7.1)
Moderate	15 (26.8)
Severe	3 (5.4)
Extremely severe	1 (1.8)
Stress	
Normal	40 (71.4)
Mild	8 (14.3)
Moderate	7 (12.5)
Severe	1 (1.8)

The analysis explores associations between demographic and clinical characteristics with DASS subscales (depression, anxiety, and stress symptoms). No associations reached statistical significance ($p\text{-value} > 0.05$) across psychological domains. For depression symptoms, there was a trend to-

ward higher odds among females and older adolescents (15–18 years), though not statistically significant. Anxiety symptoms appeared evenly distributed across gender, age groups, nutritional status, and illness duration, with odds ratio (OR) near 1, suggesting weak or no associations. Stress symptoms

Table 2. Frequency of demographic characteristics depending on depression, anxiety, and stress symptoms

Variables	Yes, n (%)	No, n (%)	P	OR	95% CI
Depression symptoms					
Gender					
Male	2 (9.5)	19 (90.5)	0.290	2.815	0.537–14.758
Female	8 (22.9)	27 (77.1)			
Age (years)					
10–14	5 (13.2)	33 (86.8)	0.263	2.538	0.629–10.252
15–18	5 (27.8)	13 (72.2)			
Nutritional status					
Malnutrition	3 (18.8)	13 (81.3)	1.000	0.919	0.206–4.107
Normal	7 (17.5)	33 (82.5)			
Duration of illness (years)					
≤ 5	7 (20.6)	27 (79.4)	0.724	0.609	1.390–2.660
> 5	3 (13.6)	19 (86.4)			
Anxiety symptoms					
Gender					
Male	9 (42.9)	12 (57.1)	0.833	0.889	0.297–2.663
Female	14 (40)	21 (60)			
Age (years)					
10–14	16 (42.1)	22 (57.9)	0.819	0.875	0.278–2.752
15–18	7 (38.9)	11 (61.1)			
Nutritional status					
Malnutrition	8 (50)	8 (50)	0.392	0.600	0.186–1.934
Normal	15 (37.5)	25 (62.5)			
Duration of illness (years)					
≤ 5	14 (41.2)	20 (58.8)	0.984	0.989	0.332–2.943
> 5	9 (40.9)	13 (59.1)			
Stress symptoms					
Gender					
Male	4 (19)	17 (81)	0.213	2.217	0.608–8.085
Female	12 (34.3)	23 (65.7)			
Age (years)					
10–14	13 (34.2)	25 (65.8)	0.161	0.385	0.094–1.574
15–18	3 (16.7)	15 (83.3)			
Nutritional status					
Malnutrition	4 (25)	12 (75)	1.000	1.286	0.344–4.805
Normal	12 (30)	28 (70)			
Duration of illness (years)					
≤ 5	10 (29.4)	24 (70.6)	0.862	0.900	0.273–2.969
> 5	6 (27.3)	16 (72.7)			

were more frequent in females and younger adolescents, though without statistical significance. Odds ratio for gender suggested higher stress likelihood in females, but with wide confidence intervals (95% CI: 0.608–8.085) (Table 2).

The correlation between DASS-21 and HbA1C levels

We analyzed DASS-21 subscales and HbA1c using categorical and numerical data. For categorical data, we employ a chi-square test to compare DASS and HbA1c (Table 3).

Individuals with depression ($p = 1.000$), anxiety ($p = 1.000$), and stress ($p = 1.000$) show a pattern where a greater number of patients have HbA1c levels $\geq 8\%$, suggesting a link between these subscales and higher HbA1c levels, although this finding is not statistically significant.

We conducted analysis using Pearson and Spearman correlation tests based on a numerical scale. Before testing, we determined normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Depression ($p = 0.000$) and anxiety ($p = 0.004$) were analyzed using Spearman correlation due to abnormal distribution ($p < 0.05$). Meanwhile, stress ($p = 0.089$) and HbA1c ($p = 0.200$) were analyzed using Pearson correlation due to normal distribution ($p > 0.05$) (Table 4).

The correlation coefficient and p-values are included for each psychological factor. The coefficient shows very weak (depression and anxiety) and moderate (stress) positive correlation between DASS-21 and HbA1c levels. The p-values exceed 0.05, indicating no statistical significance. Therefore, we cannot conclude that DASS-21 impacts HbA1c levels.

Discussion

This study examines mental health symptoms in children with T1DM using the DASS-21 questionnaire. Findings show depression at 17.8 %, anxiety at 41.1 %, and stress at 28.6 %, with varying severity levels. Notably, 1.8 % of children showed very severe anxiety symptoms. Previous research indicate depressive symptoms range from 8.5 to 27.3 % [14, 15]. Additionally, studies report depression, anxiety, and stress rates among diabetics in Turkey at 18.4, 12.1, and 21.6 %, respectively [16]. The Indonesian DASS-21 instrument demonstrated robust construct validity through confirmatory factor analysis, with construct reliability values of 0.88 for depression, 0.86 for anxiety, and 0.77 for stress [17].

The present study determined that there was no correlation between DASS-21 scores and HbA1c levels, which contrasts with a previous study conducted in Turkey that

established a link between glycemic control and depression, anxiety, and stress. Depression frequently serves as an independent risk factor for diabetes; however, it remains undetected in 35–70 % of patients, resulting in delayed treatment [16]. Similar studies have also identified a positive correlation between depression and stress scores, as measured by the DASS questionnaire, with HbA1c and random blood sugar levels [18, 19]. DASS frequently correlates with inadequate glycemic management and control, while depression is connected to negative attitudes regarding diabetes management and self-care [20, 21].

Our findings indicate that the absence of a correlation between DASS-21 and HbA1c may derive from the differences between the two parameters, with DASS-21 serving as a measure of psychological distress and HbA1c representing a physiological parameter. The complex interaction between stress and glycemic control, determined by various factors, contributes to significant concerns. The lifestyle choices of individuals, insulin dosage, adherence to treatment, and consistent blood sugar monitoring can each have an independent impact on HbA1c levels, emphasizing the need for further study.

Another condition that could influence is the age group. Younger individuals may exhibit distinct coping mechanisms and emotional resilience in response to psychological stress and glycemic regulation. Understanding these differences is crucial for developing tailored interventions that effectively address the needs of various age groups. Moreover, exploring the role of social support systems and their effects on stress management could provide valuable insights into improving overall health outcomes for individuals managing diabetes.

The present study does not assess the psychological state of parents or caregivers. Previous research demonstrated that the psychological state of caregivers may affect clinical outcomes in adolescents with T1DM [22]. The involvement of parents in the management of T1DM in children may im-

Table 4. Correlation between DASS-21 score and HbA1c levels

DASS-21 score	HbA1c levels	
	Correlation coefficient	P
Depression	0.064	0.639 ^a
Anxiety	0.042	0.757 ^a
Stress	0.227	0.092 ^b

Notes: ^a – Spearman correlation test; ^b – Pearson correlation test.

Table 3. Correlation between DASS-21 subscale categories and HbA1c levels

Variable	Category	HbA1c level, n (%)		P	OR	95% CI
		< 8	≥ 8			
Depression	Normal	8 (17.4)	38 (82.6)	1.000	1.188	0.211–6.678
	Mild to moderate	2 (20)	8 (80)			
Anxiety	Normal	6 (18.2)	27 (81.8)	1.000	0.947	0.235–3.821
	Mild, moderate, severe, and extremely severe	4 (17.4)	19 (82.6)			
Stress	Normal	7 (17.5)	33 (82.5)	1.000	1.088	0.243–4.861
	Mild, moderate, severe	3 (18.8)	13 (81.2)			

prove psychological distress, which in turn supports optimal management of T1DM and contributes to achieving HbA1c targets [23].

Psychological stress can occur in patients with good glycemic control, while patients with poor glycemic control may not experience psychological stress as measured by DASS-21. This suggests that the relationship between glycemic control and psychological stress is complex and may be influenced by various factors, including the expectations and coping mechanisms of both the patient and their caregivers. Further research is needed to explore how these dynamics interact and to develop targeted interventions that can enhance both mental health and diabetes management outcomes.

The discrepancy between DASS and HbA1c levels may be due to inadequate sample size or other factors such as social support, access to healthcare services, education, and comorbid medical conditions [24]. These elements underscore the complexity of managing diabetes and mental health simultaneously. By addressing these variables, future studies can provide deeper insights into effective treatment strategies that promote holistic well-being for individuals living with diabetes.

To optimize diabetes management, it is crucial to understand each patient's personal life and the chronicity of the disease, its progressive nature, and lifestyle changes. This understanding can trigger mental health issues later, making psychological factor screening with DASS and adequate management involving multiple sectors necessary. These sectors may include healthcare providers, mental health professionals, and community support systems, all working collaboratively to create a comprehensive care plan. Ultimately, fostering an integrated approach will not only enhance diabetes control but also improve the overall quality of life for those affected.

The present study indicates a higher prevalence of female adolescents among total cases of T1DM, representing 62.5 %. This aligns with a previous study that identified a 59.3% prevalence of T1DM among female children. Conversely, a higher incidence of T1DM among male children has been documented in Northern Europe [25, 26]. This difference stems from genetic, hormonal, and immunological factors, as diabetes is an autoimmune disorder affected by genetic markers, including human leukocyte antigen type [26]. A majority (67.9 %) of children with T1DM were aged 10–14 years, consistent with prior research [25]. Puberty-related hormonal changes in this age range increase T1DM risk through enhanced autoimmunity [27].

Our study showed that most patients had normal nutritional status (71.4 %), followed by overweight (14.3 %), moderate malnutrition (8.9 %), and obesity (5.4 %). This differs from previous research where malnutrition was prevalent in 67.7 % of subjects, while 18.8 % had normal status, 8.3 % were obese and 5.2 % overweight [6]. Such difference may be due to using Waterlow criteria versus the body mass index formula. Adolescents with T1DM face risks of both undernutrition and overnutrition. In T1DM, reduced insulin secretion is due to autoimmunity rather than insulin sensitivity, indicating nutritional status does not directly affect this condition. Inadequate calories often cause malnutrition, linked to low HbA1c and stunted growth. Excessive

nutrition with insulin treatment may lead to overweight and obesity, increasing complication risks [27].

This study indicates most individuals with diabetes have lived with the condition for five years or less, aligning with previous findings of 4.25 years for males and 3.69 years for females [28]. The duration of diabetes affects complications and treatment. In the initial phase (0–5 years), DKA complications remain significant. During intermediate stages (5–20 years), therapy management improves, though insulin resistance requires dose adjustment. After 20 years, long-term complications like retinopathy, nephropathy, neuropathy, and cardiovascular disease require preventive management. In this study, HbA1c level was $\geq 8\%$ at 82.1 % versus $< 8\%$ at 17.9 %. A previous study showed 76.1 % of children had inadequate glycemic control, with HbA1c levels of 9.23 % for boys and 9.25 % for girls [28]. The Indonesian Pediatric Society survey found most children with T1DM have HbA1c levels $> 8.5\%$ [29]. Insufficient glucose monitoring may contribute to high HbA1c levels. Multiple daily blood glucose measurements are crucial to prevent hypoglycemia and hyperglycemia and adjust insulin doses [27].

Limitations. The use of a cross-sectional design in this study is less effective than cohort designs in evaluating the strength of relationships between variables. Using recall methods can introduce biases such as overreporting or underreporting. Additionally, the study does not account for psychological factors of parents or caregivers, nor does it evaluate therapy adherence. The DASS-21 tool is designed to screen for symptoms of depression, anxiety, and stress, and its results should not be considered diagnostic. Scores that exceed the normal range require further evaluation by a psychiatrist to confirm diagnoses according to the DSM-5 criteria.

Conclusions

The DASS-21 score indicates that adolescents with T1DM have anxiety as the most common symptom compared to depression and stress to various degrees. No statistically significant correlation can be demonstrated between the intensity of depression, anxiety, and stress, as assessed by the DASS-21, and the levels of HbA1c in children diagnosed with T1DM. Early and regular screening of mental issues in adolescents with T1DM is critical for improving diabetes management outcomes. Furthermore, implementing targeted interventions and support systems can help mitigate these mental health challenges, ultimately leading to better adherence to diabetes care regimens. By fostering a holistic approach that includes both physical and emotional well-being, healthcare providers can enhance the overall quality of life for these young patients. Future research is required to explore the impact of factors such as education, medication adherence, family support, psychological conditions, and comorbid medical conditions on HbA1c. Such investigations would provide a more comprehensive understanding of how these variables interact and affect glycemic control.

Acknowledgments. We sincerely thank the Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, and our teachers for their guidance in doing this research. We also want to express gratitude to the staff members of the Dr. Soetomo General Academic Hospital for providing us with an opportunity to carry out this research.

References

- Zheng C, Yin J, Wu L, Hu Z, Zhang Y, Cao L, Qu Y. Association between depression and diabetes among American adults using NHANES data from 2005 to 2020. *Sci Rep.* 2024;14(1):27735. doi: 10.1038/s41598-024-78345-y.
- Franquez RT, de Souza IM, Bergamaschi CC. Interventions for depression and anxiety among people with diabetes mellitus: review of systematic reviews. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281376. doi: 10.1371/journal.pone.0281376.
- Tripathi P, Sharma B, Kadam N, Tiwari D, Kathrikolly T, Vyawahare A, et al. Improvement in symptoms of anxiety and depression in individuals with type 2 diabetes: retrospective analysis of an intensive lifestyle modification program. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):714. doi: 10.1186/s12888-024-06130-2.
- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF Diabetes Atlas. 10th ed.* Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
- Pulungan A. Increasing incidence of DM type 1 in Indonesia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(Suppl 1):O12. doi: 10.1186/1687-9856-2013-S1-O12.
- Respati GDP, Faizi M, Pranoto A, Andarsini MR. Clinical profile of type-1 diabetes pediatric patients in Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya: correlation of growth status and metabolic control. *Maj Biomorfologi.* 2023;33(1):7-13. doi: 10.20473/mbiom.v33i1.2023.7-13.
- Dahlquist G, Källén B. Mortality in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2384-2387. doi: 10.2337/diacare.28.10.2384.
- Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, Lux B, Mattivi JT, Siarikas A. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;70:70-84. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.04.019.
- Déniz-García A, Díaz-Artiles A, Saavedra P, Alvarado-Martel D, Wägner AM, Boronat M. Impact of anxiety, depression and disease-related distress on long-term glycaemic variability among subjects with type 1 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):122. doi: 10.1186/s12902-022-01013-7.
- Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, Tennant A. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry.* 2012;12:6. doi: 10.1186/1471-244X-12-6.
- Moya E, Larson LM, Stewart RC, Fisher J, Mwangi MN, Phiri KS. Reliability and validity of Depression Anxiety Stress Scale (DASS)-21 in screening for common mental disorders among postpartum women in Malawi. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):352. doi: 10.1186/s12888-022-03994-0.
- Cao CH, Liao XL, Jiang XY, Li XD, Chen IH, Lin CY. Psychometric evaluation of the Depression, Anxiety, and Stress Scale-21 (DASS-21) among Chinese primary and middle school teachers. *BMC Psychol.* 2023;11(1):209. doi: 10.1186/s40359-023-01242-y.
- Chen IH, Chen CY, Liao XL, Chen XM, Zheng X, Tsai YC, et al. Psychometric properties of the Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21) among different Chinese populations: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Acta Psychol (Amst).* 2023;240:104042. doi: 10.1016/j.actpsy.2023.104042.
- Andreoulakis E, Hyphantis T, Kandylis D, Iacovides A. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Hippokratia.* 2012;16(3):205-214.
- Kaur G, Tee GH, Ariaratnam S, Krishnapillai AS, China K. Depression, anxiety and stress symptoms among diabetics in Malaysia: a cross-sectional study in an urban primary care setting. *BMC Fam Pract.* 2013;14:69. doi: 10.1186/1471-2296-14-69.
- Bener A, Ozturk M, Yildirim E. Association between depression, anxiety and stress symptoms and glycemic control in diabetes mellitus patients. *Int J Clin Endocrinol.* 2017;1(1):1-7.
- Hakim MA, Aristawati V. Measuring depression, anxiety, and stress in early adults in Indonesia: Construct validity and reliability test of DASS-21. *J Psikol Ulayat.* 2023;10(2):232-250. doi: 10.24854/jpu553.
- Fisekovic Kremic MB. Factors associated with depression, anxiety and stress among patients with diabetes mellitus in primary health care: many questions, few answers. *Malays Fam Physician.* 2020;15(3):54-61.
- Ludiana L, Hasanah U, Sari SA, Fitri NL, Nurhayati S. Hubungan faktor psikologis (stres dan depresi) dengan kadar gula darah penderita diabetes mellitus tipe 2. *J Wacana Kesehatan.* 2022;7(2):61. doi: 10.52822/jwk.v7i2.413.
- Egede LE, Osborn CY. Role of motivation in the relationship between depression, self-care, and glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2010;36(2):276-283. doi: 10.1177/0145721710361389.
- Kendzor DE, Chen M, Reininger BM, Businelle MS, Stewart DW, Fisher-Hoch SP, et al. The association of depression and anxiety with glycemic control among Mexican Americans with diabetes living near the US-Mexico border. *BMC Public Health.* 2014;14:176. doi: 10.1186/1471-2458-14-176.
- Silina E, Taube M, Zolovs M. Exploring the mediating role of parental anxiety in the link between children's mental health and glycemic control in type 1 diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(19):6849. doi: 10.3390/ijerph20196849.
- Patton SR, Kahhan N, Pierce JS, Benson M, Fox LA, Clements MA. Parental diabetes distress is a stronger predictor of child HbA1c than diabetes device use in school-age children with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023;11(5):e003607. doi: 10.1136/bmj-drc-2023-003607.
- McInerney AM, Lindekilde N, Nouwen A, Schmitz N, Deschênes SS. Diabetes distress, depressive symptoms, and anxiety symptoms in people with type 2 diabetes: a network analysis approach to understanding comorbidity. *Diabetes Care.* 2022;45(8):1715-1723. doi: 10.2337/dc21-2297.
- Pulungan AB, Annisa D, Imada S. Type 1 diabetes mellitus in children: Indonesian situation and management. *Sari Pediatri.* 2019;20(6):392-400. doi: 10.14238/sp20.6.2019.392-400.
- Tatti P, Pavandeep S. Gender difference in type 1 diabetes: an underevaluated dimension of the disease. *Diabetology.* 2022;3(2):364-368. doi: 10.3390/diabetology3020027.
- Indriyani R, Tjahjono HA. Relationship between glycemic, vitamin D and nutrition status control in children with type 1 diabetes. *J Kedokteran Brawijaya.* 2018;30:114-120. doi: 10.21776/ub.jkb.2018.030.02.7.
- Rochmah N, Perwitasari RK, Hisbiyah Y, et al. Factors affecting insulin-like growth factor-1 in type 1 diabetes mellitus in children. *J Med Pharm Chem Res.* 2024;7(1):120-128. doi: 10.48309/jmpcr.2025.451173.1185.
- Pulungan AB, Fadiana G, Annisa D. Type 1 diabetes mellitus in children: experience in Indonesia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021;30(1):11-18. doi: 10.1297/cpe.30.11.

Received 29.03.2025

Revised 08.05.2025

Accepted 24.05.2025

Information about authors

Alif Mutaahhar, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Department of Child Health, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: alif.mutaahhar-2020@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0009-0004-4831-3898>

Nur Rochmah, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Department of Child Health, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: nur-r@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-9626-9615>

Muhammad Faizi, MD, Paediatric Endocrinology Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Department of Child Health, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: muhammad.faizi@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-7009-4896>

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.

Alif Mutaahhar, Nur Rochmah, Muhammad Faizi

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Депресія, тривога, стрес та рівень глікозильованого гемоглобіну в підлітків із цукровим діабетом 1-го типу

Резюме. Актуальність. Лікування цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) потребує тривалої інсулінотерапії. Це може призвести до проблем із психічним здоров'ям, як-от депресія, тривога й стрес, погіршуючи глікемічний контроль, про що свідчать рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), та загальною до поганих наслідків. Шкала депресії, тривоги й стресу (DASS) є одним із інструментів для скринінгу таких симптомів. **Мета:** оцінити поширеність ознак депресії, тривоги й стресу і кореляцію між балами за шкалою DASS та рівнем HbA1c у підлітків із ЦД1. **Матеріали та методи.** Поперечне дослідження проведено з червня по грудень 2023 року за участю пацієнтів віком 10–18 років із ЦД1. Для оцінки симптомів депресії, тривожності та стресу використовували шкалу DASS-21. Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Statistical Package for the Social Sciences версії 22. **Результати.** У цьому дослідженні взяли участь 56 підлітків із

ЦД1 віком 10–18 років. Більшість становили дівчата, середній вік пацієнтів дорівнював 13,5 року. Найчастіше спостерігався нормальний харчовий статус, а тривалість захворювання переважно була менше п'яти років. Середній рівень HbA1c дорівнював 10,2 %. Поширеність симптомів депресії, тривоги й стресу становила відповідно 17,8; 41,1 та 28,6 %. Не помічено вірогідної кореляції між будь-якою підшкалою DASS (депресія, тривога та стрес) та рівнями HbA1c. **Висновки.** Тривога була найпоширенішим симптомом, хоча зв'язку між оцінкою за шкалою DASS та вмістом HbA1c у підлітків із цукровим діабетом 1-го типу не виявлено. Ранній та регулярний моніторинг щодо психічних проблем у підлітків із цукровим діабетом 1-го типу має вирішальне значення для поліпшення результатів лікування діабету.

Ключові слова: тривога; депресія; цукровий діабет 1-го типу; HbA1c; стрес

Siti Annisa Dewi Rani^{1, 2}, Retno Asih Setyoningrum^{1, 2},
Arda Pratama Putra Chafid^{1, 2}, Rika Hapsari^{1, 3}

¹Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

³Universitas Airlangga Hospital, Surabaya, Indonesia

Adolescent pneumococcal pneumonia with pleural effusion in developing country: a case report

Abstract. *Pneumococcal pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* remains a major cause of respiratory infections and invasive diseases such as bacteremia in adolescents, particularly in developing countries. Despite vaccine advancements, the burden of invasive pneumococcal disease remains significant due to high morbidity and mortality rates. We report a case of a 17-year-old male presenting with progressive shortness of breath, fever, and productive cough. Chest radiography revealed bilateral pulmonary infiltrates with right-sided pleural effusion. Blood cultures isolated *Streptococcus pneumoniae* serotype 15A, which is not covered by vaccination nowadays, confirming the diagnosis of pneumococcal pneumonia complicated by pleural effusion. The patient was treated with a 14-day course of levofloxacin, resulting in marked clinical improvement. This case highlights the importance of considering *Streptococcus pneumoniae* as a leading cause of severe pneumonia and pleural effusion in adolescents. Early diagnosis and targeted antibiotic therapy are crucial to prevent complications and improve patient outcomes, particularly in resource-limited settings. Raising awareness about pneumococcal infections remains essential to reduce associated morbidity and mortality.*

Keywords: *pneumococcal pneumonia; adolescent; pleural effusion; *Streptococcus pneumoniae*; levofloxacin; invasive pneumococcal disease*

Introduction

Pneumococcal pneumonia is a respiratory infection caused by *Streptococcus pneumoniae* [1]. Pneumonia is defined as inflammation of the lung parenchyma [2]. It is an invasion of the lower respiratory tract below the larynx by pathogens either by inhalation, aspiration, respiratory epithelium invasion, or hematogenous spread [3]. The cause of pneumonia in children is variative based on age. For children older than 5 years, it can be *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, influenza viruses, adenovirus, other respiratory viruses, *Legionella pneumophila* [2]. *Streptococcus pneumoniae* remains a significant causative pathogen in adolescents [4] and an important etiological agent of invasive infections such as pneumonia with bacteremia [5]. Around 25 % of pneumococcal pneumonia has been as-

sociated with bacteremia [6]. Furthermore, the burden of invasive pneumococcal disease is significant with high mortality and morbidity [5]. Hereby, a case report of adolescent pneumococcal pneumonia is presented to raise awareness of pneumococcal infection.

Case presentation

A 17-year-old patient came to our hospital emergency department with the chief complaint of shortness of breath for 2 days before admission. Shortness of breath did not subside even though he had rested. It also did not depend on activity or position, no swelling, and was not accompanied by chest pain or a bluish appearance. The shortness of breath did not depend on a particular time, was not episodic, and was not triggered by dust, temperature, exercise, or food. The patient also had a fever for one week prior to

admission. It was quite high, reached 39 °C and did not get better despite antipyretic medication consumption. A recurrent cough was detected in the last 1.5 months. During the first week of cough, it did not interfere with patient's activities and was accompanied by low-grade fever. His complaints usually got better with medication including antibiotics given by local doctors. However, he still had a recurrent cough with no fever for weeks ahead. Moreover, in the last week before admission, cough got worse with turbid phlegm.

The patient also had pale skin, including the face, palms, and sole of feet; pallor was noticed around 3 months before admission. Moreover, he was feeling weak, lost his appetite and was nauseous but had no history of vomiting. Urination and defecation were normal. The patient was twice admitted to hospital due to pneumonia when he was 7 months and 13 years old. He had a history of lung tuberculosis at the age of 10 and 16 years and completed anti-tuberculosis therapy. He was diagnosed with anemia in the past 2 months before admission and is currently on iron therapy but not routinely consumed.

Physical examination findings revealed the patient was alert, moderately ill, pale, with increased work of breathing. Tachycardia was detected with a heart rate of 123 beats per minute, regular adequate pulses. He was also tachypneic with a respiratory rate of 36 times per minute. His peripheral blood oxygen saturation was 89 % on room air. Auscultation revealed vesicular breath sounds, decreased vesicular sound on the right lower lung, no wheezing, crackles on both lungs, more crackles on the right lungs. Initial laboratory examination: hemoglobin 8.7 g/dL, hematocrit 27.9 %, MCV 74.6 fL, MCH 23.3 pg, MCHC 31.2 g/dL, RDW 17.8 %, RBC $3.74 \cdot 10^6/\mu\text{L}$, WBC $10,790/\mu\text{L}$, platelet $168,000/\mu\text{L}$, neutrophil 72.9 %, serum iron 21.1 $\mu\text{g/dL}$, total iron binding capacity 336 $\mu\text{g/dL}$, transferrin saturation 6.3 %, ferritin 20.8 (< 30). Peripheral blood smear revealed hypochromic microcytic anemia, anisopoikilocytosis, leukocytosis with immature segments of granulocytes and atypical lymphocytes. The anteroposterior chest radiography showed a visible left-right paracardial infiltrates, with

worse infiltrates on the right side along with homogenous opacity on the lower right lung zone and right pleural effusion (Fig. 1). The aerobic blood culture revealed growth of *Streptococcus pneumoniae* with serotype 15A. It was sensitive to azithromycin, cefoxitin, chloramphenicol, erythromycin, levofloxacin, linezolid, moxifloxacin, oxacillin, teicoplanin, tigecycline, cotrimoxazole, vancomycin, penicillin, clindamycin, ceftriaxone, cefotaxime, benzylpenicillin and resistant to ciprofloxacin, gentamicin, tetracycline. The Gene Xpert *Mycobacterium tuberculosis* assay results were negative. This patient was treated with levofloxacin for 14 days and had good clinical improvement.

Discussion

A 17-year-old boy presented with shortness of breath, tachypnea, cough, and fever suggesting the likelihood of pneumonia. However, finding the etiology of pneumonia is important. In this case, the blood culture revealed *Streptococcus pneumoniae* serotype 15A. *Streptococcus pneumoniae* colonizes 20–40 % of healthy children's nose and throat and it is a leading cause of bacterial pneumonia, meningitis, and sepsis in children at present [6]. Pneumonia occurs when the organism is inhaled. If alveoli macrophages fail to kill the organism, this leads to bacteremia and further spread to meninges, joints, bones, and peritoneal cavity, causing meningitis, brain abscess, septic arthritis, and osteomyelitis [7].

Study revealed the prevalence of positive blood cultures in pneumonia in children was 5.14 %, with *Streptococcus pneumoniae* as the most isolated pathogen [8]. Another study demonstrated that 25 % of pneumococcal pneumonia has been associated with bacteremia [6]. However, confirmation of pneumococcal infection can be made by isolation of the organism from blood culture, meanwhile a chest X-ray can help diagnose pneumonia but not the causative agents [6]. Moreover, pleural effusion was noted in this patient. It was found that pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* is commonly associated with pleural effusion or empyema [9]. In this case, the blood culture revealed *Streptococcus pneumoniae* serotype 15A, which is not covered by vaccination nowadays.

This patient was treated with levofloxacin for 14 days and showed marked clinical improvement. The fluoroquinolone antibiotic levofloxacin is frequently used to treat community-acquired pneumonia because of its broad-spectrum antibacterial action against *Streptococcus pneumoniae* and other pathogens. Since levofloxacin has demonstrated efficacy against both penicillin-susceptible and penicillin-resistant strains of this bacterium, it is a pertinent therapy choice for adolescents [10]. Levofloxacin achieves high pulmonary concentrations, allowing for effective tissue penetration and higher effective drug concentrations at the site of infection [11]. Research indicates that it exhibits excellent *in vitro* activity against penicillin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* with resistance rates reported to be relatively low in certain populations, enhancing its therapeutic value [12, 13]. Studies demonstrate that levofloxacin displays a sensitivity rate of about 93 to 98.8 % against *Streptococcus pneumoniae* strains, ensuring a high likelihood of clinical success [12, 13].

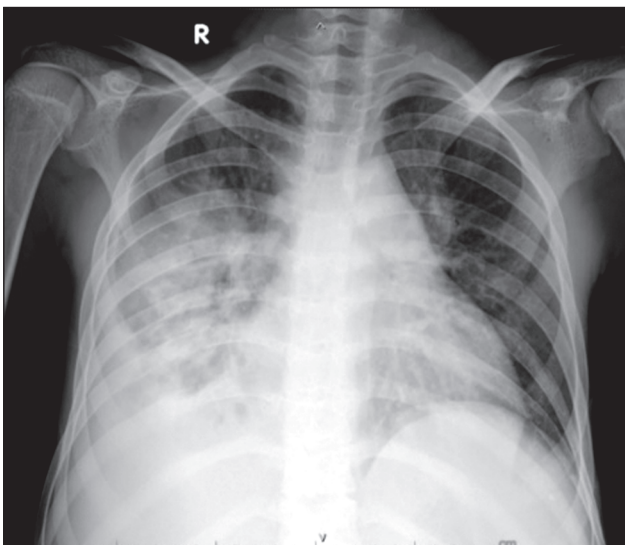


Figure 1. Anteroposterior chest radiography

Conclusions

This case reported adolescent pneumococcal pneumonia complicated with pleural effusion in developing country, which showed good clinical improvement treated with antibiotic only. Raising awareness of *Streptococcus pneumoniae* infection is needed to prevent morbidity and mortality.

References

1. Morales-Suárez-Varela M, Toledo D, Fernández-Sierra MA, et al. A profile of adult severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia patients according to pneumococcal vaccination status. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:1630.
2. Kelly MS, Sandora TJ. Community-acquired pneumonia. In: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, et al. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier; 2020.
3. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43:123-144.
4. Ghia CJ, Dhar R, Koul PA, et al. *Streptococcus pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in Indian adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2019;13:1179548419862790.
5. Cabral-Oliveira GG, Christine I, Motta M, et al. Invasive disease by *Streptococcus pneumoniae*: a case report and a discussion about the immunization rates in older adults in Brazil. *Braz J Health Biomed Sci*. 2023;22:126-129.
6. Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. Review on pneumococcal infection in children. *Cureus*. 2021;13:e14913.
7. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:355-367.
8. Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, et al. Blood culture in evaluation of pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Hosp Pediatr*. 2015;5:324-336.
9. Diaz-Conradi A, Hernández S, García-García JJ, et al. Complicated pneumococcal pneumonia with pleural effusion or empyema in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54:517-524.
10. Rokonzaman S, Ali MH, Parvin S, et al. Effectiveness of levofloxacin in community-acquired pneumonia in adult Bangladeshi population. *Med Today*. 2015;27:9-13.
11. Cao G, Zhu Y, Xie X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in bronchial mucosa and lung tissue of patients undergoing pulmonary operation. *Exp Ther Med*. 2020;20:607.
12. Zhao C, Li Z, Zhang F, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2017;17:804. doi: 10.1186/s12879-017-2880-0.
13. Yang Y, Sui W, Duan F, et al. Post-traumatic endophthalmitis caused by streptococcus species in preschool children: clinical features, antibiotic susceptibilities and outcomes. *Eye*. 2022;36(1):95-101.

Received 10.04.2025

Revised 15.05.2025

Accepted 23.05.2025 ■

Information about authors

Siti Annisa Dewi Rani, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya, Surabaya, Indonesia; e-mail: siti.annisa.dewi-2020@fk.unair.ac.id

Retno Asih Setyoningrum, MD, Pediatric Respiriology Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya, Surabaya, Indonesia; e-mail: retno-a-s@fk.unair.ac.id

Arda Pratama Putra Chafid, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya, Surabaya, Indonesia; e-mail: ardappc@gmail.com

Rika Hapsari, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Airlangga, Universitas Airlangga Hospital Surabaya, Surabaya, Indonesia; e-mail: rikahapsari pediatri2015@gmail.com

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.

Siti Annisa Dewi Rani^{1,2}, Retno Asih Setyoningrum^{1,2}, Arda Pratama Putra Chafid^{1,2}, Rika Hapsari^{1,3}

¹Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

³Universitas Airlangga Hospital, Surabaya, Indonesia

Підліткова пневмококова пневмонія з плевральним випотом у країні, що розвивається: клінічний випадок

Резюме. Пневмококова пневмонія, викликана *Streptococcus pneumoniae*, залишається основною причиною респіраторних інфекцій та інвазивних захворювань, як-от бактеріємія, у підлітків, особливо в країнах, що розвиваються. Незважаючи на прогрес у вакцинації, тягар інвазивної пневмококової інфекції залишається значним через високі захворюваність і смертність. У статті повідомляється про випадок у 17-річного юнака, який звернувся зі скаргами на прогресуючу задишку, лихоманку та продуктивний кашель. Рентгенографія грудної клітки виявила двосторонні легеневі інфільтрати з правостороннім плевральним випотом. У посівах крові виділено *Streptococcus pneumoniae* серотипу 15A, який зараз не охоплений вакцинацією; це підтвердило діагноз пневмококової пневмонії, ускладненої плевраль-

ним випотом. Пацієнт пройшов 14-денний курс лікування левофлоксацином, що привело до значного клінічного поліпшення. Цей випадок підкреслює важливість врахування *Streptococcus pneumoniae* як основної причини тяжкої пневмонії та плевального випоту в підлітків. Рання діагностика й цілеспрямована антибіотикотерапія мають вирішальне значення щодо запобігання ускладненням і поліпшення результатів лікування пацієнтів, особливо в умовах обмежених ресурсів. Підвищення обізнаності про пневмококові інфекції залишається ключовим у зниженні пов'язаних із ними захворюваності та смертності.

Ключові слова: пневмококова пневмонія; підліток; плевральний випіт; *Streptococcus pneumoniae*; левофлоксацин; інвазивна пневмококова інфекція



Менеджмент больового синдрому у дітей (огляд літератури)

Резюме. Літературний огляд присвячено менеджменту больового синдрому у дітей. Належна клінічна практика розглянута з урахуванням характеру болю (ноцицептивний, нейропатичний або ноципластичний типи), віку дитини, когнітивного розвитку та соціокультурного контексту. Особлива увага зверталась на причину та локалізацію болю, визначення ступеня його інтенсивності та психологічного впливу. Розглянуто особливості оцінки вираженості педіатричного болю за допомогою двох методів — самозвіту або використання поведінкових шкал спостережень у дітей, які не в змозі зробити самозвіт. Мета менеджменту визначена як використання таких методів лікування, які зменшують біль з мінімальними побічними ефектами, забезпечують контроль та запобігання болю. Належну увагу приділено своєчасному призначенню анагетиків з регулярною оцінкою болю протягом усього курсу лікування. Обговорено особливості лікування легкого болю ацетамінофеном і нестероїдними протизапальними препаратами та помірного або сильного болю із застосуванням опіоїдних препаратів. Надано оцінку немедикаментозних методів лікування болю з включенням фізичних, поведінкових та когнітивних заходів.

Ключові слова: діти; біль; шкали інтенсивності болю; лікування; огляд

Больовий синдром є однією з найбільш поширених скарг хворих, в тому числі в практиці лікаря-педіатра. Біль посідає окрему позицію в клінічній картині багатьох захворювань, і з'ясування причини його виникнення — практично завжди основний напрям діагностичного процесу. На сьогодні значного поширення набув термін «медичина болю», видаються спеціальні журнали, цілком призначені для висвітлення цієї проблеми. Лише у США створено понад 2 тисячі клінік та центрів з вивчення й лікування болю [1]. Біль завдає значної соматичної та психологічної шкоди як дитині, так і її родині. Негативний травматичний, когнітивний та психосоціальний досвід може спровокувати та підтримувати хронічний біль.

Фізіологічне значення болю пов'язане із захистом організму від руйнування, тобто із системою попередження про реальну чи потенційну небезпеку виникнення ушкодження. За визначенням Міжнародної асоціації вивчення болю, біль — це неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний з дійсним або потенційним пошкодженням тканин [2, 3]. Біль є

результатом активації вільних нервових закінчень внаслідок пошкодження тканин або захворювання. Механічні, термічні або хімічні медіатори, як-от брадикінін, субстанція Р, гістамін та простагландини, вивільняються з місця пошкодження, в результаті чого генеруються нервові імпульси, які поширюються аферентними шляхами до дорсального рогу (*dorsal horn*) спинного мозку (*spinal cord*). Там вони призводять до вивільнення нейромедіаторів та нейропептидів, які дозволяють нервовим імпульсам переходити у спинномозковий тракт, а потім прямувати до таламуса і середнього мозку. Ноцицептивні сигнали з таламуса передаються в інші ділянки мозку, включаючи кору головного мозку, лімбічну систему, лобові і тім'яну частки, і саме тут нервові імпульси сприймаються як біль. Відчуття болю є суб'єктивним, і на нього можуть впливати емоційні фактори. Стрес, тривога і побоювання, які невід'ємно пов'язані з травматичними ситуаціями, можуть посилювати сприйняття болю.

За *типом* біль класифікується як ноцицептивний, нейропатичний або ноципластичний. За дани-

ми різних авторів, визначення типу болю допомагає з'ясувати його причину, що може допомогти з вибором лікування [2–4].

Ноцицептивний біль виникає внаслідок подразнення больових рецепторів, або ноцицепторів. Залежно від розташування ноцицепторів виділяють соматичний та вісцеральний біль. У першому випадку рецептори розташовані в шкірі, м'яких тканинах, скелетних м'язах і кістках, а в другому — у внутрішніх органах, як-от нирки та шлунково-кишковий тракт. До цього виду належить біль, який виникає при запаленні, ішемії, травмі, а також післяопераційний [4–6].

Нейропатичний біль виникає внаслідок ураження нервів (наприклад, у результаті стиснення, перетину, інфільтрації, ішемії або метаболічного ушкодження). При цьому подразнення больових рецепторів не відбувається, а біль проявляється як відчуття печіння, прострелів, електричного струму або поколювання. Цей вид болю може спричиняти гіпералгезію, гіперпатію, алодинію. Такий біль може відчуватись дистальніше або проксимальніше від місця ушкодження, що зазвичай відповідає шляхам іннервації [2, 4, 5].

Ноципластичний біль виникає без ознак пошкодження тканин чи нервів. Такий біль може спостерігатися ізольовано, як це часто буває при таких станах, як фіброміалгія або головний біль напруги, або як частина змішаного больового стану в поєднанні з триваючим ноцицептивним або нейропатичним болем. Такий вид болю важливо розпізнавати, оскільки він буде реагувати на іншу терапію, ніж ноцицептивний біль [3, 7]. Окрім того, зараз розрізняють механізми формування болю (ноцицептивна система) та механізми контролю почуття болю (антиноцицептивна система). Функція антиноцицептивної системи — зменшення відчуття болю, ця система активізується при інтенсивному болі, тривозі та страху.

Оцінка педіатричного болю включає також визначення його джерела та місця розташування, що є особливо корисним для лікування за специфічними обставинами (процедурний біль, періопераційний біль, неврологічні порушення, онкологічна патологія, хронічні захворювання, хронічний головний біль, абдомінальний біль, опіковий біль тощо). Важливою є оцінка тяжкості психологічного впливу та відстеження відповіді на втручання [3, 4, 8].

Оцінка тяжкості болю у дітей може проводитися методом самозвітування або з використанням поведінкових шкал спостереження [4, 8]. Вираження та опис болю дітьми залежать від віку дитини, когнітивного розвитку та соціокультурного контексту. Самозвітування використовується у дітей, які здатні зрозуміти та повідомити про тяжкість свого болю (наприклад, візуальні аналогові шкали, шкала FACES). У дітей, які не в змозі зробити самозвіт, використовуються поведінкові шкали спостережень (наприклад, інструмент g-FLACC).

Складною є оцінка болю у невербальних дітей з неврологічними порушеннями, оскільки вони не здатні самостійно повідомляти про свій стан. У цій групі в оцінці болю корисні інструменти спостереження, за-

сновані на поведінкових реакціях осіб, які щоденно доглядають за дітьми (наприклад, батьків).

До процедури вимірювання рівня болю за само-оцінкою дитину краще ознайомити зі шкалою болю; пояснити, що вимірюється тяжкість болю, а не хвилювання чи страх; надати можливість попрактикуватися зі шкалою. Через неточність оцінки недоцільно розпитувати дитину про біль, який вона відчувала давно [4].

Розроблено десятки шкал для оцінки інтенсивності болю у дітей різних вікових груп, а також для пацієнтів різного профілю (опікові, онкологічні, післяопераційні тощо). Для практикуючого лікаря важливим є вироблення системного та водночас простого алгоритму оцінки інтенсивності болю, що дає можливість ефективно лікувати больовий синдром у дітей. Оскільки немає єдиного золотого стандарту оцінки болю у дітей, більшість авторів рекомендує поєднувати 2–3 інструменти оцінки болю. Мають значення використання саме валідних шкал і точна документація інтенсивності больового синдрому у цифрових еквівалентах, що створює умови для ефективної терапії болю. Важливо, щоб у лікарів був узгоджений погляд на оцінку больового синдрому та використовувалась обмежена кількість шкал [3, 9, 10].

Діти віком від 3 до 8 років здатні кількісно оцінити свій біль і перекласти його за допомогою візуальних аналогових шкал болю у вигляді серії облич, що демонструють посилення дистресу або болю [11]. Застосовують фізіогномічні шкали FPS (Faces Pain Scale), шкалу оцінки рук, інструмент оцінки болю Еланда [12].

Оцінка болю в дітей з 8 до 11 років можлива за допомогою візуальних аналогових горизонтальних або цифрових шкал (наприклад, за шкалою від 0 до 10). Використовують візуально-аналогові шкали, такі як NRS (Numerical Rating Scale), VRS (Visual Rating Scale), VAS (Visual Analog Scale) [13, 14].

Після 12 років можна використовувати шкали для дорослих пацієнтів. Починаючи з цього віку логічне мислення та здатність до самоаналізу достатньо розвинуті, тому доцільно використовувати методи самозвіту та щоденники оцінки болю. У цій віковій групі з анамнезу можна отримати опис болю (різкий, колючий, тупий, пекучий або поколюючий), дані про локалізацію та іррадіацію (де починається та куди поширюється біль), інтенсивність (за шкалою від 1 до 10), тривалість і постійність, частоту та фактори, які посилюють або полегшують біль [4, 13].

Найбільш відомими шкалами для оцінки інтенсивності болю є:

- шкала визначення параметрів болю у недоношених дітей (PIPP) [15];
- шкала оцінки гострого болю у новонароджених (DAN) [16];
- шкала оцінки болю у дітей (немовлята — 6 місяців) CRIES [12];
- шкала оцінки мімічних проявів у новонароджених (NFCS) [13];
- шкала оцінки болю у новонароджених (NIPS) [17];
- шкала оцінки болю і садації у новонароджених, шкала оцінки болю у немовлят за поведінкою (BIPP) [4, 18];

— шкали для оцінки тривалого болю (N-PASS та COMFORTneo) [4, 18];

— у дітей до трирічного віку можна використовувати шкалу TVP [12];

— у дітей, які не вміють говорити, або дітей з когнітивними порушеннями (від 2 місяців до 7 років), осіб будь-якого віку, які не можуть повідомити про свій біль, рекомендована оцінка за допомогою поведінкових шкал, які базуються на оцінці міміки, рівня взаємодії, моторних реакцій кінцівок і тулуба та вербальних реакцій [19];

— у невербальних дітей з неврологічними порушеннями можна використовувати модифіковану версію шкали FLACC (FLACC-R) [18–20, 34] та INRS [20].

Оцінка за шкалами спостереження може не збігатися з показниками самооцінки. Так, дослідження дітей віком від 3 до 7 років, яке проводилось після хірургічного втручання, виявило, що інтенсивність болю за даними інструментів спостереження була нижчою, ніж за результатами самооцінки [21]. До того ж поведінкове вимірювання болю необхідно оцінювати в контексті інших джерел дистресу, як-от голод або тривога. Треба враховувати, що на поведінку дитини може вплинути реакція батьків на її біль [4].

Для визначення локалізації болю у дітей та підлітків можна використовувати графічні контури тіла, коли пацієнта просять позначити (розфарбувати) ділянки, де він або вона відчуває біль [22]. Шкали для оцінки болю передбачають участь батьків та опікунів, які щодня займаються дитиною. Уточнення та деталізація локалізації болю у конкретних анатомічних ділянках (стегно, спина, грудна клітка, суглоби, живіт) допомагає визначити етіологію.

Важлива оцінка батьками і дітьми не тільки тяжкості типового епізоду, але і того, як біль впливає на щоденні функції, такі як відвідування школи, ігри з друзями. У випадках хронічного болю потрібно визначити частоту, тривалість і тяжкість епізодів болю (легкий, помірний, сильний) [3, 4].

Належне визначення типу болю, ступеня тяжкості, локалізації, джерела та психологічного впливу до початку і в процесі лікування сприяє успішності контролю за болем та впливає на вибір лікування з метою забезпечення максимальної ефективності [3, 4].

Лікування больового синдрому

У лікуванні гострого болю важливо дотримуватись таких принципів [3, 23]:

1) при виборі методу знеболювання слід враховувати вік дитини, попередній досвід переживання болю, тип хірургічного втручання, очікувану інтенсивність і тривалість болю;

2) у пацієнтів дитячого віку аналгетики вводять через рівні проміжки часу відповідно до вікової фармакокінетики препаратів або у вигляді безперервних інфузій, що дозволяє підтримувати постійну концентрацію аналгетиків у крові та забезпечити ефективне знеболювання;

3) при правильно проведеному знеболюванні препарати не вводяться на вимогу. У разі проривного болю

застосовують рятувальні дози аналгетиків. Слід уникати внутрішньом'язового введення препаратів;

4) найчастіше застосовуються внутрішньовенний або пероральний шляхи введення аналгетиків;

5) якщо обрано внутрішньовенний шлях введення, можуть бути використані такі методи: разові дози аналгетиків, що повторюються через рівні проміжки часу, а також безперервні інфузії, зокрема метод контрольованої пацієнтом аналгезії або метод аналгезії під контролем медсестри (переважно у дитячих відділеннях інтенсивної терапії). У педіатричній післяопераційній аналгезії рекомендується безперервне підшкірне введення аналгетиків (наприклад, морфіну). Цей шлях призначений, зокрема, для онкологічних/хоспісних пацієнтів. Використання трансдермальних пластирів є прийнятним;

6) у наймолодших дітей, якщо аналгетик не може бути введений перорально або внутрішньовенно, допустимим є ректальне введення. Однак цього шляху слід уникати у дітей з імуносупресією через ризик розвитку періанальних абсцесів;

7) належне післяопераційне знеболювання у дітей повинно включати правильну оцінку інтенсивності болю, знання фармакології аналгетиків, що застосовуються у різних вікових групах, та вміння виконувати техніки провідникової (регіонарної) анестезії;

8) Використання місцевої анестезії може стати доповненням у періопераційному знеболюванні;

9) застосування немедикаментозної (відволікаючої) терапії. До немедикаментозних втручань відносять: фізичні методи (масаж, акупунктура), фізичні вправи, арттерапію, ігрову терапію, відволікання, психотерапію [4, 24, 25], грудне вигодовування при процедурному болі у немовлят [26]. Доведено, що споживання морозива зменшує біль після тонзилектомії та скорочує час до першого перорального прийому рідини без збільшення частоти післяопераційних ускладнень [27]. Для дітей, яким проводять інвазивні процедури, адекватність знеболювання стає важливим компонентом в досягненні успіху [3]. У таких випадках можна використовувати немедикаментозні заходи або застосовувати місцеві/системні анестетики. Корисним у підготовці дитини до втручання може стати опис етапів процедури для зменшення стресу та занепокоєння [29]. У деяких випадках необхідне проведення сесій [23, 28, 30, 31].

Якщо потрібен нетерміновий внутрішньовенний доступ, можна розглянути можливість використання гелю з місцевим анестетиком (лідокан/прилокан або тетракан). Гель накладається на відповідну вену під оклюзійну пов'язку щонайменше на 20 хв, але не довше 45 хв. Цей метод знеболювання можна використовувати і перед проведенням вакцинації [4, 16]. Протипоказаний дітям з метгемоглобінемією, з обережністю застосовувати у дітей з atopічним дерматитом та з порушенням функцій печінки [4, 16].

Найбільш поширеним легким знеболювальним засобом є ацетамінофен (парацетамол), який також має і жарознижувальний ефект. В Україні загальноприйнятою дозою для перорального використання є дозуван-

ня 10–15 мг на кілограм ваги, кратність прийому від 4 до 6 разів на добу, що не суперечить даним літератури [4, 23, 28, 30, 32–34]. У нашій країні наявний у вигляді пероральних (таблетки, капсули, сиропи) та ректальних форм і для внутрішньовенного введення.

Ризик розвитку токсичних реакцій на ацетамінофен є мінімальним при застосуванні у терапевтичних дозах. Він є гепатотоксичним при неправильному/надмірному дозуванні, порушенні функції печінки та при одночасному застосуванні з іншими гепатотоксичними препаратами.

Метамізол (анальгін) — неопіоїдний анагетик, має також антипіретичну та спазмолітичну дію. Його застосування в педіатрії є суперечливим. У деяких країнах (США, Канада, Японія, Індія) він заборонений до використання [35–38] у зв'язку з можливим розвитком такого побічного ефекту, як агранулоцитоз, однак в Україні та, наприклад, в Польщі [23] він дозволений для використання. У нашій країні у дітей застосовується переважно з жарознижувальною метою для невідкладної допомоги.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — це протизапальні, жарознижувальні та знеболювальні засоби, які довели свою ефективність у лікуванні післяопераційного болю у дітей. В Україні вони доступні в пероральній (таблетки, сиропи, суспензії, розчини), ректальній та внутрішньом'язовій формах. Найбільш часто вживаним представником цієї групи препаратів є ібупрофен. Застосовується у дозуванні 10 мг/кг, інтервали між прийомами становлять 6–8 годин [4, 23, 28, 30, 32]. Доцільним для застосування з урахуванням профілю безпеки неселективних НПЗП у дітей та немовлят вважається вік з 3 місяців і вага понад 5–6 кг [28]. До побічних ефектів від прийому цих препаратів відносять нудоту, запаморочення та головний біль. Тривале застосування НПЗП може викликати гастрит, виразки та шлунково-кишкові кровотечі, підвищувати ризик гострого ураження нирок (особливо у дітей з захворюваннями нирок). Препарати можуть викликати бронхоспазм [28].

Суперечливим залишається використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 (коксибів) [28].

ВООЗ не рекомендує використання аспірину у дітей молодше 16 років через ризик розвитку синдрому Рея. Але препарат показаний при деяких ревматологічних захворюваннях та при лікуванні хвороби Кавасаки [32, 39].

Помірний та сильний біль потребує застосування опіоїдних анагетиків або їх поєднання з неопіоїдними анагетиками [4, 5, 32, 39, 40].

Трамадол — атипичний опіоїд з антиноцицептивною та антинейропатичною дією [28]. Може бути корисним як частина мультимодальної стратегії знеболювання при гострому та невропатичному болю у дітей. Застосовується в дозуванні 1 мг/кг 3–4 рази на день у вигляді оральних крапель (не зареєстрована в Україні лікарська форма) для дитини вагою більше 10 кг, або в таблетках (капсулах) для дитини вагою більше 40 кг, або у вигляді розчину. Обережно призначати після тонзилектомії: FDA США забороняє використання трама-

долу при проведенні цього втручання дітям до 18 років та дітям до 12 років, дітям з ожирінням та проблемами з диханням (тяжкі захворювання легень, обструктивне апное сну). Інші побічні ефекти — нудота, блювання, збудження та серотоніновий синдром [28, 41, 42].

Морфін — опіоїдний анагетик, ефективний при помірному та сильному ноцицептивному болю [23, 28, 43–46]. Представлений у вигляді форм для перорального, внутрішньом'язового, підшкірного, внутрішньовенного або епідурального введення. Необхідно обережно застосовувати у дітей з ожирінням, дітям з супутнім тяжким обструктивним апное сну та дітям до одного року, особливо передчасно народженим. Дозування варіюється залежно від форми випуску через низьку біодоступність морфіну. За еквівалентністю пероральна доза у 2–3 рази перевищує внутрішньовенну (наприклад, 3–5 мг внутрішньовенного морфіну еквівалентні 10 мг перорального морфіну). Найпоширеніші побічні ефекти, пов'язані з прийомом морфіну, включають нудоту, блювання, запор, запаморочення, седативний ефект, свербіж або висип на шкірі та затримку сечовипускання. Ці проблеми підкреслюють необхідність обережного застосування опіоїдів у педіатричних пацієнтів і наголошують на необхідності мультимодальних режимів знеболювання та індивідуальних стратегій дозування для зменшення ризиків, пов'язаних з опіоїдною терапією [4, 5, 23, 28, 32, 39].

Фентаніл є агоністом опіатних рецепторів, він взаємодіє переважно з мю-рецепторами центральної нервової системи, спинного мозку і периферичних тканин і використовується для гострого лікування сильного болю; має прийнятний профіль безпеки. За оцінками, він у 100 разів потужніший за морфін. Окрім традиційних методів введення (внутрішньом'язово та внутрішньовенно), також можна вводити букально, інтраназально та трансдермально [47]. Останній шлях введення особливо корисний для дітей, які потребують паліативної допомоги [23, 28, 46]. Внутрішньовенно застосовують у вигляді болюсів 0,5–1 мкг/кг, інфузій 0,5–3 мкг/кг/год. Інтраназальні дози 1–2 мкг/кг можна використовувати для швидкого знеболювання, якщо внутрішньовенне введення недоступне. Однак в Україні препарати для інтраназального та букального введення відсутні. Загальні побічні ефекти фентанілу подібні до інших опіоїдів і наведені вище для морфіну. Перевагою фентанілу є зменшення свербіжу та бронхоспазму, оскільки він не викликає вивільнення гістаміну і не має прямого пригнічувального впливу на міокард [23, 28].

Оксикодон — напівсинтетичний опіоїд, що набуває все більшої популярності в педіатрії [23, 28, 30, 41] і може використовуватися для лікування гострого, хронічного та невропатичного болю. Запропонована цільова концентрація в плазмі 35 мкг/л для ефективної післяопераційної аналгезії, що набагато нижче концентрації, пов'язаної з летальними наслідками (200 мкг/л). Вводиться може перорально, ректально, внутрішньовенно та епідурально. У настанові Державного експертного центру МОЗ України «Рани та садна у дітей» пропонується застосовувати в дозах: оральний

розчин з розрахунку 0,1–0,2 мг/кг з інтервалом в 4–6 годин у дітей з вагою більше 10 кг або 0,05–0,1 мг/кг в/в. Оксикодон має вищу ефективність порівняно з морфіном, і він доступний у формі препаратів з негайним та модифікованим вивільненням. В Україні цей препарат представлений як у таблетках, так і у вигляді розчину для парентерального введення, з різними віковими обмеженнями: таблетки — з 12 років, ін'єкції — з 18 років [23, 28, 30, 41].

У певних клінічних ситуаціях може бути корисною ад'ювантна терапія (наприклад, протисудомні препарати при нейропатичному болі, антидепресанти при розладах настрою). Якщо причина не виявлена, можна розпочати емпіричну терапію габапентином або застосувати антидепресанти, клонідин та опіоїди. З огляду на складність оцінки болю у дітей з неврологічними порушеннями та необхідність постійного коригування плану догляду виправданим є залучення педіатричної бригади паліативної допомоги.

Лікування хронічного больового синдрому проводиться на основі наказу МОЗ України від 06.04.2023 р. № 643 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей»; клінічної настанови, заснованої на доказах, «Хронічний біль у дітей»; клінічної настанови, заснованої на доказах, «Управління хронічним болем».

Таким чином, менеджмент больового синдрому у дітей є важливою складовою частиною педіатричної практики, що потребує комплексного та індивідуалізованого підходу. Оптимальне лікування болю не лише зменшує фізичні страждання дитини, але й сприяє емоційному, психічному та фізіологічному відновленню. Аналіз сучасної літератури показав, що ефективний менеджмент болю включає такі ключові аспекти:

- своєчасну діагностику болю з урахуванням вікових особливостей та індивідуального сприйняття;
- мультимодальний підхід до лікування, який включає фармакологічні та немедикаментозні методи;
- профілактику болю, особливо у випадках процедурного або післяопераційного характеру;
- застосування сучасних технологій, як-от віртуальна реальність, психологічна підтримка;
- підвищення обізнаності батьків/опікунів та медичних працівників щодо сучасних методів оцінки тяжкості та лікування болю у дітей.

Для забезпечення оптимальної допомоги дітям із больовим синдромом необхідно впроваджувати інноваційні підходи, підвищувати стандарти лікування та поглиблювати міждисциплінарну співпрацю. Це сприятиме не лише поліпшенню медичної допомоги, але й підвищенню якості життя маленьких пацієнтів.

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

Внесок авторів. Ар'єв М.І. — концепція; Коропець В.В. — збирання й обробка матеріалів; Сеньківська Л.І. — аналіз отриманих даних; Усенко Д.В. — дизайн дослідження; Павлова В.В. — оформлення; Лотиш Н.Г. — написання текстів.

Список літератури

1. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug;123(2):e273-e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023.
2. International Association for the Study of Pain. Pain terms: a current list with definitions and notes on usage [Internet]. Available from: [https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/04/revised-definition-flysheet_R2-1-1-1-1.pdf](https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/04/revised-definition-flysheet_R2-1-1-1.pdf). Accessed: May 28, 2025.
3. Eccleston C, Fisher E, Howard RF, Slater R, Forgeron P, Palermo TM, et al. Delivering transformative action in paediatric pain: a Lancet Child & Adolescent Health Commission. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jan;5(1):47-87. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30277-7. Accessed: May 28, 2025.
4. Hauer J. Pain in children: Approach to pain assessment and overview of management principles. UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pain-in-children-approach-to-pain-assessment-and-overview-of-management-principles>. Accessed: May 28, 2025.
5. Kliegman R, Geme WSt III. Nelson Textbook of Pediatrics E-Book. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. 4264 p.
6. Іванова С.В., Галіаш Н.Б. Методи оцінювання болю в дитячому віці. *Медсестринство*. 2017;4. doi: 10.11603/2411-1597.2017.4.8546.
7. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
8. Birnie KA, Hundert AS, Laloo C, Nguyen C, Stinson JN. Recommendations for selection of self-report pain intensity measures in children and adolescents: a systematic review and quality assessment of measurement properties. *Pain*. 2019 Jan;160(1):5-18. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001377.
9. Міщук Р.В. Оцінка больового синдрому у дітей. Сучасний стан проблеми. *Медицина невідкладних станів*. 2016;8(79). doi: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90389.
10. Robinson N, Delorenzo A, Howell S, Smith K, Cameron P, Stock A, et al. Pediatric distraction tools for prehospital care of pain and distress: A systematic review. *Pediatrics*. 2023;152(1). doi: 10.1542/peds.2022-059910.
11. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):e1168-e1198. doi: 10.1542/peds.2010-1609.
12. Шкали та інструменти для оцінки стану тяжкохворого пацієнта та визначення потреби у паліативній допомозі. Посібник для застосування у клінічній практиці. К.: ТОВ «Видавничий дім «Калита». 2021. 79 с. Режим доступу: https://socialdata.org.ua/wp-content/uploads/2021/11/palliative_scales_tools.pdf. Accessed: May 28, 2025. (in Ukrainian).
13. Камілов О.В., Бандурка Н.М., Дмитрієв Д.В., Лайко Л.І. Механізми болю й особливості діагностики больових синдромів у дітей. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015;19(1). Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnm_2015_19_1_61.
14. Wong-Baker FACES Foundation. Wong-Baker FACES Pain Rating Scale. Available from: <http://wongbakerfaces.org/>. Accessed: May 28, 2025.
15. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996 Mar;12(1):13-22. doi: 10.1097/00002508-199603000-00004.
16. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn in-

- fants. *Arch Pediatr*. 1997 Jul;4(7):623-8. French. doi: 10.1016/s0929-693x(97)83360-x.
17. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw*. 1993 Sep;12(6):59-66. PMID: 8413140.
 18. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care*. 2009 May-Jun;14(3):122-30. doi: 10.1111/j.1478-5153.2009.00323.x.
 19. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*. 2002 Oct 3;347(14):1094-103. doi: 10.1056/NEJMr012626.
 20. Solodiuk J, Curley MA. Pain assessment in nonverbal children with severe cognitive impairments: the Individualized Numeric Rating Scale (INRS). *J Pediatr Nurs*. 2003 Aug;18(4):295-9. doi: 10.1016/s0882-5963(03)00090-3.
 21. Beyer JE, McGrath PJ, Berde CB. Discordance between self-report and behavioral pain measures in children aged 3-7 years after surgery. *J Pain Symptom Manage*. 1990 Jun;5(6):350-6. doi: 10.1016/0885-3924(90)90029-j.
 22. Hamill JK, Lyndon M, Liley A, Hill AG. Where it hurts: a systematic review of pain-location tools for children. *Pain*. 2014 May;155(5):851-8. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.019.
 23. Cettler M, Kurowski A, Gaszynska E, et al. Guidelines for treatment of acute pain in children — the consensus statement of the Section of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022;54(3):197-218. doi: 10.5114/ait.2022.118972.
 24. The European Society for Emergency Medicine (EUSEM). Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. Aartselaar (Belgium): EUSEM; 2020. 79 p. Available from: https://www.eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf. Accessed: May 28, 2025.
 25. Dancel R, Liles EA, Fiore D. Acute pain management in hospitalized children. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(4):277-83. doi: 10.2174/1574887112666170816151232.
 26. Harrison D, Reszel J, Bueno M, Sampson M, Shah VS, Tadio A, Larocque C, Turner L. Breastfeeding for procedural pain in infants beyond the neonatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 28;10(10):CD011248. doi: 10.1002/14651858.CD011248.pub2.
 27. Grati F, Omrane M, Zouche I, Ayadi S, Guerrazi W, Cheikhrouhou H. Effect of ice cream intake on post-tonsillectomy pain in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2025 May;192:112254. doi: 10.1016/j.ijporl.2025.112254.
 28. Smith KP, Jones A, Thomas R. An update of systemic analgesics in children. *Anaesth Intensive Care Med*. 2025 Mar;26(3):148-54. doi: 10.1016/j.mpaic.2024.12.006.
 29. Krauss BA, Krauss BS. Managing the frightened child. *Ann Emerg Med*. 2019 Jul;74(1):30-5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.12.011.
 30. Verghese ST, Hannallah RS. Acute pain management in children. *J Pain Res*. 2010 Jul 15;3:105-23. doi: 10.2147/jpr.s4554.
 31. Di Sarno L, Gatto A, Korn D, Pansini V, Curatola A, Ferretti S, et al. Pain management in pediatric age. An update. *Acta Biomed*. 2023 Aug 3;94(4):e2023174. doi: 10.23750/abm.v94i4.14289.
 32. World Health Organization (WHO). A primary care physician's pocket guide to working with children and adolescents: guidelines for health promotion, disease prevention, and treatment from birth to adolescence. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/ukraine/uk/publications/9789289057622>. Accessed: May 28, 2025.
 33. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patients across Europe. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;84(6):1324-34. doi: 10.1111/bcp.13564.
 34. Ridderikhof ML, Lirk P, Goddijn H, Vandewalle E, Schinkel E, Van Dieren S, et al. Acetaminophen or nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute musculoskeletal trauma: a multicenter, double-blind, randomized, clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2018 Mar;71(3):357-68.e8. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.08.041.
 35. Zahn J, Eberl S, Rödle W, Rascher W, Neubert A, Toni I. Metamizole use in children: analysis of drug utilisation and adverse drug reactions at a German university hospital between 2015 and 2020. *Paediatr Drugs*. 2022 Jan;24(1):45-56. doi: 10.1007/s40272-021-00481-z.
 36. Stromer W, Palladini M. Metamizole: a comprehensive approach to its benefit-risk profile. *Evid Self Med*. 2022;2:220153. doi: 10.52778/efsm.22.0153.
 37. Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. 2019 Feb;44(1):129-33. doi: 10.1111/jcpt.12768.
 38. Lutz M. Metamizole (dipyrone) and the liver: a review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2019 Nov;59(11):1433-42. doi: 10.1002/jcph.1512.
 39. World Health Organization (WHO). Cancer pain ladder. Geneva: WHO. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Accessed: May 28, 2025.
 40. Adams AJ, Buczek MJ, Flynn JM, Shah AS. Perioperative ketorolac for supracondylar humerus fracture in children decreases postoperative pain, opioid usage, hospitalization cost, and length-of-stay. *J Pediatr Orthop*. 2019 Jul;39(6):e447-51. doi: 10.1097/BPO.0000000000001345.
 41. Wright JA, Anderson BJ. An update of systemic analgesics in children. *Anaesth Intensive Care Med*. 2022;23(5):270-5. doi: 10.1016/j.mpaic.2022.02.014.
 42. Fortenberry M, Crowder J, So TY. The use of codeine and tramadol in the pediatric population — what is the verdict now? *J Pediatr Health Care*. 2019 Jan;33(1):117-23. doi: 10.1016/j.pedhc.2018.04.016.
 43. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009 Feb;10(2):113-30. doi: 10.1016/j.jpain.2008.10.008.
 44. World Health Organization (WHO). Essential medicines list for children (EMLc); palliative care. Consultation document. Geneva: WHO. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/sub-committee/2/palliative.pdf. Accessed: May 28, 2025.
 45. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. WHO model list of essential medicines for children: 2nd list (updated) [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/70653>. Accessed: May 28, 2025.
 46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. NICE guideline. London: NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>. Accessed: May 28, 2025.
 47. Quinn K, Kriss S, Drapkin J, Likourezos A, Pushkar I, Brady J, et al. Analgesic efficacy of intranasal ketamine versus intranasal fentanyl for moderate to severe pain in children: a prospective, randomized, double-blind study. *Pediatr Emerg Care*. 2021 May 1;37(5):250-4. doi: 10.1097/PEC.0000000000001556.

Отримано/Received 06.04.2025

Рецензовано/Revised 18.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 02.06.2025

Information about authors

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

Vira Koropets, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: vira.koropets@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0001-8307-8000>

Liudmyla Senkivska, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: liudmyla.senkivska@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>

Daria Usenko, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: dariav.usenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4143-2099>

Viktorii Pavlova, Assistant Professor at the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: pavlova_v_v@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9996-391X>

Nadiia Lotysh, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: nglotysh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0569-5855>

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

Authors' contribution. M.L. Aryayev — concept; V.V. Koropets — collection and processing of materials; L.I. Senkivska — analysis of the data obtained; D.V. Usenko — research design; V.V. Pavlova — formatting; N.G. Lotysh — writing the text.

M.L. Aryayev, V.V. Koropets, L.I. Senkivska, D.V. Usenko, V.V. Pavlova, N.G. Lotysh
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

**Management of pain syndrome in children
(literature review)**

Abstract. This literature review focuses on managing pain syndrome in children. Good clinical practice is considered taking into account the type of pain (nociceptive, neuropathic, or nociplastic), as well as the child's age, cognitive development, and sociocultural context. Special attention is given to the cause and location of pain, along with assessing its severity and psychological impact. The review discusses two methods for evaluating the severity of pediatric pain: self-reporting and behavioral observation scales for children who cannot self-report. The primary goal of pain management is to use treatments that effectively reduce pain

while minimizing side effects. This involves the timely administration of analgesics and regular assessment of pain throughout the treatment process. The text discusses the approach to treating mild pain with acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as addressing moderate to severe pain with opioids. Additionally, it includes an evaluation of non-drug methods for pain management, which encompasses physical, behavioral, and cognitive interventions.

Keywords: children; pain; pain intensity scales; treatment; review

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

ДРУГЕ
ВИДАННЯ

ДРУГЕ ВИДАННЯ, ДОПОВНЕНЕ
ТА ПЕРЕРОБЛЕНЕ. **ВЖЕ У ПРОДАЖУ!**

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

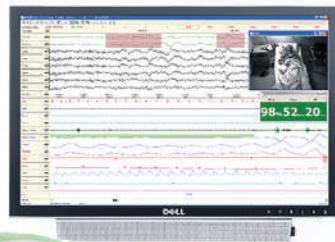
НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55