

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 20, № 5, 2025

ZASLAVSKY
Publishing House
mif-ua.com

Том 20, № 5, 2025

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSIME D
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

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

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 20, № 5, 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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 5, 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. 11,39
Зам. 2025-ch-147. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

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

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

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

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

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

Наукові консультанти

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

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

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2025

© Донецький національний медичний університет, 2025

© Заславський О.Ю., 2025



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 20, № 5, 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 11.39.

Order 2025-ch-147. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

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

www.mif-ua.com

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)

Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)

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

Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)

Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)

Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)

Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)

Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

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

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

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

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Nikulina A.O. (Dnipro, Ukraine)

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

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

3mict

Оригінальні дослідження

Farahdina, Irwanto, Izzatul Fithriyah
Фактори ризику розладів аутистичного спектра в Індонезії..... 6

Ali M. Al-Fayyadh, Hussein A. Alsalkhi, Dena R. Alhillawy, Alaa Jumaah Manji Nasrawi
Івабрадин як додатковий препарат у лікуванні тетради Фалло..... 14

Крючко Т.О., Ткаченко О.Я., Соннік Н.Б., Пшенишна О.В., Щербак В.В., Климко Д.О.
Мультисистемний вплив пробіотичних препаратів: оцінка комплексного лікування гострого тонзиліту у дітей..... 21

Nur Rochmah, Muhammad Faizi, Yuni Hisbiyah, Mia Ratwita Andarsini, Andi Cahyadi, Rayi Kurnia Perwitasari, Rika Hapsari, Arina Setyaningtyas
Кореляція рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 та сироваткового феритину з показником зросту за віком у дітей із трансфузійно-залежною таласемією: поперечне дослідження в умовах обмежених ресурсів 28

Карімджанов І.А., Рахманова Л.К., Карімова У.Н., Ях'яєва К.З., Ахмедова Н.А., Рахманов А.А.
Імунопатологічне прогнозування ускладнень нефропатії на тлі алергії в дітей..... 35

Євтушенко В.В., Серякова І.Ю., Крамарьов С.О., Палатна Л.О., Шпак І.В., Кириця Н.С., Шадрін В.О., Воронов О.О., Дуднікова М.О.
Кореляція IFABP із маркерами запалення в дітей із COVID-19..... 39

Carlson Kurniawan, I Gusti Ayu Trisna Windiani, Ketut Dewi Kumara Wati, I Made Kardana, Ida Bagus Gede Suparyatha, Made Arimbawa
Зв'язок між тривалістю захворювання та психічними розладами в дітей із системним червоним вовчаком..... 45

Contents

Original Researches

Farahdina, Irwanto, Izzatul Fithriyah
Risk factors for autism spectrum disorder
diagnosed in Indonesia 6

*Ali M. Al-Fayyadh, Hussein A. Alsalkhi,
Dena R. Alhillawy, Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
Ivabradine as an add-on drug in the
management of tetralogy of Fallot..... 14

*T.O. Kryuchko, O.Ya. Tkachenko,
N.B. Sonnik, O.V. Pshenyshna, V.V. Shcherbak,
D.O. Klymko*
Multisystemic effect of probiotics:
evaluation of comprehensive treatment
of acute tonsillitis in children..... 21

*Nur Rochmah, Muhammad Faizi,
Yuni Hisbiyah, Mia Ratwita Andarsini,
Andi Cahyadi, Rayi Kurnia Perwitasari,
Rika Hapsari, Arina Setyaningtyas*
Correlation of insulin-like growth
factor-1 and serum ferritin levels
with height-for-age in transfusion-
dependent thalassemia children:
a cross-sectional study
in limited resources setting 28

*I.A. Karimdzhanov, L.K. Rakhmanova,
U.N. Karimova, K.Z. Yaxyayeva, N.A. Axmedova,
A.A. Rakhmanov*
Immunopathological prediction
of complications of nephropathy
in children due to allergy 35

*V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova,
S.O. Kramarov, L.O. Palatna,
I.V. Shpak, N.S. Kyrystsia, V.O. Shadrin,
O.O. Voronov, M.O. Dudnikova*
Correlation of IFABP levels with inflammatory
markers in children with COVID-19 39

*Carlson Kurniawan, I Gusti Ayu Trisna Windiani,
Ketut Dewi Kumara Wati, I Made Kardana,
Ida Bagus Gede Suparyatha, Made Arimbawa*
The association between duration of illness
and mental health disorders among children
with systemic lupus erythematosus 45

Степанюк Я.С., Балацька Н.І., Григор'єва Н.В.,
Антошкіна А.М., Мусієнко А.С., Шклярська Т.О.,
Козелкова М.Б.

Мінеральна щільність кісткової тканини
у неамбулантих пацієнтів підліткового віку
з прогресуючою м'язовою дистрофією
Дюшенна, які проживають в Україні 51

Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Ольховська Г.В.,
Дмитришин О.А., Хомич О.В., Іовіца Т.В.

Особливості фізичного розвитку дітей
раннього віку матерів із післяпологовою
депресією в Україні 58

Слюсар Н.А., Волосовець О.П.,
Хаустова О.О., Кривопустов С.П.

Оцінка тривожності у дітей з функціо-
нальними гастроінтестинальними
розладами, що супроводжуються
абдомінальним болем,
в умовах воєнного стану 66

Яцула М.С., Няньковський С.Л., Башкірцев О.В.

Ефективність персоналізованої програми
лікування ожиріння у дітей із супутніми
порушеннями ліпідного обміну 74

Ya.S. Stepaniuk, N.I. Balatska, N.V. Grygorieva,
A.M. Antoshkina, A.S. Musiienko, T.O. Shkliarska,
M.B. Kozelkova

Bone mineral density
in non-ambulatory
adolescents with Duchenne
muscular dystrophy living in Ukraine 51

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, H.V. Olkhovska,
O.A. Dmytryshyn, O.V. Khomych, T.V. Iovitsa

Peculiarities of physical development
of young children of mothers
with postpartum depression in Ukraine 58

N.A. Sliusar, O.P. Volosovets,
O.O. Khaustova, S.P. Kryvopustov

Assessment of anxiety in children
with functional gastrointestinal
disorders accompanied
by abdominal pain during
martial law 66

M.S. Yatsula, S.L. Nyankovskyy, O.V. Bashkirtsev

Effectiveness of a personalized obesity
treatment program in children
with concomitant lipid metabolism disorders .. 74

Огляд літератури

Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева І.П.,
Шарікадзе О.В., Кундик Р.П.

Збереження здоров'я дітей і підлітків:
на що звернути увагу педіатру
та сімейному лікарю? 83

H.V. Beketova, O.V. Soldatova, I.P. Horiacheva,
O.V. Sharikadze, R.P. Kundyk

Maintaining the health of children
and adolescents: what should a pediatrician
and family doctor pay attention to? 83

Ювілеї

До 75-річного ювілею
професора Миколи Леонідовича
Аряєва 97

Jubilees

To the 75th anniversary
of Professor Mykola Leonidovych
Aryayev 97

Farahdina, Irwanto, Izzatul Fithriyah

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia

Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Risk factors for autism spectrum disorder diagnosed in Indonesia

Abstract. Background. Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental condition influenced by both genetic and environmental factors, with epigenetic mechanisms playing a central role in gene regulation. Early identification of risk factors is essential for timely intervention, particularly in children aged 1–3 years when diagnosis remains challenging. **Materials and methods.** This case-control study aimed to identify prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with the incidence of ASD in young children. A total of 156 participants (79 with ASD and 77 controls) aged 1–3 years were enrolled from Dr. Soetomo General Hospital. Data were collected from medical records and structured parental interviews, covering variables such as maternal health, birth history, family background, socioeconomic status, and environmental exposures. **Results.** Statistical analysis using bivariate and multivariate logistic regression identified several significant risk factors. These included male gender (odds ratio (OR): 5.634, $p = 0.011$), being the youngest child (OR: 4.022, $p = 0.023$), lack of maternal folic acid supplementation during pregnancy (OR: 15.265, $p = 0.032$), history of premature rupture of membranes (OR: 28.401, $p = 0.006$), and screen time exceeding one hour per day (OR: 47.356, $p < 0.001$). Additionally, lower maternal education level and residence near industrial areas were associated with increased ASD risk. **Conclusions.** These findings highlight the multifactorial etiology of ASD and the importance of modifiable prenatal and postnatal factors. Promoting maternal education, prenatal care, folic acid supplementation, and reducing early screen exposure could help in ASD prevention strategies. Further research is needed to explore underlying mechanisms and validate these associations in larger populations.

Keywords: autism spectrum disorder; risk factors; early childhood; prenatal and postnatal influences; screen time

Introduction

Neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorder (ASD), attention deficit hyperactivity disorder, and learning difficulties, have multifactorial etiologies involving genetic abnormalities and environmental factors. Epigenetic mechanisms, which regulate gene expression through chemical modifications of DNA and histone proteins, play a key role in this development. Environmental factors such as mental stress can influence gene expression in the brain [1].

Data from the World Health Organization show that the global prevalence of ASD in 2015 was 0.76 %, with an estimated 28.3 million children diagnosed in 2022, particularly in low-income countries. In Indonesia, the number of chil-

dren at high risk for ASD is 3.52 %, with boys being more frequently diagnosed than girls [2, 3].

ASD affects emotional and behavioral functions, with 70 % of children having emotional and behavioral disorders. Individuals with ASD often experience a decline in quality of life and self-confidence in adulthood [4]. Management of ASD is complex, involving pharmacological therapy, nutrition, and behavioral therapy, with varying levels of effectiveness [5, 6].

Genetic and environmental factors play an important role in the etiology of ASD. Genetic variations can increase the risk, but diagnosis is often delayed. Early intervention is needed to reduce social and emotional disorders, even though it cannot completely cure ASD. Current

research has yet to identify clear neuropathological markers for ASD, making the understanding of physiological mechanisms and brain pathogenesis crucial for future treatment [7].

Epigenetic mechanisms, which regulate gene expression, are essential for normal development. Failure in these mechanisms can lead to neurodevelopmental disorders. Epigenetic modifications show how environmental factors can impact population health, with studies on twin infants supporting the hypothesis that environmental factors can alter epigenetic status and neural gene expression [7].

Although the genetic influence on ASD is difficult to predict, modifying gene expression may help prevent the ASD phenotype. Environmental risk factors can be categorized into prenatal, perinatal, and postnatal, so early detection by healthcare practitioners is essential for appropriate therapy after diagnosis [8]. However, diagnosing ASD in children under the age of three is often challenging, so this study will discuss risk factors in children aged 1–3 years.

Materials and methods

Study design

This study is an observational case-control study aimed at collecting data from the medical records of patients with ASD and conducting interviews using a structured questionnaire. The focus of the research is to identify factors that influence the occurrence of ASD in children aged 1–3 years.

Patients’ selection

The population consists of children aged 1–3 years who were treated at the Growth and Development Clinic and the Psychiatry Clinic. The sample was taken from children diagnosed with ASD during the study period. Inclusion criteria: children diagnosed with ASD and parents who were willing to provide informed consent. Exclusion criteria: respondents who were unable to recall the necessary information and children in emergency conditions. This study was approved by the Health Research Ethics Committee of Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya with approval number 0960/KEPK/IV/2024. Written informed consent was obtained from all participants’ parents or legal guardians prior to data collection. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Data extraction

Data collection was conducted through the extraction of medical records from outpatient ASD patients at

the clinic using a consecutive sampling method. Data were recorded starting from the patient’s first visit and continuing over a three-month period until the required sample size was reached. Subsequently, the subjects underwent risk factor exploration, which was carried out through both medical record review and direct interviews. The variables examined included prenatal factors such as maternal use of psychiatric medications during pregnancy, maternal and paternal age at the time of pregnancy, twin or multiple pregnancies, exposure to air pollutants during pregnancy, and folate deficiency. The study also recorded medications used to manage maternal mental health issues, gestational age calculated from the first day of the last menstrual period, and the father’s age during the pregnancy. Perinatal factors included mode of delivery (vaginal or cesarean section), neonatal asphyxia, and preterm birth (gestational age less than 37 weeks). Meanwhile, postnatal factors assessed were low birth weight (defined as less than 2,500 grams), socioeconomic status based on the regional minimum wage, ethnicity or race, and a family history of ASD — either within the nuclear or extended family. These variables were selected based on previous literature indicating a potential association with the development of ASD and were analyzed to identify their relevance in children aged 1 to 3 years.

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS version 17.0, including both bivariate and multivariate analyses. Normality and homogeneity tests were conducted prior to analysis ($p > 0.05$). Bivariate analysis used the chi-square test or Fisher’s exact test to identify correlations between ASD status and independent variables. Subsequently, multivariate analysis was conducted using logistic regression, including variables with a p -value < 0.2 from the bivariate analysis. A p -value < 0.05 was considered statistically significant. The research findings are presented in the form of tables, graphs, and explanatory text.

Results

Patients’ characteristics

In this study, a total of 156 samples were obtained, consisting of 79 cases (children with ASD) and 77 controls (children without ASD). Descriptive analysis was conducted to observe the frequency distribution and spread of various research variables. The characteristics of the study samples are presented in Table 1.

Table 1. Patients’ characteristics, n (%)

Variables	ASD (n = 79)	Non-ASD (n = 77)
1	2	3
Gender		
Female	11 (33.3)	22 (66.7)
Male	68 (55.3)	55 (44.7)
Current age (median, min-max)	6.0 years (2.0–14.0)	

Table 1 (continued)

1	2	3
Current age, years		
2–5	7 (31.8)	15 (68.2)
> 5	72 (53.7)	62 (46.3)
Age at onset (median, min-max)	2.00 years (1–5)	
History of maternal illness during pregnancy		
None	68 (46.9)	77 (53.1)
Infection/fever	1 (100)	0 (0)
Pre-/eclampsia	1 (100)	0 (0)
Hypertension	3 (100)	0 (0)
Diabetes mellitus	1 (100)	0 (0)
Bleeding	5 (100)	0 (0)
History of folic acid consumption		
No	13 (92.9)	1 (7.1)
Yes	66 (46.5)	76 (53.5)
Maternal activity during pregnancy		
No activities	41 (46.1)	48 (53.9)
Yes	38 (56.7)	29 (43.3)
Gestational age, weeks		
38–40	67 (46.5)	77 (53.5)
≤ 37	11 (100)	0 (0)
≥ 42	1 (100)	0 (0)
Twin pregnancy		
No	77 (50)	77 (50)
Yes	2 (100)	0 (0)
Type of delivery		
Spontaneous delivery	42 (38.2)	68 (61.8)
Cesarean section	33 (78.6)	9 (21.4)
Extraction	3 (100)	0 (0)
Birth weight, grams		
≥ 2,500	75 (49.3)	77 (50.7)
1,500–2,500	4 (100.0)	0 (0.0)
1,500	0 (0.0)	0 (0.0)
Amniotic fluid type		
Clear	69 (47.3)	77 (52.7)
Cloudy	9 (100)	0 (0)
History of PROM		
No	64 (45.4)	77 (54.6)
Yes	15 (9.6)	1 (6.3)
History of jaundice		
No	65 (45.8)	77 (54.2)
Yes	14 (100)	0 (0)
History of seizure		
No	66 (46.2)	77 (53.8)
Yes	13 (100)	0 (0)
History of hypoglycemia		
No	75 (49.7)	76 (50.3)
Yes	4 (80.0)	1 (20.0)
History of oxygen use		
No	73 (48.7)	77 (51.3)
Yes	6 (100)	0 (0)

End of Table 1

1	2	3
Maternal age at time of childbirth, years		
< 34	53 (47.7)	58 (52.3)
≥ 34	26 (57.8)	19 (42.2)
Paternal age at time of childbirth, years		
< 34	45 (46.4)	52 (53.6)
≥ 34	34 (57.6)	25 (42.4)
Childcare provider		
Others	26 (48.1)	28 (51.9)
Parents	53 (52)	49 (48)
Screentime duration, hours		
< 1	9 (11.4)	60 (77.9)
> 1	70 (88.6)	17 (22.1)
Birth order		
First child	0 (0)	33 (42.9)
Second child	48 (60.8)	23 (29.9)
Youngest child	30 (38)	20 (26)
Only child (others)	1 (1.3)	2 (1.3)
Birth order (category)		
Not the youngest child	49 (46.2)	57 (53.8)
Youngest child	30 (60)	20 (40)
Mother's highest formal education		
High school or equivalent and below	53 (44.2)	67 (55.8)
Diploma/bachelor's degree	26 (72.2)	10 (27.8)
Father's highest formal education		
High school or equivalent and below	51 (46.4)	59 (53.6)
Diploma/bachelor's degree	28 (60.9)	18 (39.1)
Mother's employment status		
Unemployed	48 (49)	50 (51)
Employed	31 (53.4)	27 (46.6)
Father's employment status		
Unemployed	3 (42.9)	4 (57.1)
Employed	76 (51)	73 (49)
Mother's income		
Below minimum wage	61 (48)	66 (52)
Above minimum wage	18 (62.1)	11 (37.9)
Father's income		
Below minimum wage	19 (47.5)	21 (52.5)
Above minimum wage	60 (51.7)	56 (48.3)
Place of residence		
Far from factory	39 (37.5)	65 (62.5)
Near factory	40 (76.9)	12 (23.1)
Family medical history		
Chronic illness (diabetes mellitus, heart disease, hypertension, stroke)	61 (44.2)	77 (55.8)
Family history of ASD	18 (100)	0 (0)

Multivariate analysis of risk factors influencing the incidence of ASD

A multivariate analysis using the backward likelihood ratio method was conducted to eliminate variables with non-significant p-values one by one. This process resulted in a final model consisting of seven variables, of which five were identified as significant risk factors associated with the incidence of ASD in this study. These significant factors included sex ($p = 0.011$), birth order ($p = 0.023$), history of folic acid supplementation ($p = 0.032$), history of premature rupture of membranes (PROM) ($p = 0.006$), and screen time duration of more than one hour per day ($p < 0.001$). In addition, history of hypoglycemia ($p = 0.097$), mother's highest level of formal education ($p = 0.041$), and place of residence ($p = 0.018$) were also included in the final model, although not all reached statistical significance. The findings are presented in Table 2.

Discussion

ASD are significant neurodevelopmental disorders that affect key aspects of a child's social interaction, communi-

cation, and behavior. This study confirms that ASD involves a wide range of complex risk factors. Data from the Centers for Disease Control and Prevention show that the prevalence of ASD is approximately 1 in 44 children, highlighting the major challenges in diagnosing and managing this disorder [9, 10]. In this study, we identified five fundamental characteristics of subjects that are relevant to an ASD diagnosis. These characteristics include demographic factors, medical history, and environmental factors that may contribute to the development of ASD. Understanding them is essential for designing more effective interventions and raising awareness among parents and healthcare professionals regarding the early signs of ASD.

This study found that males have a higher risk of developing ASD, likely due to gender-based symptom patterns, with males tending to exhibit agitation, aggression, and hyperactivity, while females with ASD more often display “camouflaging” strategies to hide their symptoms [11]. Previous studies also report that ASD prevalence is more than four times higher in males than females [1, 12–14], although other studies have shown a lower ratio ($< 3.5 : 1$)

Table 2. Multivariate analysis of risk factors influencing the incidence of ASD

Variables	Coefficient	S.E.	Wald	df	p	OR	CI	
							Min	Max
Gender								
Female (Ref)								
Male	1.729	0.676	6.543	1	0.011*	5.634	1.498	21.193
Birth order								
Not the youngest (Ref)								
Youngest	1.392	0.611	5.182	1	0.023*	4.022	1.213	13.330
History of folic acid use								
Yes (Ref)								
No	2.726	1.269	4.615	1	0.032*	15.265	1.270	183.512
History of hypoglycemia								
No (Ref)								
Yes	2.233	1.346	2.752	1	0.097	9.324	0.067	130.391
History of PROM								
No (Ref)								
Yes	3.346	1.215	7.588	1	0.006*	28.401	2.626	307.183
Screentime duration								
< 1 hour (Ref)								
> 1 hour	3.858	0.675	32.629	1	< 0.001*	47.356	12.604	177.924
Mother's highest formal education								
Senior high school/ equivalent (Ref)								
Academy/university graduate	-1.331	0.653	4.164	1	0.041*	0.264	0.074	0.949
Place of residence								
Far from factory (Ref)								
Near factory	1.351	0.569	5.631	1	0.018*	3.861	1.265	11.784
Constant	-4.054	1.008	16.173	1	< 0.001	0.017		

Note: * — $p < 0.05$, statistically significant.

[15]. This difference may be explained by MRI findings showing structural brain differences between males and females with ASD, as well as links between autism and elevated testosterone levels that negatively impact cognitive development [16].

Birth order is also associated with ASD risk, where younger siblings were more commonly diagnosed with ASD than first-born children. This may be due to limited parental interaction and attention, as well as differing parenting styles influenced by cultural practices [17]. Other studies have reported that later-born children are more at risk of intellectual disabilities [18], although some research shows higher risk in first or fourth-born children [19]. The “stoppage rule” — the tendency of parents to stop having more children after the birth of a child with ASD — may also explain why youngest children are more often diagnosed with ASD.

Folic acid plays a critical role in DNA methylation, RNA replication, and optimal neuropsychiatric and nervous system development. Its deficiency increases the risk of ASD [20]. Research shows that prenatal folic acid supplementation (≥ 400 $\mu\text{g/day}$) reduces the risk of ASD by 43 % (OR 0.57, 95% CI 0.41–0.78) and a study in Norway found higher rates of ASD in children born to mothers who did not take folic acid supplements [1]. However, excessive supplementation ($> 1,000$ $\mu\text{g/day}$) can disrupt DNA methylation and lead to synaptic defects and gene expression disorders that contribute to ASD [15, 20]. Therefore, appropriate dosing of folic acid supplementation is essential to optimize fetal brain development.

A history of PROM can increase the risk of ASD due to hypoxic exposure and systemic inflammation, which can impair central nervous system development [6]. Previous studies have shown that maternal infections, a known risk factor for PROM, are associated with increased ASD risk (OR 1.32, 95% CI 1.20–1.46) through maternal immune activation mechanisms. This raises levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-1b, and IL-8, contributing to disrupted brain development [21–23]. Prenatal hypoxia also leads to neurotransmitter disruptions — dopamine and glutamate imbalance, structural brain changes, and reduced synaptic plasticity, all of which are linked to cognitive and behavioral issues observed in ASD [24, 25].

Screen time duration of more than one hour per day was significantly associated with ASD, possibly due to reduced social and cognitive stimulation from parents, as well as negative impacts on language development, behavior, and sleep [26, 27]. Another underlying mechanism may involve exposure to electromagnetic waves (1,800–2,200 MHz) from electronic devices, which can increase oxidative stress, damage DNA, and trigger neuronal apoptosis [19]. These waves can also impair synaptogenesis by increasing calcium signaling and over-activating NMDA receptors [28]. EEG studies have shown increased theta wave activity in the frontal and posterior cortices and disturbances in excitation-inhibition coordination in the nervous system, which are correlated with ASD symptoms [1, 29].

Maternal education level was related to help-seeking behavior and ASD severity, with mothers with higher educa-

tion levels being more vigilant of ASD symptoms and more likely to seek early diagnosis [22]. Some studies found no significant relationship between maternal education and ASD incidence [30]. However, lower education was linked to more severe ASD [31]. Maternal education also influences the quality of antenatal care, parenting styles, and home environment, which all play a role in child development. However, higher education levels may also increase the likelihood of ASD diagnosis due to greater awareness of autism symptoms.

Proximity of residence to industrial plants is a risk factor for ASD due to exposure to pollutants and neurotoxic substances from industrial emissions contaminating air, water, and soil, including heavy metals (lead, mercury, arsenic), pesticides, air particulates, and microplastics [27, 32]. Studies show that areas with high industrial exposure have higher ASD prevalence (9.58 vs 6.66 cases per 1,000 people, $p = 0.002$) [27]. Moreover, pollutants such as nitrogen oxide significantly correlated with ASD incidence (OR 1.07, 95% CI 1.01–1.13) [33]. Additionally, prenatal and postnatal microplastic exposure can cause ASD symptoms through inflammation, oxidative stress, and genetic mutations that damage DNA and RNA such as exposure to lead and airborne pollutants like 1,3-butadiene [34, 35]. Gut microbiota disruption affecting the gut-brain axis and the upregulation of genes (EGR-1 and ARC) also play roles in ASD pathogenesis [34]. However, beyond proximity, other factors like timing of exposure (prenatal or postnatal), substance toxicity, and frequency and intensity of exposure also influence ASD risk in the population [32].

Conclusions

This study found that several significant factors are associated with the occurrence of ASD, including being male, being the youngest child, no history of folic acid use, a history of premature rupture of membranes, screen time duration of more than one hour, maternal education below high school level, and living near a factory. Future studies are expected to increase the sample size, extend the study duration, and explore prenatal and perinatal risk factors more deeply to obtain more representative and comprehensive results.

References

1. Wang J, Barstein J, Ethridge LE, Mosconi MW, Takarae Y, Sweeney JA. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord.* 2013;5(1):24. doi: 10.1186/1866-1955-5-24.
2. Maritska Z, Prananjaya BA, Parisa N. The First Look in Autism Spectrum Disorder (ASD) Geographical Distribution in National Reference Hospital, South Sumatera Region, Indonesia. *Bioscientia Medicina.* 2020;4(2):26-31.
3. Aditya CJ, Dahliana JK, Widodo AD, Sekartini R. Autism spectrum disorder screening in children aged 16–30 months using the Modified Checklist for Autism in Toddlers-Revised (M-CHAT-R). *Paediatr Indones.* 2021;61(5):247-252.
4. Lenart A, Pasternak J. Resources, Problems and Challenges of Autism Spectrum Disorder Diagnosis and Support System in Poland. *J Autism Dev Disord.* 2021.

5. Aishworiya R, Valica T, Hagerman R, Restrepo B. An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):248-262.
6. Jiang X, Song M, Qin W, Xiao J, Xu X, Yuan Q. Nonpharmaceutical therapy for autism spectrum disorder: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(7):e28811.
7. Gliga T, Jones EJ, Bedford R, Charman T, Johnson MH. From early markers to neuro-developmental mechanisms of autism. *Dev Rev*. 2014;34(3):189-207.
8. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgrad Med J*. 2022;98(1159):389-394.
9. Wei Q, Xiao Y, Yang T, et al. Predicting autism spectrum disorder using maternal risk factors: A multi-center machine learning study. *Psychiatry Res*. 2024;334:115789.
10. Botelho RM, Silva ALM, Borbely AU. The Autism Spectrum Disorder and Its Possible Origins in Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(3):244.
11. Schuck RK, Flores RE, Fung LK. Brief Report: Sex/Gender Differences in Symptomatology and Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(6):2597-2604.
12. Bai D, Marrus N, Yip BHK, Reichenberg A, Constantino JN, Sandin S. Inherited Risk for Autism Through Maternal and Paternal Lineage. *Biol Psychiatry*. 2020;88(6):480-487.
13. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry*. 2021;12:744709.
14. Gesi C, Carmassi C, Ceresoli D, et al. Gender differences in misdiagnosis and delayed diagnosis among adults with autism spectrum disorder with no language or intellectual disability. *Brain Sci*. 2021;11(7):912.
15. Wiens D, DeSoto MC. Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism? A Review. *Brain Sci*. 2017;7(11):149.
16. Napolitano A, Schiavi S, La Rosa P, et al. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Diagnostic, Neurobiological, and Behavioral Features. *Front Psychiatry*. 2022;13:889636.
17. Fukuya Y, Fujiwara T, Isumi A, Doi S, Ochi M. Association of Birth Order with Mental Health Problems, Self-Esteem, Resilience, and Happiness Among Children: Results From A-CHILD Study. *Front Psychiatry*. 2021;12:638088.
18. Alvares GA, Licari MK, Stevenson PG, et al. Investigating associations between birth order and autism diagnostic phenotypes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021;62(8):961-970.
19. Andoy Galvan JA, Ramalingam PN, Patil SS, et al. Mode of delivery, order of birth, parental age gap and autism spectrum disorder among Malaysian children: A case-control study. *Heliyon*. 2020;6(10):e05068.
20. Hoxha B, Hoxha M, Domi E, et al. Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge. *Cells*. 2021;10(8):1976.
21. Tioleco N, Silberman AE, Stratigos K, et al. Prenatal maternal infection and risk for autism in offspring: A meta-analysis. *Autism Res*. 2021;14(6):1296-1316.
22. Ellul P, Maruani A, Vantalón V. Maternal immune activation during pregnancy is associated with more difficulties in socio-adaptive behaviors in autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 2023;13:17687.
23. O'Connor TG, Ciesla AA. Maternal immune activation hypotheses for human neurodevelopment: some outstanding questions. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(5):471-479.
24. Giannopoulou I, Pagida MA, Briana DD, Panayotacopoulou MT. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones (Athens)*. 2018;17(1):25-32.
25. Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiol Res*. 2020;69(2):199-213.
26. Alrahili N, Almarshad NA, Alturki RY, et al. The Association Between Screen Time Exposure and Autism Spectrum Disorder-Like Symptoms in Children. *Cureus*. 2021;13(10):e18787.
27. Alenazi SA, Hasham SH, Hanif I, et al. Association of Screen Time Exposure with Autism Spectrum Disorder in Four to Six-Year-Old Children in Arar City, Saudi Arabia. *Cureus*. 2024;16(5):e61447.
28. Pall ML. Central Causation of Autism/ASDs via Excessive $[Ca^{2+}]_i$ Impacting Six Mechanisms Controlling Synaptogenesis during the Perinatal Period: The Role of Electromagnetic Fields and Chemicals and the NO/ONOO(-) Cycle, as well as Specific Mutations. *Brain Sci*. 2024;14(5):454.
29. Deng Q, Wu C, Parker E, et al. Mystery of gamma wave stimulation in brain disorders. *Mol Neurodegener*. 2024;19(1):96.
30. Yuan JJ, Zhao YN, Lan XY, Zhang Y, Zhang R. Prenatal, perinatal and parental risk factors for autism spectrum disorder in China: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):219.
31. Dong HY, Feng JY, Li HH, et al. Non-parental caregivers, low maternal education, gastrointestinal problems and high blood lead level: predictors related to the severity of autism spectrum disorder in Northeast China. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):11.
32. Biosca-Brull J, Pérez-Fernández C, Mora S, et al. Relationship between autism spectrum disorder and pesticides: a systematic review of human and preclinical models. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5190.
33. Pagalan L, Bickford C, Weikum W, et al. Association of Prenatal Exposure to Air Pollution with Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr*. 2019;173(1):86-92.
34. Zaheer J, Kim H, Ko IO, et al. Pre/post-natal exposure to microplastic as a potential risk factor for autism spectrum disorder. *Environ Int*. 2022;161:107121.
35. Pugsley K, Scherer SW, Bellgrove MA, Hawi Z. Environmental exposures associated with elevated risk for autism spectrum disorder may augment the burden of deleterious de novo mutations among probands. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):710-730.

Received 20.05.2025

Revised 02.07.2025

Accepted 19.07.2025

Information about authors

Farahdina, MD, Resident, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, e-mail: farahdina-2021@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0001-6994-6564>

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>

Izzatul Fithriyah, MD, Department of Psychiatry, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia, e-mail: izzatul-fithriyah@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0003-3385-0653>

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.

Farahdina, Irwanto, Izzatul Fithriyah

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia

Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Фактори ризику розладів аутистичного спектра в Індонезії

Резюме. Актуальність. Розлади аутистичного спектра (РАС) — це складні порушення нейророзвитку, на які впливають генетичні й екологічні фактори, причому епігенетичні механізми відіграють центральну роль у регуляції генів. Раннє виявлення факторів ризику є важливим для своєчасного втручання, особливо в дітей віком 1–3 роки, коли діагностика залишається складною. **Матеріали та методи.** Це дослідження типу «випадок — контроль» спрямоване на виявлення пренатальних, перинатальних і постнатальних факторів, пов'язаних із виникненням РАС у дітей раннього віку. У нього було залучено 156 учасників (79 — із РАС та 77 — контрольна група) віком 1–3 роки, які проходили обстеження в лікарні загально-го профілю імені Dr. Soetomo. Дані було зібрано з медичних карток та структурованих інтерв'ю з батьками, що охоплювали такі змінні, як стан здоров'я матері, історія пологів, сімейний анамнез, соціально-економічний статус і вплив довкілля. **Результати.** Статистичний аналіз з використанням двовимірної та багатовимірної логістичної регресії виявив кілька значущих факторів ризику. До них належали чоловіча стать

(відношення шансів (ВШ): 5,634, $p = 0,011$), статус наймолодшої дитини в родині (ВШ: 4,022, $p = 0,023$), відсутність прийому фолієвої кислоти матір'ю під час вагітності (ВШ: 15,265, $p = 0,032$), передчасний розрив плодових оболонок в анамнезі (ВШ: 28,401, $p = 0,006$), а також проведення перед екраном понад 1 год на день (ВШ: 47,356, $p < 0,001$). Крім того, нижчий рівень освіти матері та проживання поблизу промислових зон були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку РАС. **Висновки.** Отримані результати підкреслюють багатофакторну етіологію РАС та важливість модифікованих пренатальних та постнатальних факторів. Підвищення рівня освіченості матерів, належний пренатальний догляд, прийом фолієвої кислоти та зменшення часу перед екраном у ранньому віці можуть стати ефективними стратегіями профілактики РАС. Необхідні подальші дослідження для вивчення механізмів цих зв'язків і підтвердження результатів у більших популяціях.

Ключові слова: розлад аутистичного спектра; фактори ризику; раннє дитинство; пренатальний та постнатальний вплив; час, проведений перед екраном

Ali M. Al-Fayyadh¹, Hussein A. Alsalkhi², Dena R. Alhillawy³, Alaa Jumaah Manji Nasrawi²¹Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq²Faculty of Medicine, Kufa University, Najaf, Iraq³Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Ivabradine as an add-on drug in the management of tetralogy of Fallot

Abstract. Background. Clinical presentations in tetralogy of Fallot (TOF) patients are variable and depend on the severity of right ventricular outflow obstruction, size of pulmonary arteries, and associated cardiac abnormalities. Symptomatic infants and children waiting for surgery usually suffer from recurrent hypercyanotic spells, exercise intolerance, and aggravation of cyanosis and hypoxia by exertion. The purpose of the study was to determine the role of ivabradine in the management of symptomatic patients with TOF as an add-on treatment with β -blockers (propranolol).

Materials and methods. This clinical trial was conducted at Al Zahraa Teaching Hospital and Al Najaf Cardiac Center (Najaf, Iraq) from January 2023 to May 2024. It included 100 infants and children diagnosed with TOF. Fifty patients were assigned to the control group who received placebo, and 50 patients to the study group who received ivabradine. Patients were admitted to the hospital for observation 24–48 hours after the starting dose of therapy. Follow-up was after one week for the first visit, then every 2 weeks, with echocardiography, electrocardiography, vital signs, and oxygen saturation recorded at each visit. **Results.** 90 % of patients were responding to treatment in the study group, and there was a significant association between the type of drug used and the response ($P < 0.001$); non-responders (46 %) took propranolol only. A significant increase was found in the O_2 saturation after treatment from the baseline in both groups ($P < 0.001$). There was a significant association between drugs used and adverse events in children ($P = 0.011$).

Conclusions. Administration of ivabradine in combination with propranolol to control symptoms of TOF proves to be beneficial therapy with minimal adverse events.

Keywords: tetralogy of Fallot; ventricular outflow obstruction; β -blockers; ivabradine

Introduction

Tetralogy of Fallot (TOF) represents the commonest form of cyanotic congenital heart disease across all ages. Cyanosis, the most evident clinical presentation, is usually absent at birth and develops and progresses over the first few months of life. Clinical presentations are variable and depend on the severity of right ventricular outflow tract obstruction, size of pulmonary arteries, and associated cardiac abnormalities [1–3].

Surgical management of TOF has evolved over the years, and neonatal repair or complete correction by age of 3–6 months is now the applied strategy in most developed countries [4–6]. In developing countries, including ours, the surgical correction of TOF is almost always delayed, and correction after one year is the usual approach [7]. Symptomatic infants and children waiting for surgery usually suf-

fer from recurrent attacks of hypercyanotic spells, exercise intolerance, and aggravation of cyanosis and hypoxia by exertion. Those patients are usually treated with daily oral propranolol to decrease heart rate, improve right ventricular outflow tract spasm, and increase pulmonary blood flow and arterial oxygenation. Still, long-term daily treatment is limited by multiple observations, such as the need for relatively high doses to achieve therapeutic effect, loss of efficacy with time, and development of undesirable effects in many patients [8–11].

Ivabradine has fewer adverse events and is widely used to treat different cardiac diseases like heart failure, angina pectoris, cardiomyopathy, junctional ectopic tachycardia, and refractory supraventricular tachycardia [12–16]. However, no study has shown its role or effect in children with TOF. In this study, we added ivabradine beside propranolol to the

symptomatic TOF patients waiting for surgery and studied its impact on improving clinical status, increasing arterial oxygenation, and reporting adverse effects.

Materials and methods

Patients

This clinical trial study included 100 infants and children diagnosed with TOF at Al Zahraa Teaching Hospital and Al Najaf Cardiac Center (Najaf, Iraq) from January 2023 to May 2024. All patients were symptomatic, and an arrangement for surgical management was started at diagnosis. Fifty patients were assigned to the control group who received placebo and propranolol, and 50 patients to the study group who received ivabradine in addition to propranolol.

Diagnosis was confirmed using a GE Vivid E9 echocardiography machine by a pediatric cardiologist. Baseline electrocardiography, chest radiography, complete blood count, C-reactive protein, renal and liver function tests were performed. Recording of age, sex, weight, clinical features (namely cyanotic spell (CS), cyanosis on exertion (COE), and dyspnea on exertion (DOE)), heart rate, and oxygen saturation was applied for all patients.

Consent was obtained from all families; clinical effects and possible side effects were discussed thoroughly. Patients were assigned to the study through a single-blind standard randomization. Inclusion criteria: preoperative symptomatic TOF, age over 6 months, no contraindication for ivabradine treatment, referral for surgical management. Exclusion criteria: less than 6 months of age, adults with TOF, postoperative TOF patients, contraindication for using ivabradine or propranolol, patients or families who refuse treatment or are non-adherent to regular medical visits, and families who refuse referring for surgical management. All patients received oral propranolol at a dose of 0.25–1.5 mg/kg 3–4 times/day. The starting dose of ivabradine was 0.05 mg/kg divided into two doses with meals and increased by 0.05 mg/kg/week to a maximum dose of 0.2 mg/kg twice daily. Dose was increased or decreased according to clinical response, heart rate reduction (by 10–20 % of the baseline reading), and development of side effects. The propranolol dose in the study group was 0.25–0.5 mg/kg 3–4 times/day.

Methods

Patients who were diagnosed with TOF and met the inclusion criteria were included in the study. A detailed echocardiographic study was performed regarding the size of pulmonary arteries and associated cardiac lesions. Pulmonary arteries were classified as good (GPA), fair (FPA), and small (SPA) if the z-score is > -2, -2 to -3, and -3 to -4, respectively. A pharmacist prepared the drug treatment (ivabradine and placebo) as an oral suspension. Patients were admitted for 24–48 hours after the starting dose of treatment to observe the therapeutic effect and look for the development of side effects. Before discharging the patient, the families were informed to observe their child for improvement or worsening of clinical status, recording oxygen saturation and heart rate (by pulse oximeter) daily, and to contact us anytime through a free phone number and the preformed website. The appointment for checking was after one week for the

first visit, then every 2 weeks, with echocardiography, electrocardiography, vital signs, and oxygen saturation evaluated at each visit. The average of multiple readings recorded by families during follow-up visits was considered for the final analysis of oxygen saturation and heart rate response to the treatment. Clinical response as noticed by families was constricted to 3 noticeable parameters: severity and frequency of cyanotic spells, exertional dyspnea, and exertional cyanosis. The beneficial role of ivabradine was defined by improvement of the clinical status of patients as noticed and recorded by their families, improvement of oxygen saturation, and lack of significant side effects.

Ethical considerations

The study was carried out after obtaining research ethical clearance (No. 118 in 2023) from the College of Medicine Ethics Committee, University of Kufa, and consent of the recruited children was collected after a full explanation about the purpose of the research to the parents.

Statistical analysis

Data from all patients were tabulated in an Excel file. A statistical analysis was done using Statistical Package for the Social Sciences version 23. We use mean, standard deviation (SD), range, number, and percentage as descriptive statistics and chi-square, independent sample t-test, and t-test as analytic statistics. P value ≤ 0.05 was regarded as significant.

Results

Baseline characteristics of children are shown in Table 1.

Table 1. Baseline patient data

Characteristics		Values
Age, months		21.01 ± 16.10 (7–60)
Weight, kg		9.34 ± 3.87 (4–20)
O ₂ (before)		71.12 ± 4.44 (59–84)
Heart rate, beat/min (before)		116.06 ± 6.51 (101–130)
Gender	Male	53 (53)
	Female	47 (47)

Note: data are presented as mean ± SD (range) or n (%).

There was no significant difference between two groups regarding age (P = 0.897), weight (P = 0.762), and duration of treatment (P = 0.342) (Table 2). Also, there was no significant difference in terms of gender distribution (P = 0.841) (Fig. 1).

An echocardiographic study was performed to evaluate the pulmonary artery size for each patient with TOF in both groups. There was no significant difference between them regarding the severity of disease (P = 0.530), as shown in Table 3.

Cyanotic spells and cyanosis on exertion were the most common combination of symptoms in both groups. There was no significant difference in the clinical presentation between two groups (P = 0.110) (Table 4).

The two groups had no significant difference regarding the associated lesions (P = 0.882) as shown in Table 5.

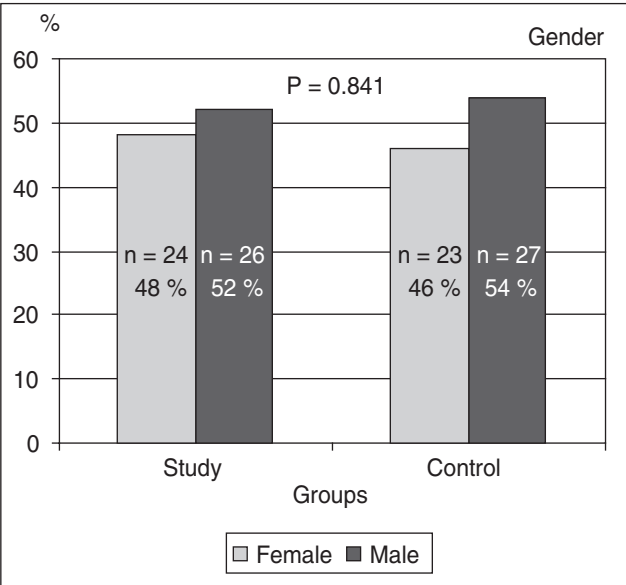


Figure 1. Gender distribution in the study and control groups

There was a significant association between the type of drug used and the response of patients ($P < 0.001$), in which 82.1 % of non-responders were using propranolol only (Table 6).

There was a significant increase in the O_2 saturation after treatment from the baseline in both groups ($P < 0.001$)

(Table 7). To achieve a sustained decrement of heart rate in the control group, the required propranolol dose was more than 1 mg/kg 3–4 times/day. There was a significant decrease in the heart rate after treatment from the baseline in both groups ($P < 0.001$) (Table 7).

Bronchospasm was detected in 16 (32 %) of 50 patients in the control group and in 4 (8 %) of 50 in the study group. The family or their doctor discontinued treatment in all patients who developed bronchospasm. Bradycardia was documented in a few patients in both groups, but there were a little more cases in the study group (10 vs. 7). Still, no treatment discontinuation occurred, and the heart rate was controlled by dose re-adjustment. There was a significant association between drugs used and adverse events in children ($P = 0.011$) (Table 8).

Nearly two-thirds of all patients received surgical treatment during the study period: 27 patients (54 %) in the study group and 34 (68 %) in the control group. There was no significant difference in the type of surgery between the groups ($P = 0.317$).

Discussion

In this study, we follow a single-blind systematic randomization with a total sample size of 100 patients divided into two groups: the control group, which involved those treated with oral propranolol plus placebo, and the study group, which included people receiving oral ivabradine in addition to propranolol. There were no significant diffe-

Table 2. Comparison of age, weight, and duration of treatment between the study and control groups, mean $\pm$ SD (range)

Variable	Study group	Control group	P value
Age, months	21.2 $\pm$ 17.1 (7–60)	20.8 $\pm$ 15.1 (7–60)	0.897
Weight, kg	9.22 $\pm$ 3.98 (4–20)	9.46 $\pm$ 3.80 (4.5–20)	0.762
Duration, months	3.12 $\pm$ 1.31 (1–5)	2.88 $\pm$ 1.18 (1–5)	0.342

Table 3. Echocardiographic characteristics of TOF patients in the study and control groups, n (%)

Parameters	Study group	Control group	Total	P value
TOF + FPA	25 (53.2)	22 (46.8)	47	0.530
TOF + GPA	11 (40.7)	16 (59.3)	27	
TOF + SPA	14 (53.8)	12 (46.2)	26	

Table 4. Clinical presentations of patients in the study and control groups, n (%)

Presentation	Study group	Control group	Total	P value
COE	4 (57.1)	3 (42.9)	7	0.110
COE + DOE	14 (45.2)	17 (54.8)	31	
CS	5 (83.3)	1 (16.7)	6	
CS + COE	15 (37.5)	25 (62.5)	40	
CS + DOE	3 (60)	2 (40)	5	
CS + COE + DOE	6 (85.7)	1 (14.3)	7	
DOE	3 (75)	1 (25)	4	

rences regarding demographic, anatomical, and clinical characteristics between two groups as shown in Tables 1–5, Fig. 1.

The clinical spectrum of presentations in both control and study groups includes cyanotic spells, cyanosis on exertion, and dyspnea on exertion (exercise intolerance). Some patients had one of these clinical features, while others had two or all. Cyanotic spells incidence was slightly higher in the study group, but there was no significant difference in the clinical features between the study and control groups

(Table 4). An article by Fanous and Mogyorósy that examined 6 case series concluded that the administration of propranolol for preoperative TOF patients who had cyanotic spells can reduce them. Propranolol effectively prevented cyanotic spell recurrence in 67 % of patients [17]. It is used to control hypercyanotic episodes in TOF patients; propranolol effectiveness is related to its characteristic of reduction in RV outflow impedance [9]. A high percentage of the patients (90 %, 45 of 50) from the study group who received a combination of propranolol and ivabradine re-

Table 5. Associated cardiac lesions in the study and control groups, n (%)

Lesion	Study group	Control group	P value
Patent foramen ovale	7 (14)	5 (10)	0.882
Small arterial septal defect	2 (4)	3 (6)	
Patent ductus arteriosus	3 (6)	3 (6)	
Left superior vena cava	1 (2)	2 (4)	
Right aortic arch	3 (6)	2 (4)	
Partial anomalous pulmonary venous drainage	0 (0)	1 (2)	
Coronary abnormality	2 (4)	1 (2)	
Total	18 (36)	17 (34)	

Table 6. Association between the response of patients and the drugs used

Response	Study group	Control group	Total	P value
No response	5 (17.9)	23 (82.1)	28	< 0.001
Response to treatment	45 (62.5)	27 (37.5)	72	

Table 7. Comparison of O₂ saturation and heart rate before and after treatment in the study and control groups, mean ± SD

Groups	Indicator	Before	After	P value
Study	O ₂ saturation	71.50 ± 5.17	79.00 ± 4.51	< 0.001
	Heart rate	115.60 ± 6.17	100.00 ± 5.75	
Control	O ₂ saturation	70.74 ± 3.58	76.18 ± 3.56	
	Heart rate	116.40 ± 6.86	102.60 ± 5.95	

Table 8. Association between adverse events and the drug used

Adverse events	Study group	Control group	Total	P value
Bradycardia	10 (58.8)	7 (41.2)	17	0.011
Bronchospasm	4 (20)	16 (80)	20	
No adverse events	36 (57.1)	27 (42.9)	63	

Table 9. Comparison of surgically treated patients in the study and control groups, n (%)

Surgery	Study group	Control group	P value
Blalock-Taussig shunt	3 (6)	8 (16)	0.317
Corrective surgery	24 (48)	26 (52)	
Total	27 (54)	34 (68)	

sponded to treatment. There was significant improvement in the symptoms, while in the control group, 46 % (23 of 50) of patients were not responding to treatment (Table 6). Besides significant improvement of oxygen saturation (Table 7) and lack of significant side effects (Table 8), this result confirms the beneficial role of ivabradine as an add-on drug in treating symptomatic infants and children with TOF waiting for surgical treatment.

To achieve a therapeutic response in the control group, a high dose of oral propranolol was required (1–1.5 mg/kg 3–4 times/day), which was significantly associated with more side effects. Their development, especially bronchospasm, interfered with treatment adherence, and non-compliance was higher in the control group. On the other hand, adding ivabradine resulted in therapeutic response without further increasing propranolol dose (the usual dose was 0.25–0.5 mg/kg 3–4 times/day) and, therefore, fewer significant side effects. Beta-blocker efficacy, therapeutic dose adjustment, and dose-related side effects have been evaluated in many studies [10, 17–19].

Although bradycardia was reported more frequently in the study group (10 vs. 7 patients), it was statistically non-significant and easily controlled by de-escalation of ivabradine dose without the need to discontinue treatment. The most important observation in this study was that the bronchospasm was less in the study group (propranolol and ivabradine) than in the control group (propranolol only), which means that the use of ivabradine was successful in reducing the incidence of bronchospasm in treated patients. The ASSOCIATE trial that studied the role of ivabradine as anti-ischemic and anti-anginal medication in patients with angina who were commonly using β -blocker therapy (atenolol) showed that a combination of ivabradine and atenolol produces gradual efficacy, and there were no side effects [13, 20]. Recently, Arvind et al. concluded that administration of ivabradine orally to 94 children who developed junctional ectopic tachycardia postoperatively was not inferior to amiodarone, and adverse events like bradycardia, derangement of liver or renal function, or hypotension were not reported [15].

Improvement of arterial oxygen saturation was recorded in both the control and study groups, probably secondary to improved right ventricle outflow tract spasm, decreased heart rate, and enhanced diastolic filling by propranolol and ivabradine. An increase in oxygen saturation was more evident in the study group due to the aforementioned reasons.

Single-stage total surgical correction is the preferred management in patients with TOF, and shunt operation is usually preserved for small infants with small pulmonary arteries or significant co-morbidities [5–7, 21, 22]. Although it was statistically non-significant, more shunt procedures in the control group (8 vs. 3 patients) may indirectly refer to the beneficial effect of patient stability before surgery in choosing the surgical treatment option (Table 9).

The clinical outcomes observed in this study align with other pediatric research conducted at Al Zahraa Teaching Hospital, such as the findings on retinopathy of prematurity screening, which highlight the institution's role in advancing specialized care for high-risk pediatric populations [23].

Metabolic monitoring in pediatric patients is crucial, extending beyond congenital heart disease, as demonstrated by research on insulin resistance and lipid profiles in conditions such as polycystic ovary syndrome [24]. The study concentrated on cardiovascular parameters in TOF, highlighting the relationship between metabolic dysregulation (insulin resistance) and systemic complications. This emphasizes the necessity for thorough biomarker evaluations in high-risk populations. Future research may investigate the potential of similar metabolic assessment, including the HOMA index and lipid profiling, to provide prognostic insights in patients with TOF, especially those undergoing extended preoperative management.

Conclusions

This novel study has demonstrated for the first time that using ivabradine in combination with propranolol to control symptoms of TOF proves to be a beneficial therapy. It shows ivabradine's valuable role in TOF patients.

Recommendations

Ivabradine is safe and effective when used in combination with propranolol in symptomatic TOF patients. Further studies are required to clarify the role of ivabradine as monotherapy in this population.

References

1. Dib N, Chauvette V, Diop MS, Bouhout I, Hadid M, et al. Tetralogy of Fallot in low- and middle-income countries. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis.* 2023;3(2):67–73. doi: 10.1016/j.cjpc.2023.12.002.
2. Horenstein MS, Diaz-Frias J, Guillaume M. Tetralogy of Fallot. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.*
3. Haas NA, Driscoll DJ, Rickert-Sperling S. Clinical presentation and therapy of tetralogy of Fallot and double-outlet right ventricle. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1441:617–627. doi: 10.1007/978-3-031-44087-8_35.
4. Persson J, Gyllencreutz Castellheim A, Dellborg M, et al. Survival trends in children with tetralogy of Fallot in Sweden from 1970 to 2017. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2314504. doi: 10.1001/jamanet-woropen.2023.14504.
5. Thangappan K, Fatuzzo S, Zafar F, Winlaw D, Lehenbauer D, et al. Management of neonates admitted with tetralogy of Fallot: changing patterns across the United States. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(4):1419–1426. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.08.064.
6. Van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1530. doi: 10.12688/f1000research.17174.1.
7. Sandoval N, Carreño M, Novick WM, Agarwal R, Ahmed I, et al. Tetralogy of Fallot repair in developing countries: International Quality Improvement Collaborative. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(5):1446–1451. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.080.
8. Mahmoud ABS, Tantawy AE, Kouatli AA, Baslaim GM. Propranolol: a new indication for an old drug in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:184–187.
9. Kadam SV, Tailor K, Kulkarni S, Mohanty S, Radhakrishnan HB, Rao SG. Effect of preoperative propranolol on postoperative junctional ectopic tachycardia after complete surgical repair of tetralogy of Fallot: a prospective observational study. *Niger J Cardiol.* 2015;12:115–119.

10. Ito R, Ogawa K, Mori T, Sugamoto K, Hishitani T, et al. Hypoglycemia in children with tetralogy of Fallot treated with beta-blocker. *J Pediatr Cardiol Card Surg*. 2017;1:61-69.
11. Morgan N, Lopez-Colon D, Brinkley L, Chandran A, Gupta D. Propranolol therapy in tetralogy of Fallot: treating the echocardiogram or treating the patient. *Pediatr Cardiol*. 2024 Jul 17. doi: 10.1007/s00246-024-03580-z.
12. Abdin A, Komajda M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, et al; SHIFT Investigators. Efficacy of ivabradine in heart failure patients with a high-risk profile (analysis from the SHIFT trial). *ESC Heart Fail*. 2023;10(5):2895-2902. doi: 10.1002/ehf2.14455.
13. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003;107(6):817-823. doi: 10.1161/01.cir.0000048143.25023.87.
14. Yang J, Lv T, Zhou J, Lin H, Zhao B, et al. The effect of ivabradine therapy on dilated cardiomyopathy patients with congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1149351. doi: 10.3389/fcvm.2023.1149351.
15. Arvind B, Kothari SS, Juneja R, Saxena A, Ramakrishnan S, et al. Ivabradine versus amiodarone in the management of postoperative junctional ectopic tachycardia: a randomized, open-label, noninferiority study. *Clin Electrophysiol*. 2021;7:1052-1060.
16. Younis NK, Abi-Saleh B, Al Amin F, El Sedawi O, Tayeh C, et al. Ivabradine: a potential therapeutic for children with refractory SVT. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:660855.
17. Fanous E, Mogyórosy G. Does the prophylactic and therapeutic use of beta-blockers in preoperative patients with tetralogy of Fallot significantly prevent and treat the occurrence of cyanotic spells? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(4):647-650. doi: 10.1093/icvts/ivx135.
18. Gawalkar AA, Shrimanth YS, Batta A, Rohit MK. Management of Tet Spell — an updated review. *Curr Res Emerg Med*. 2021;1:1002.
19. Graham EM, Bandisode VM, Bradley SM, Crawford FA Jr, Simsic JM, Atz AM. Effect of preoperative use of propranolol on postoperative outcome in patients with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2008;101(5):693-695. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.10.033.
20. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30:540-548.
21. Al Mosa A, Bernier PL, Tchervenkoy CI. Considerations in the timing of surgical repair in tetralogy of Fallot. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis*. 2023;2(6 Pt A):361-367. doi: 10.1016/j.cjpcp.2023.10.006.
22. Vanderlaan RD, Barron DJ. Optimal surgical management of tetralogy of Fallot. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis*. 2023;2(6 Pt A):352-360. doi: 10.1016/j.cjpcp.2023.09.003.
23. Neamah GT, Al Nwaini MQ, Abd KA, Nasrawi AJM, Hussein SRM. Retinopathy of prematurity, a two-year experience at the ROP screening unit from Al Zahraa Teaching Hospital, Al-Najaf, Iraq. *J Med Life*. 2022;15(11):1431-1436. doi: 10.25122/jml-2022-0060.
24. Hussein SRM, Sadiq AM, Johar SA, Nasrawi AJM. Insulin level, lipid profile, and HOMA index in lean and obese patients with polycystic ovary syndrome. *J Med Life*. 2023;16(8):1258-1263. doi: 10.25122/jml-2023-0040.

Received 01.06.2025

Revised 11.07.2025

Accepted 21.07.2025

Information about authors

Ali M. Al-Fayyadh, Department of Pediatrics, Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq
 Hussein A. Alsalkhi, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kufa University, Najaf, Iraq
 Dena R. Alhillawy, Department of Family Medicine, Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq
 Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@uokufa.edu.iq; https://orcid.org/0000-0002-7638-2055

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

Ali M. Al-Fayyadh¹, Hussein A. Alsalkhi², Dena R. Alhillawy³, Alaa Jumaah Manji Nasrawi²

¹Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

²Faculty of Medicine, Kufa University, Najaf, Iraq

³Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Івабрадин як додатковий препарат у лікуванні тетради Фалло

Резюме. Актуальність. Клінічні прояви в пацієнтів із тетрадою Фалло (ТФ) є варіабельними та залежать від ступеня обструкції вивідного тракту правого шлуночка, розміру легених артерій і супутніх серцевих порушень. Немовлята й діти із клінічними симптомами хвороби, які очікують на операцію, зазвичай страждають від рецидивуючих гіперціанотичних нападів, непереносимості фізичних навантажень і посилення ціанозу та гіпоксії при фізичному навантаженні. **Мета:** визначити роль івабрадину в лікуванні симптоматичних пацієнтів із ТФ як додаткової терапії β-блокаторами (пропранолол). **Матеріали та методи.** Це клінічне дослідження проводилося в навчальній лікарні Al Zahraa та кардіологічному центрі Al Najaf (Наджаф, Ірак) з січня 2023 року по травень 2024 року. У ньому взяли участь 100 дітей із діагнозом ТФ. П'ятдесят пацієнтів увійшли в контрольну групу, яка отримувала плацебо, ще 50 — у досліджувану групу, яка отримувала івабрадин. Хворих госпіталізували для спостереження через 24–48 годин

після початкової дози терапії. Подальше спостереження проводилося через тиждень після першого візиту, потім кожні 2 тижні, при цьому під час кожного візиту реєстрували ехокардіографічні, електрокардіографічні дані, життєво важливі показники та сатурацію кисню. **Результати.** 90 % пацієнтів досліджуваної групи відповіли на лікування, і спостерігався значний зв'язок між типом препарату, що використовувався, та відповіддю ($P < 0,001$); хворі, які не реагували на лікування (46 %), приймали лише пропранолол. Було виявлено значне збільшення сатурації O_2 після терапії порівняно з вихідним рівнем в обох групах ($P < 0,001$). Спостерігався значний зв'язок між використаними препаратами й побічними ефектами в дітей ($P = 0,011$). **Висновки.** Призначення івабрадину в комбінації з пропранололом для контролю симптомів ТФ є ефективною терапією з мінімальними побічними ефектами. **Ключові слова:** тетрада Фалло; обструкція вивідного тракту шлуночка; β-блокатори; івабрадин

Бактобліс

+ Лакто

Респіраторно-кишковий пробіотик



K12 + LGG

Ротова
порожнина



Кишківник

Для одночасного відновлення
мікрофлори верхніх дихальних
шляхів та кишківника



Курс вживання — 20 днів



×10 — під час прийому антибіотика

×10 — після завершення прийому
антибіотика

У ротовій порожнині^{1, 2}

- Зменшення тривалості респіраторних симптомів під час антибіотикотерапії
- Захист від повторного прийому антибіотика

У кишківнику³

- Захист від антибіотикасоційованої діареї
- Відновлення мікробіому кишківника після прийому антибіотиків

**Запобігання розвитку
резистентності до антибіотиків**

1. Di Piero F, Rizzo P, Poggi (2018). Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. Minerva Pediatr. 2018.
2. Ilchenko S.I., Fialkovska A.A., Ivanus S.H. (2020). The Effectiveness of Using Respiratory Probiotic Streptococcus Salivarius K12 in Children With Recurrent Tonsillitis. Actual Infectol.
3. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S (1999). Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. Pediatrics.
Реклама дієтичної добавки з цукром та підсолоджувачем Бактобліс + Лакто / Bactoblis® + Lacto. Не є лікарським засобом. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед використанням рекомендована консультація лікаря. Звіт МОЗ України № 01-28-A-611-25 від 22.05.2025 р.

Здраво

Мультисистемний вплив пробіотичних препаратів: оцінка комплексного лікування гострого тонзиліту у дітей

Резюме. Актуальність. Тонзиліт становить приблизно 0,4 % амбулаторних звернень у країнах Європи та США. Зазвичай причиною захворювання є вірусна інфекція, а передача збудника відбувається повітряно-краплинним шляхом від пацієнтів із гострим тонзилітом. Бета-гемолітичний стрептокок групи А (group A beta-hemolytic streptococcus) є причиною тонзиліту у 15–30 % дітей віком від 5 до 15 років, що збільшує ризик виникнення системних ускладнень. **Метою** дослідження стало вивчення ефективності застосування комплексного пробіотика, що містить культури живих бактерій *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG та вітамін D у вигляді холекальциферолу, у комплексному лікуванні гострого тонзиліту у дітей. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяло участь 48 дітей віком від 5 до 14 років, які шляхом випадкової вибірки були розподілені на дві групи: до основної увійшло 28 дітей, які протягом 20 днів у комплексному лікуванні отримували пробіотичну добавку; до контрольної групи увійшло 20 дітей, яким призначали стандартну терапію без пробіотика. Усім дітям проводилась оцінка за шкалою McIsaac, що дозволило визначити обсяг обмеження та лікування. **Результати.** Бактеріальна природа захворювання була верифікована у 12 (42,86 %) та 7 (35 %) дітей основної і контрольної груп відповідно. Дітям призначено антибактеріальний препарат. За віком, статтю, тривалістю захворювання та клінічним перебігом тонзиліту на початку спостереження пацієнти не відрізнялися ($p > 0,05$). У хворих обох груп з однаковою частотою спостерігалися біль у горлі, набряк/нашарування на мигдаликах, лімфаденопатія, лихоманка. Характеризуючи динаміку локальних симптомів у ході лікування, слід зауважити, що більш ніж у третини дітей, які отримували пробіотичну добавку, біль в горлі зник вже на 3-й день, на відміну від пацієнтів контрольної групи, де майже кожен третій пацієнт (30 %) продовжував скаржитися на біль в горлі навіть на 7-й день захворювання. Середня тривалість болю в горлі у дітей основної групи становила $2,67 \pm 0,62$ дня, у хворих контрольної групи — $4,91 \pm 1,16$ дня ($p < 0,05$). Аналогічну динаміку ми отримали, оцінюючи наявність чи відсутність набряку та нашарувань на мигдаликах. Через 6 місяців були оцінені такі критерії, як рецидив тонзиліту та частота гострих респіраторних захворювань, проведений аналіз чинників, які корелюють з ними. Слід зауважити, що стан на 7-й день лікування виявився найбільш сильним предиктором розвитку рецидиву ($R^2 = 0,78$). Тобто досягнення повної клінічної ремісії до 7-го дня перебігу гострого тонзиліту суттєво знижує формування схильності до хронізації та виникнення повторних епізодів. Другим важливим критерієм був прийом пробіотика, який також асоціюється зі зниженням ризику повторних рецидивів ($p = 0,0128$). **Висновки.** Призначення пробіотика у лікуванні гострого тонзиліту збільшує ймовірність клінічного одужання до 7-го дня захворювання та відповідно знижує частоту рецидивів у найближчому майбутньому. Дана модель має добру прогностичну цінність ($AUC = 0,75$, 95% ДІ 0,6495–0,8505; $p < 0,0001$) та свідчить, що застосування пробіотика *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG та вітаміну D знижує ризик повторного епізоду тонзиліту у дітей.

Ключові слова: гострий тонзиліт; діти; пробіотик *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG

Вступ

Тонзиліт, або запалення мигдаликів, становить приблизно 0,4 % амбулаторних звернень у країнах Європи та США [1]. Зазвичай у 70–95 % випадків причиною захворювання є вірусна інфекція — риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус і коронавірус, а передача збудника відбувається повітряно-краплинним шляхом від пацієнтів із гострим тонзилітом або рідше через безсимптомних носіїв [1, 2]. Менш поширеними етіологічними агентами є вірус Епштейна — Барр, цитомегаловірус, вірус гепатиту А та краснухи. Бактеріальні інфекції, спричинені бета-гемолітичним стрептококом групи А (GABHS, *group A beta-hemolytic streptococcus*), є причиною тонзиліту в 5–15 % випадків у дорослих і в 15–30 % у дітей віком від 5 до 15 років, але саме вони розширюють можливість виникнення системних ускладнень, таких як паратонзиллярний абсцес, гострий гломерулонефрит, ревматична лихоманка та скарлатина. Особливо прискіпливо необхідно підходити до ведення дітей з повторними епізодами, адже це не лише підвищує ризик розвитку системних процесів, але й тягне за собою призначення повторних курсів антибіотикотерапії, інколи навіть необдуманих.

Саме тому залишається надзвичайно перспективним пошук нових безпечних та ефективних засобів для лікування гострого тонзиліту та запобігання необґрунтованому призначенню антибактеріальних препаратів дітям [3]. Багато досліджень сьогодні проводиться в напрямку розширення можливостей застосування пробіотиків у практичній медицині, вивчається їх ефективність та безпечність. Ідеться про бактерії, що продукують лантибіотики, які мають величезний клінічний потенціал як засоби, альтернативні антимікробним препаратам, зокрема пробіотичний штам *Streptococcus salivarius* K12. Він утворює два антибактеріальних бактеріоцини (саліварицин А2, саліварицин В), які належать до I класу лантибіотиків, що інтенсивно пригнічують ріст *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, тому ефективно застосовується у лікуванні та профілактиці рецидивів тонзилітів, отитів та інших респіраторних патологій [4, 5]. Актуальними та перспективними є результати закордонних досліджень, які демонструють ефективність застосування даного перорального пробіотика з метою запобігання респіраторним інфекціям. Його призначають тривалими курсами до 90 днів [6, 7]. Під час перорального прийому *Streptococcus salivarius* K12, конкуруючи з патогенною мікрофлорою, колонізує порожнину рота, носоглотки і локально персистує протягом місяця від прийому останньої дози. Нами також проведено декілька від-

критих нерандомізованих клінічних досліджень у дітей із рецидивуючими захворюваннями дихальних шляхів, що приймали *Streptococcus salivarius* K12 з профілактичною метою. Отримані результати демонструють високу ефективність у запобіганні рецидивам респіраторних захворювань — як асоційованих із бета-гемолітичним стрептококом групи А, так і вірусної етіології. Важливо зауважити про високий профіль безпеки та відсутність побічних ефектів навіть при тривалому використанні *Streptococcus salivarius* K12, що надзвичайно важливо в роботі з педіатричною категорією пацієнтів.

Сучасний рівень біоінформатики та модернізовані технології розширюють можливості застосування пробіотичних препаратів, відкривають можливості для удосконалення форм, а саме поєднання з іншими біологічно активними компонентами, що здатні моделювати імунну відповідь щодо різних видів бактерій та вірусів [8].

Метою дослідження стало вивчення ефективності застосування респіраторно-кишкового пробіотика, що містить культури живих бактерій *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG та вітамін D у вигляді холекальциферолу (Бактобліс + Лакто), у комплексному лікуванні гострого тонзиліту у дітей.

Матеріали та методи

У відкрите нерандомізоване клінічне дослідження було залучено 48 дітей віком від 5 до 14 років з діагнозом «гострий тонзиліт», який встановлювався на

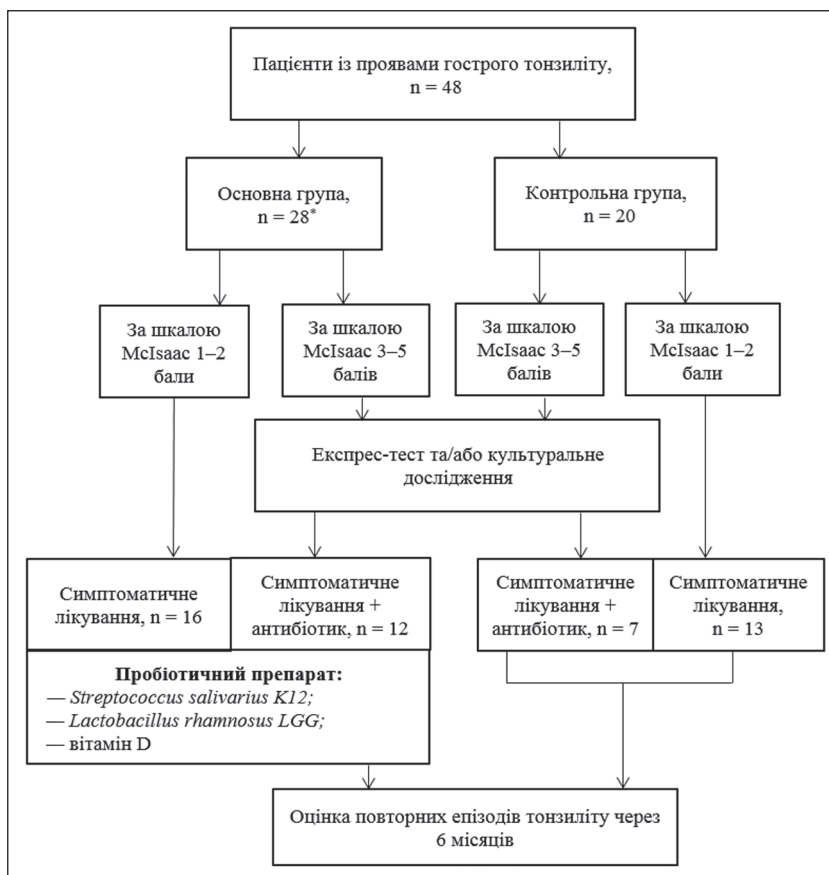


Рисунок 1. Дизайн дослідження

Примітка: * — включено 30 пацієнтів, 2 з них вибули на етапі діагностики.

підставі чинної Національної клінічної настанови та Уніфікованого клінічного протоколу (<https://www.dec.gov.ua/mtd/tonzylit/>), відповідно до Наказу № 639 від 06.04.2021 року МОЗ України (рис. 1).

За допомогою онлайн-генератора випадкової вибірки пацієнти були рандомно розподілені на дві групи: до основної увійшли 28 дітей, які протягом 20 днів у комплексному лікуванні отримували пробіотичну добавку; контрольну групу становили 20 дітей, яким призначали стандартну терапію без пробіотика. Згідно з дизайном дослідження всім дітям з гострим тонзилітом проводилась оцінка за шкалою McIsaac, що дозволило визначити обсяг обстеження та лікування, зокрема потребу призначення антибактеріального препарату. У ході збору анамнезу також з'ясовували наявність чи відсутність інших епізодів гострого тонзиліту, а через 6 місяців після закінчення лікування провели аналіз його рекурентності.

З дослідження виключались діти з іншими захворюваннями респіраторного тракту, зокрема нижніх дихальних шляхів, вродженими аномаліями щелепно-лицевої ділянки чи патологією бронхолегеневої системи, тяжкими соматичними та автоімунними захворюваннями, імунodefіцитами, туберкульозом, а також діти, у яких в анамнезі були рецидивуючі епізоди візінгу. Усі пацієнти підлягали загальноклінічному обстеженню та оглядалися оториноларингологом. Дослідження проводилось за згодою Комісії з питань етики та підписом батьками інформованої згоди.

Статистичний аналіз проводився за допомогою комп'ютерної програми GraphPad Prism 8.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). Для описової характеристики вибірки використовувалися категоричні змінні, які подавалися у вигляді частот і відсотків, а безперервні змінні — як середні значення та стандартні відхилення (для нормально розподілених даних) або медіани з інтерквартильним діапазоном (для ненормального розподілу). Нормальність розподілу оціню-

валась за допомогою тесту Шапіро — Вілка. Для оцінки асоціацій між клінічними змінними та ризиком рецидиву гострого тонзиліту застосовували методи лінійної регресії. Додатково виконано ROC-аналіз, результати якого подано через площу під кривою (AUC) з відповідним 95% довірчим інтервалом для оцінки точності моделі. Рівень статистичної значущості вважався достатнім при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За віковими характеристиками, статтю та тривалістю захворювання на момент звернення діти основної та контрольної груп суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 1).

Клінічна діагностика пацієнтів базувалася на шкалі McIsaac, яка на сьогодні має досить високу чутливість під час розрахунку, але її специфічність не є достатньою для прийняття рішення щодо антибіотикотерапії [9]. Автори підкреслюють, що під час оцінки порогових значень часто нівелюються (пропускаються) позитивні випадки і, навпаки, отримане високе значення показника за шкалою призводить до помилкового призначення антибіотиків. Тому дана оцінка в дослідженні була використана як для клінічної оцінки, так і для відбору пацієнтів групи ризику та використання експрес-тесту та/або проведення культурального дослідження.

За клінічним перебігом гострого тонзиліту на початку спостереження пацієнти основної та контрольної груп не відрізнялися ($p > 0,05$). У хворих обох груп з однаковою частотою спостерігалися біль у горлі, набряк/нашарування на мигдаликах, лімфаденопатія, лихоманка (табл. 2).

Усі вказані клінічні критерії входять у шкалу McIsaac, що дозволило за кількістю набраних балів, а саме більше трьох, та використання експрес-тесту чи бактеріологічного посіву верифікувати бактеріальну природу захворювання у 12 (42,86 %) та 7 (35 %) дітей основної та контрольної груп відповідно. Серед

Таблиця 1. Загальна характеристика груп спостереження

Показник		Основна група, n = 28	Контрольна група, n = 20
Вік, роки	середнє ± стандартне відхилення	8,6 ± 1,8	8,2 ± 2,1
	мінімальне значення	5	
	максимальне значення	14	
Стать, n (%)	чоловіча	12 (42,86)	9 (45,0)
	жіноча	16 (57,14)	11 (55,0)
День захворювання на момент дослідження		2,650 ± 1,004	2,760 ± 1,093

Таблиця 2. Оцінка клінічних показників, n (%)

Клінічний критерій	Основна група	Контрольна група	p
Біль у горлі	23 (82,14)	17 (85)	> 0,05
Набряк/нашарування на мигдаликах	22 (78,57)	16 (80)	> 0,05
Лімфаденопатія	19 (67,86)	13 (65)	> 0,05
Підвищена температура тіла	26 (92,86)	19 (95)	> 0,05

збудників переважав бета-гемолітичний стрептокок групи А (*GABHS, group A beta-hemolytic streptococcus*), що стало підставою до призначення антибактеріальних препаратів. У більшості випадків згідно з чинною настановою пацієнти отримували захищені чи незахищені амінопеніциліни, а в окремих випадках, зокрема на фоні розвитку ускладнень (паратонзиллярний абсцес), — цефалоспорины третьої генерації. Також усі діти місцево застосовували бензидаміну гідрохлорид, а за потребою — жарознижувальну, протизапальну та знеболювальну терапію препаратами парацетамолу або ібупрофену. Пацієнтам основної групи паралельно із стандартним лікуванням було призначено пробіотик, що містить культури живих бактерій *Streptococcus salivarius K12*, *Lactobacillus rhamnosus LGG®* та вітамін D.

Характеризуючи динаміку локальних симптомів, слід зауважити, що більш ніж у третини дітей, які отримували Бактобіс + Лакто, біль у горлі зник вже на 3-й день (рис. 2), на відміну від пацієнтів контрольної групи, де майже кожен третій пацієнт (30 %) продовжував скаржитися на біль у горлі навіть на 7-й день лікування. Середня тривалість болю в горлі у дітей основної групи становила $2,67 \pm 0,62$ дня, у хворих контрольної групи — $4,91 \pm 1,16$ дня ($p < 0,05$).

Аналогічну динаміку ми отримали, оцінюючи наявність чи відсутність набряку та нашарувань на мигдаликах (рис. 3).

Характеризуючи локальні зміни, слід зауважити, що нашарування на мигдаликах були жовто-білого кольору у вигляді суцільних або фолікулярних нашарувань, які легко знімались шпателем, не залишаючи ерозованої поверхні. У ході лікування у пацієнтів основної групи ми отримали чітку вірогідну різницю вже на 3-й день лікування, адже наведені дані демонструють регрес локальної симптоматики у 50 % пацієнтів. Аналогічною була тенденція на 5-й та 7-й день лікування.

Згідно з дизайном дослідження проводилась також оцінка температури тіла та лімфаденопатії в динаміці. Аналізуючи отримані дані, ми не відзначили суттєвої вірогідної різниці, хоча спостерігалась чітка позитивна динаміка вищевказаних клінічних критеріїв у дітей основної групи в більш короткі терміни, що, безумовно, віддзеркалює чітку регресію локальних симптомів у дітей, які отримували пробіотик. Важливо також зауважити, що частота виникнення ускладнень, зокрема розвитку паратонзиллярного абсцесу, теж корелювала між групами: 0/3 (основна/контроль). На нашу думку,

це пов'язано зі швидким регресом клінічної симптоматики за рахунок позитивного впливу респіраторно-кишкового пробіотика на мукозальний імунітет, що зробив можливою локалізацію запального процесу, а також запобігання інвазії, розвитку ускладнень та дозволив прискорити одужання загалом. Безумовно, чимала роль в активації локальних компенсаторних можливостей імунної системи відводиться вітаміну D як важливому імуномодуючому компоненту, що входить до складу комплексного препарату, який посилює протизапальний ефект лантибіотиків, адже недостатній рівень вітаміну D в організмі супроводжується зменшенням дозрівання дендритних клітин, зниженням продукування цитокінів та антигенної презентації. Завдяки вітаміну D активується транскрипція пептидів, що мають широкий спектр дії відносно багатьох видів бактерій, вірусів і грибів, а підвищення антимікробної відповіді відображається нормалізацією співвідношення цитокінів-хелперів 1-го та 2-го типів [10]. На сьогодні функції вітаміну D вивчені різносторонньо, адже, окрім добре відомих класичних ефектів щодо впливу на кістковий гомеостаз та кальцій, він відіграє важливу роль у функціонуванні організму загалом. Активні метаболіти вітаміну D у комбінації з пробіотиками за рахунок адаптивних та неспецифічних механізмів не лише зумовлюють ефективність ерадикації інфекційного збудника чи визначають характер запального процесу, а й впливають на перебіг захворювання у майбутньому, його хронізацію [11]. Результати метааналізу свідчать про суттєві переваги такого поєднання, на відміну від досліджень з плацебо, у яких застосовувався окремо вітамін D або пробіотик, але цей ефект може бути дозозалежним. Однак ці висновки слід інтерпретувати обережно, адже отримані результати, безумовно, залишаються недостатньо надійними та специфічними. Власне системна запальна відповідь, яка супроводжується продукуванням про- та протизапальних цитокінів, білків гострої фази, а також активних форм кисню та азоту, відіграє провідну роль у реалізації несприятливих наслідків гострої запальної реакції та переходу у хронічну стадію [12].

Також важливою у ході лікування була оцінка системного впливу бактерій *Streptococcus salivarius K12* та *Lactobacillus rhamnosus LGG®*, адже 19 дітей (12/7) отримували антибіотикотерапію. Звісно, антибіотики є потужним інструментом у боротьбі з бета-гемолітичним стрептококом групи А, але згідно з літературними

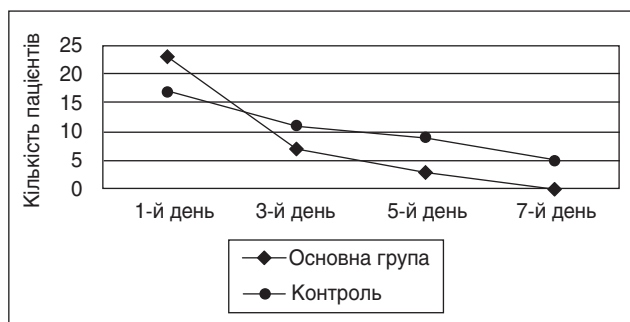


Рисунок 2. Динаміка болю в горлі

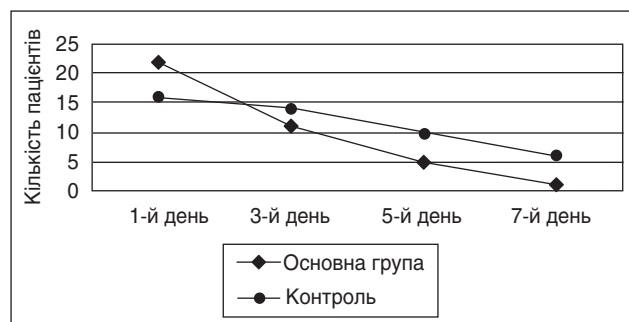


Рисунок 3. Динаміка нашарувань на мигдаликах

джерелами більш ніж у 35 % пацієнтів може виникати дисбаланс кишкової мікробіоти, особливо якщо ідеться про препарати пеніцилінового ряду, які отримували пацієнти у більшості випадків [13, 14]. Тому не слід недооцінювати потенційно негативний вплив антибіотиків, які не лише зменшують різноманітність мікрофлори, а й сприяють втраті цілих мікробних спільнот, спонукаючи до росту патогенних штамів (зокрема, *Clostridioides difficile*), та поширенню генів резистентності [15, 16]. У ході антибіотикотерапії спостерігається підвищення рівня *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, ентерококів, резистентної *Escherichia coli* та зниження рівня біфідобактерій, лактобактерій, актинобактерій, *Lachnospiraceae* і стрептококів. Звісно, існують суттєві відмінності між класами антибіотиків та кожним з них зокрема. Проте, аналізуючи ефективність і безпечність застосування антимікробних препаратів у ході нашого дослідження, хочемо підкреслити, що жоден пацієнт, який отримував пробіотичну добавку, яка, окрім респіраторного штаму *Streptococcus salivarius* K12, містить кишковий штам *Lactobacillus rhamnosus* LGG®, не мав ознак антибіотик-асоційованої діареї, на відміну від групи порівняння, де половина дітей, які отримували антибіотик, скаржилась на розріджені випорожнення (табл. 3).

Прийом пробіотиків під час лікування антибіотиками сприяє зниженню ризику первинної та вторинної інфекції, асоційованої із *C. difficile* [17, 18]. На нашу думку, це надзвичайно важливо, адже сьогодні існує велика кількість досліджень, що демонструють роль пробіотиків у відновленні мікробіому кишечника, але лише частина з них чітко довела свою ефективність у профілактиці та лікуванні антибіотик-асоційованої діареї. Зокрема, ідеться про *Lactobacillus rhamnosus* GG, адже є низка систематичних оглядів та метааналізів, які підтверджують її ефективність у лікуванні та/або профілактиці антибіотик-асоційованої діареї у дітей та дорослих [19]. Численні докази клінічних випробувань демонструють, що своєчасне введення пробіотиків з адекватною дозою (на початку лікування або протягом 48 годин) може запобігти або усунути наслідки дисбак-

теріозу, сприяючи формуванню резистентності кишкової мікробіоти. Перспективним у цьому напрямку є вивчення біомаркера інтерлейкіну (IL)-26, який належить до сімейства цитокінів IL-10 і синтезується Т-клітинами в легенях [20]. Взаємодіючи з дезоксирибонуклеїновою кислотою, IL-26 активує секрецію інтерферону α через toll-подібний рецептор 9, сприяє індукції епітеліальними клітинами IL-8 та/або IL-10, тим самим ініціюючи синтез прозапальних цитокінів.

Отже, зосередження уваги на призначенні пробіотиків з вагомою доказовою базою дозволить обмежити невинуватене та потенційно неефективне застосування альтернативних харчових добавок.

Якщо ми говоримо про якісне лікування, безумовно, потрібно вивчати його ефективність, відтерміновану в часі, особливо якщо ідеться про пробіотичні препарати в комплексі з біологічно активними компонентами, такими як вітамін D. У ході проведеного аналізу через 6 місяців ключовими виявилися два критерії: рецидив тонзиліту та частота гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). Отримавши такі дані: 0 повторних епізодів тонзиліту та 8 ГРЗ у дітей основної групи, 4 та 14 відповідно у пацієнтів з групи контролю, ми застосували лінійну регресію та з'ясували, які критерії найбільш вагомі щодо ймовірності рецидиву тонзиліту протягом наступних 6 місяців. Ними виявилися: прийом пробіотика, частота ГРЗ за останні 6 місяців, стан на 7-й день лікування та повторні епізоди тонзиліту в анамнезі (табл. 4).

Також слід зауважити, що серед досліджених чинників стан на 7-й день лікування виявився найбільш сильним предиктором розвитку рецидиву ($R^2 = 0,78$). Тобто досягнення повної клінічної ремісії до 7-го дня перебігу гострого тонзиліту суттєво знижує формування схильності до хронізації та виникнення повторних епізодів. Другим важливим статистично значущим критерієм був прийом пробіотика, який також асоціюється зі зниженням ризику повторних рецидивів ($p = 0,0128$). Отже, отримані результати дозволяють чітко відтворити логічну клінічно ефективну послідовність: застосування пробіотика у лікуванні гостро-

Таблиця 3. Оцінка випадків діареї у дітей

Група	Загальна кількість дітей, n	Кількість дітей, які приймали антибіотик, n	Частота діареї серед тих, хто приймав антибіотик, n (%)
Основна (Бактобліс + Лакто)	28	12	0
Контрольна	20	7	4 (57,14)

Таблиця 4. Аналіз впливу клінічних факторів на ймовірність рецидиву тонзиліту протягом наступних 6 місяців

Фактор	Коефіцієнт нахилу (Slope)	R ²	95% ДІ для Slope	p
Прийом пробіотика	-0,6364	0,1273	-1,131... -0,1418	0,0128
Частота ГРВІ за 6 місяців	0,6818	0,1515	0,2030-1,161	0,0062
Стан на 7-й день лікування	0,9773	0,7818	0,8241-1,130	< 0,0001
Повторні епізоди тонзиліту в анамнезі	0,5227	0,0836	0,0092-1,036	0,0462

го тонзиліту + одужання до 7-го дня захворювання = запобігання рецидивам у найближчому майбутньому (рис. 4). У ході статистичних обрахунків ми отримали модель, яка має добру прогностичну цінність ($AUC = 0,75$; 95% ДІ 0,6495–0,8505; $p < 0,0001$) та вказує на те, що застосування пробіотика дійсно знижує ризик повторного епізоду тонзиліту.

Також суттєво впливає на прогноз частота ГРЗ за останні 6 місяців, але наявність захворювань органів дихання в анамнезі має помірну прогностичну цінність.

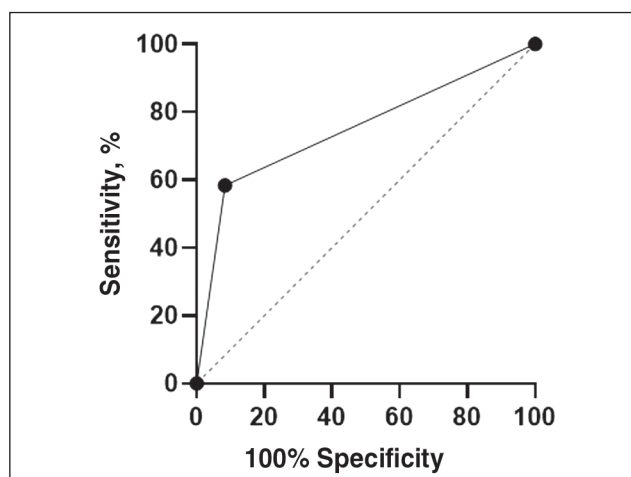


Рисунок 4. ROC-крива прогнозування рецидиву тонзиліту на фоні використання пробіотика

Висновки

Таким чином, включення респіраторно-кишкового пробіотика Бактобіс + Лакто до схеми лікування гострого тонзиліту є тим раціональним підходом, що дозволить зменшити ризик повторних епізодів та профілакувати антибіотик-асоційовану діарею. Водночас імовірність зниження частоти респіраторних інфекцій, на нашу думку, може бути досягнена за рахунок повторних курсів *Streptococcus salivarius* K12 і *Lactobacillus rhamnosus* LGG та вітаміну D, особливо у дітей, які часто хворіють, або у дітей з неповним клінічним одужанням на 7-й день лікування тонзиліту. Звісно, потрібні подальші клінічні спостереження, щоб вірогідно підтвердити ці висновки та отримати чітку інформацію про можливість досягнення стійких оптимальних результатів. Але можна беззаперечно стверджувати, що комплексне застосування пробіотичних препаратів відкриває нові перспективи в лікуванні гострих та рекурентних респіраторних захворювань у дітей.

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

Внесок авторів. Крючко Т.О. — концепція дослідження, аналіз даних; Ткаченко О.Я. — дизайн дослідження, збір та аналіз даних, підготовка рукопису; Соннік Н.Б., Пшенишна О.В. — робота з пацієнтами, збір та обробка матеріалів; Щербак В.В. — статистичний аналіз, підготовка рукопису; Климко Д.О. — опрацювання літературних джерел.

Список літератури

1. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;273(4):973–87. doi: 10.1007/s00405-015-3872-6. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26755048; PMCID: PMC7087627.
2. Anderson J, Paterek E. Tonsillitis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544342/>.
3. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022 Feb;11(1):e1260. doi: 10.1002/mbo3.1260. PMID: 35212478; PMCID: PMC8756738.
4. Hsueh PR, Huang WK, Shyr JM, Lau YJ, Liu YC, Luh KT. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to 14 oral antibiotics. *J Formos Med Assoc*. 2004 Sep;103(9):664–70. PMID: 15361938.
5. Bertuccioli A, Cardinali M, Micucci M, Rocchi MBL, Palazzi CM, Zonzini GB, Annibaldi G, Belli A, Sisti D. Efficacy of *Streptococcus salivarius* Blis K12 in the Prevention of Upper Respiratory Tract Infections in Physically Active Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Microorganisms*. 2024;12:2164.
6. Di Piero F, Colombo M, Zanvit A, Risso P, Rottoli AS. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014 Feb 13;6:15–20. doi: 10.2147/DHPS.S59665. PMID: 24600248; PMCID: PMC3928062.
7. Wilcox CR, et al. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(6):673–680.
8. Chiappini E, Simeone G, Bergamini M, et al. Treatment of acute pharyngitis in children: an Italian intersociety consensus (SIPPS-SIP-SITIP-FIMP-SIAIP-SIMRI-FIMMG). *Ital J Pediatr*. 2024;50:235.
9. Kanagasabai A, Evans C, Jones HE, Hay AD, Dawson S, Savović J, Elwenspoek MMC. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of McIsaac and Centor score in patients presenting to secondary care with pharyngitis. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Apr;30(4):445–452. doi: 10.1016/j.cmi.2023.12.025. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38182052.
10. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 2020 Apr 28;12(5):1248. doi: 10.3390/nu12051248. PMID: 32353972; PMCID: PMC7281985.
11. Abboud M, Rizk R, AlAnouti F, Papandreou D, Haidar S, Mahboub N. The Health Effects of Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Dec 30;13(1):111. doi: 10.3390/nu13010111. PMID: 33396898; PMCID: PMC7824176.
12. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.
13. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 21;22(11):3078–104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078. PMID: 27003987; PMCID: PMC4789985.
14. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:445–61. doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104115. PMID: 26488281; PMCID: PMC4892173.

15. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, Stavropoulou E, Voudarou C, Bezirtzoglou E. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. *Biomedicines*. 2020 Nov 16;8(11):502. doi: 10.3390/biomedicines8110502. PMID: 33207631; PMCID: PMC7696078.
16. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022 Feb;11(1):e1260. doi: 10.1002/mbo3.1260. PMID: 35212478; PMCID: PMC8756738.
17. Mathipa-Mdakane MG, Thantsha MS. *Lactocaseibacillus rhamnosus*: A Suitable Candidate for the Construction of Novel Bioengineered Probiotic Strains for Targeted Pathogen Control. *Foods*. 2022 Mar 8;11(6):785. doi: 10.3390/foods11060785. PMID: 35327208; PMCID: PMC8947445.
18. Waitzberg D, Guarner F, Hojsak I, Ianiro G, Polk DB, Sokol H. Can the Evidence-Based Use of Probiotics (Notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) Mitigate the Clinical Effects of Antibiotic-Associated Dysbiosis? *Adv Ther*. 2024 Mar;41(3):901-914. doi: 10.1007/s12325-024-02783-3. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38286962; PMCID: PMC10879266.
19. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959-69. doi: 10.1001/jama.2012.3507. PMID: 22570464.
20. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, Tronchere H, Kunduzova O, Kaidashev I. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2569-2575. doi: 10.2147/COPD.S164833.

Отримано/Received 30.03.2025

Рецензовано/Revised 05.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2025

Information about authors

Tetyana O. Kryuchko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; fax: +380 (53) 260-64-91; phone: +380 (50) 327-70-23; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Olha Ya. Tkachenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: tkolga5@gmail.com; phone: +380 (50) 614-74-52; <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>

Nataliya B. Sonnik, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: n.sonnik@pdmu.edu.ua; phone: +380 (532) 56-44-94; <https://orcid.org/0000-0002-4794-8654>

Olha V. Pshenyshna, Assistant, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: olga.stovba0505@gmail.com; phone: +380 (99) 913-88-45; <https://orcid.org/0009-0007-7307-1239>

Viktoriia V. Shcherbak, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: sherbakviktorija@ukr.net; phone: +380 (99) 780-87-01; <https://orcid.org/0000-0002-9268-6454>

Dariia O. Klymko, PhD-student, Assistant, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: dklimko0307@gmail.com; phone: +380 (99) 061-49-96; <https://orcid.org/0000-0003-2981-5804>

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. T.O. Kryuchko — study concept, data analysis; O.Ya. Tkachenko — study design, data collection and analysis, manuscript preparation; N.B. Sonnik, O.V. Pshenyshna — patient care, data collection and processing; V.V. Shcherbak — statistical analysis, manuscript preparation; D.O. Klymko — literature review.

T.O. Kryuchko, O.Ya. Tkachenko, N.B. Sonnik, O.V. Pshenyshna, V.V. Shcherbak, D.O. Klymko
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Multisystemic effect of probiotics: evaluation of comprehensive treatment of acute tonsillitis in children

Abstract. Background. Tonsillitis accounts for approximately 0.4 % of outpatient visits in Europe and the United States. The disease is usually caused by a viral infection, and the pathogen is transmitted by airborne droplets from patients with acute tonsillitis. Group A beta-hemolytic streptococcus is the cause of tonsillitis in 15–30 % of children aged 5 to 15 years, which increases the risk of systemic complications. The purpose of the study was to investigate the effectiveness of a complex probiotic containing live cultures of *Streptococcus salivarius* K12 and *Lactobacillus rhamnosus* LGG bacteria and vitamin D (cholecalciferol) in the comprehensive treatment of acute tonsillitis in children. **Materials and methods.** The study involved 48 children aged 5 to 14 years who were randomly divided into two groups: the main group included 28 patients who received a probiotic supplement for 20 days in comprehensive treatment; the control group consisted of 20 children who were prescribed standard therapy without a probiotic. All children were assessed using the McIsaac scale, which allowed us to determine the scope of examination and treatment. **Results.** The bacterial cause of the disease was verified in 12 (42.86 %) and 7 (35 %) children of the main and control groups, respectively, and an antibacterial drug was prescribed. The patients did not differ in age, sex, disease duration, and clinical course of tonsillitis at baseline ($p > 0.05$). Sore throat, swelling/patches on the tonsils, lymphadenopathy, and fever were observed with equal frequency in patients of both groups. Describing the dynamics of local symptoms during treatment, it should be noted that in more than a

third of children receiving a probiotic supplement, sore throat disappeared on the third day, unlike the control group, where almost every third patient (30 %) continued to complain of sore throat even on day 7 of the disease. The average duration of sore throat in the main group was 2.67 ± 0.62 days, in the control group — 4.91 ± 1.16 days ($p < 0.05$). We obtained similar dynamics by assessing the presence or absence of edema and patches on the tonsils. After 6 months, the following criteria were evaluated: recurrence of tonsillitis and the frequency of acute respiratory diseases, and the analysis of factors correlated with them was conducted. It should be noted that condition on day 7 of treatment was the strongest predictor of relapse ($R^2 = 0.78$). That is, the achievement of complete clinical remission by day 7 of acute tonsillitis significantly reduces the formation of a tendency to chronicity and the occurrence of repeated episodes. The second important criterion was taking a probiotic, which is also associated with a reduced risk of recurrence ($p = 0.0128$). **Conclusions.** The use of probiotics in the treatment of acute tonsillitis increases the likelihood of clinical recovery by day 7 of the disease and, accordingly, reduces the frequency of recurrence in the near future. This model has a good predictive value ($AUC = 0.75$, 95% CI 0.6495–0.8505, $p < 0.0001$) and indicates that the use of *Streptococcus salivarius* K12 and *Lactobacillus rhamnosus* LGG probiotic and vitamin D reduces the risk of recurrent tonsillitis in children.

Keywords: acute tonsillitis; children; *Streptococcus salivarius* K12 and *Lactobacillus rhamnosus* LGG probiotic

Nur Rochmah, Muhammad Faizi, Yuni Hisbiyah, Mia Ratwita Andarsini,
Andi Cahyadi, Rayi Kurnia Perwitasari, Rika Hapsari, Arina Setyaningtyas
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Correlation of insulin-like growth factor-1 and serum ferritin levels with height-for-age in transfusion-dependent thalassemia children: a cross-sectional study in limited resources setting

Abstract. Background. Thalassemia is a serious condition that affects children's growth due to chronic anemia and/or frequent blood transfusions. This study purposed to determine the relationship between ferritin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and growth disorders in children with transfusion-dependent thalassemia. **Materials and methods.** This is a cross-sectional study involving children with transfusion-dependent thalassemia aged 2–18 years treated in the Hemato-Oncology Outpatient Clinic, Pediatric Department, Dr. Soetomo General Academic Hospital (Surabaya, East Java, Indonesia) from April to July 2024. For the initial impression of the data, St. Nicholas House Analysis was employed. Additionally, multivariate regression model and Spearman correlation matrix were run using RStudio. **Results.** This study involved 65 individuals, 53.8 % of them had short stature presented in height standard deviation score (SDS) (mean: -2.13 , -5.54 to 0.58). High serum ferritin (mean: 2663 (91.34 – $10,823.33$) ng/mL) and low hemoglobin (mean: 7.8 (5.2 – 10) g/dL) were found. Low IGF-1 levels were detected in all patients (mean: 9.2 (0.42 – 32.94) ng/mL). The disease lasted 105.7 (4.4 – 198.2) months on average. 10.8 % of participants had hepatomegaly. The height SDS showed significant correlations with serum ferritin level, duration of illness, and hepatomegaly ($r_s = -0.33$, $p < 0.01$; $r_s = -0.35$, $p < 0.05$; $r_s = -0.28$, $p < 0.05$, respectively), while no correlation was found with IGF-1 level ($r = 0.03$; $p = 0.8$). In the multivariate regression analysis, hepatomegaly ($r = -0.012$, $p < 0.05$) and duration of illness ($r = -0.108$, $p = 0.01$) exhibited a significant negative correlation with height SDS. **Conclusions.** Children with thalassemia had lower IGF-1 levels, although short stature had not always happened. Serum ferritin, duration of illness, and hepatomegaly are risk factors associated with short stature.

Keywords: height-for-age; serum ferritin; insulin-like growth factor-1; thalassemia; transfusion

Introduction

To maximize the child's potential growth, growth anomalies must be taken seriously [1]. Since low height and growth failures are linked to a wide range of ailments and disorders, diagnosing children with growth irregularities can be challenging [2]. Environmental factors, acquired diseases, and genetic anomalies can all contribute to growth failure [3]. The interrelated activities of several intricate regulatory mechanisms operating in different ways influence a child's development. During both the prenatal

and postnatal stages of life, a variety of circumstances can influence unique growth potential and genetic foundation [4]. Thalassemia is one of the disorders that hindered the growth of the kid during the postnatal period. A major contributing factor to this unfavorable body image is growth failure [5]. Despite tremendous advancements in treatment, growth failure in thalassemia has long been known to occur [6]. Children, particularly those who are short, may not have the same quality of life as taller children, according to research [7].

Thalassemia ranks among the most prevalent genetic disorders worldwide [8]. Southeast Asia, Mediterranean and Middle Eastern nations, and the Indian subcontinent all have notable prevalences of thalassemia [9]. In 2021, there were 1,310,407 thalassemia cases worldwide, with an age-adjusted rate of 18.28 cases per 100,000 people [10]. Additionally, 5–7 % of people worldwide are estimated to carry mutated genes that affect how the hemoglobin molecule is formed. This suggests that 17 % of more than 300,000 children born each year have thalassemia [11]. In 2021, Southeast Asia had the greatest age-standardized mortality rates at 0.37 per 100,000 people (95% UI 0.29–0.45), whereas East Asia had the highest age-standardized incidence rate of thalassemia at 7.35 per 100,000 people (95% UI 5.37–10.04) [10]. The number of people with thalassemia in Indonesia increased from 4896 in 2012 to 8761 in 2018. The most recent data from 2019 indicates a notable rise to 10,500 patients. Up to 1500 additional cases are expected to be recorded. This implies that these figures will probably keep rising [12].

Thalassemia results from the impairment of one or more globin chain formations in hemoglobin tetramers, leading to the breakdown of red blood cells and significant anemia. Anemia initiates in early life and continues throughout the lifespan [13]. Chronic anemia in thalassemia children can lead to growth failure [14]. Patients with thalassemia may experience numerous consequences from blood transfusions throughout their lives. Each red blood cell contains 200 mg of iron. Regular blood transfusions result in an iron deposition of 0.3–0.6 mg/kg per day [15]. When these children approach puberty and maturity, a number of challenges may arise because of chronic iron accumulation in their tissues caused by frequent blood transfusions. Excessive iron accumulation adversely impacts the cardiovascular system, liver, and endocrine organs, including the pituitary-gonadal axis, growth hormone — insulin like growth factor (GH-IGF) pathway, thyroid, parathyroid, pancreas, and adrenal glands [16]. According to most research, between 35 and 70 % of kids with thalassemia experience short stature and developmental failure [14, 17–25]. Approximately 65 % of Indonesian thalassemia patients exhibit short stature, 20 % experience delayed puberty, 41 % present with hypoparathyroidism, and 29 % show delayed bone age [26].

The purpose. To determine the correlation between growth disorders in children with transfusion-dependent thalassemia and serum ferritin and IGF-1 levels.

Materials and methods

Study design and method

This cross-sectional study was conducted at the Hemato-Oncology Outpatient Clinic, Pediatric Department, Dr. Soetomo General Academic Hospital (Surabaya, East Java, Indonesia) from April to July 2024. The study subject was children aged 2–18 years diagnosed with thalassemia by the pediatric hematologist based on clinical examinations and hemoglobin electrophoresis who received regular blood transfusions and were willing to be a participant. Total sample used in this study was 65 subjects. Using consecutive sampling, patients who fit the criteria are added to the study until the entire sample is drawn. This study conforms

to the Declaration of Helsinki and received approval from the Health Research Ethics Committee of Dr. Soetomo General Hospital, with ethics number 0925/KEPK/II/2024.

Demographic and anthropometric measurement

Informed consent and demographic information, including the patient's age, gender, date of birth, thalassemia type, and medical history, were obtained from parents or legal guardians. The research team performed an anthropometric analysis of the participant. Using the Seca brand weight scale, the body weight was measured and expressed in kilograms. Before being examined, the patient took off their shoes and accessories. The Seca brand height scale was used to measure body height, and the results were displayed in centimeters. Throughout the assessment, the individual kept their face straight, knees straight and not bowed, and their arms by sides. In order to detect hepatomegaly and splenomegaly, we also conducted physical examinations, including an abdominal one. The body mass index (BMI) of the subject was calculated utilizing height and body weight measurements. The subject's BMI-for-age standard deviation (SD) Z-score was used to classify BMI into the categories of obesity, overweight, normal, thinness, and severe thinness, in accordance with the World Health Organization's (WHO) classification system. Obesity is characterized by a Z-score exceeding +2 SD, while overweight is indicated by a Z-score greater than +1 SD. A Z-score between –2 SD and +1 SD is classified as normal weight, whereas a Z-score below –2 SD denotes thinness, and a Z-score below –3 SD signifies severe thinness. Subject height was categorized using WHO height-for-age 5–19 years, with a Z-score < –2 SD (short) and > –2 SD (normal). Trained laboratory personnel at Dr. Soetomo General Hospital took a blood sample from the subject's extremities and put it in a vacuum tube without anticoagulant. The sample was then sent to the Institute of Tropical Disease Centre (Surabaya, East Java, Indonesia) for analysis. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits from Bioassay Technology Laboratory (Shanghai, China) were used to analyze IGF-1 level expressed in ng/mL. The sensitivity of the ELISA kits was 0.058 ng/mL. A pre-coated ELISA plate containing human IGF-1 antibody was used as the reagent. The sample's IGF-1 concentration is estimated by counting how many IGF-1 binds to the IGF-1 antibody. The subject's three most recent test values were averaged from the electronic medical record to determine the serum ferritin level.

Data analysis

To get a first understanding of the data, we employed St. Nicholas House Analysis (SNHA) [27]. The Shapiro-Wilk normality test was applied to assess whether the data set exhibited a normal distribution. We then employed a multivariate regression model and a Spearman correlation matrix. We used an open-source application called RStudio to analyze the data. A p-value below 0.05 was determined to be a significant result in this study.

Results

This study included 65 subjects, 31 males and 34 females. Total of 35 subjects (53.8 %) had short stature. IGF-1 concentrations were below normal in every participant. Serum

ferritin, Hb, and IGF-1 were found to have average ranges of 2663 ng/mL, 7.8 mg/dL, and 9.2 ng/mL, respectively. The average duration of illness was 105.7 months. Normal BMI was observed in 81.5 % of participants. Most of the subjects were beta-thalassemia patients (90.8 %) and used deferiprone (64.6 %) as their iron-chelating agent. Only 7 subjects (10.8 %) had hepatomegaly, but 30 subjects (46.2 %) had splenomegaly on examination. Most of the subject’s parents’ educational status was senior high school and income per month was low (Table 1).

Table 1. Characteristic of the subjects (n = 65)	
Characteristic	Numerical values
1	2
Gender	
Male	31
Female	34
Age, mean (range), years	12.3 (5–17.9)
Hb, mean (range), mg/dL	7.8 (5.2–10)
Ferritin, mean (range), ng/mL	2663 (91.34–10,823.33)
IGF-1, mean (range), ng/mL	9.2 (0.42–32.94)
Duration of illness, mean (range), months	105.7 (4.4–198.2)
Stature-for-age, mean (range), SDS	–2.13 (–5.54 to 0.58)
Educational status (father)	
Elementary school	6
Junior high school	14
Senior high school	30
Undergraduate	15
Educational status (mother)	
Elementary school	7
Junior high school	11
Senior high school	32
Undergraduate	15
Salary ^a	
Low	38
Medium	11
High	16
Iron-chelating agents	
Deferasirox	18
Deferiprone	42
Others	5
Hepatomegaly	
Yes	7
No	58
Splenomegaly	
Yes	30

End of Table 1	
1	2
No	35
Thalassemia type	
Beta thalassemia	59
Alpha thalassemia	6
Other	0
Height for age (SDS)	
Short	35
Normal	30
BMI for age (SDS)	
Obesity	0
Overweight	2
Normal	53
Thinness	8
Severe thinness	2

Note: ^a – low if under regional minimum wage (Rp < 2,000,000), medium if within regional minimum wage (Rp 2,000,000–4,000,000), high if above regional minimum wage (Rp > 4,000,000).

We conducted Spearman’s correlation analysis to determine the correlation among variables. Height SDS significantly correlated with serum ferritin level, duration of illness and hepatomegaly ($r_s = -0.33$, $p < 0.01$; $r_s = -0.35$, $p < 0.05$; $r_s = -0.28$, $p < 0.05$, respectively), but not with IGF-1 level ($p = 0.8$; $r_s = 0.03$). The duration of illness exhibited the most significant negative correlation with height SDS ($r_s = -0.35$), succeeded by ferritin ($r_s = -0.33$) and hepatomegaly ($r_s = -0.28$). IGF-1, hemoglobin levels, parental education, and economic background exhibit positive correlations; however, the results are predominantly weak (Fig. 1A).

We used SNHA to display the data in order to better clarify the relationship between the variables (Fig. 1B). The study’s results indicated that the duration of illness, ferritin levels, hepatomegaly, and splenomegaly constitute distinct clusters associated with parental economic status and educational attainment. Given that all of our samples exhibit low levels of IGF-1, the latter was also in a separate cluster. Height SDS had negative correlation with duration of illness and hepatomegaly, while hepatomegaly had positive correlation with splenomegaly, and duration of illness had positive correlation with ferritin level.

To find out which risk factors can predict the height SDS, a multivariate regression analysis was performed. According to it, height SDS was significantly impacted negatively by hepatomegaly ($p = 0.045$; $r = -0.012$) and duration of illness ($p = 0.01$; $r = -0.108$). The overall analysis showed that height SDS was significantly impacted by the regression model analysis. The regression model’s explanation of the height SDS variability is 16.9 % (Table 2).

Discussion

Thirty-five (53.8 %) of the subjects in our study had short stature. This result was comparable to that of Soesanti et al. (2013) who found that 65 % of thalassemia partici-

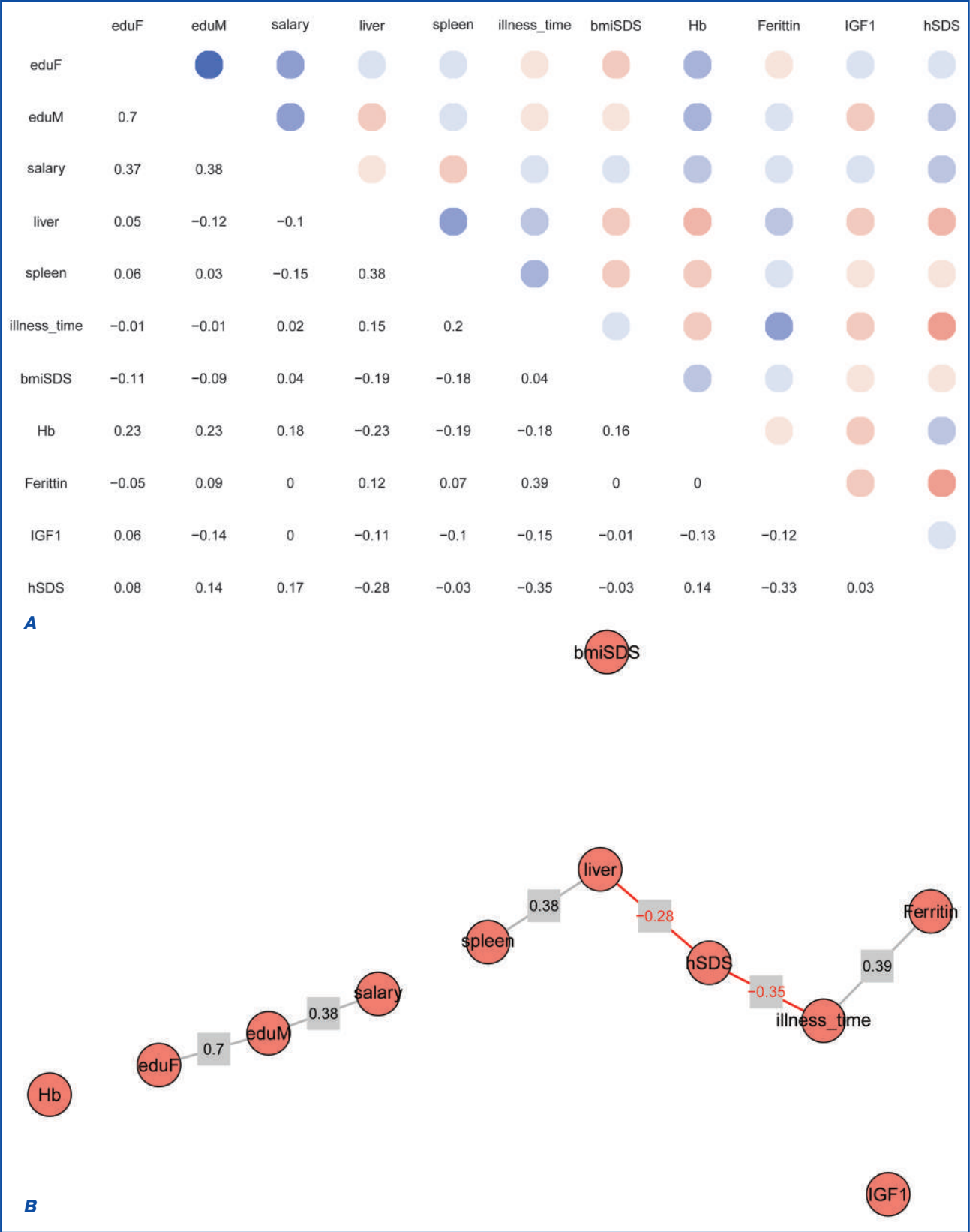


Figure 1. A) Spearman’s correlation matrix for pairwise correlation between anthropometric and the risk factors; B) SNHA for anthropometric and the risk factors

Notes: blue circles represent positive correlations, while red circles denote negative correlations; grey lines indicate positive correlations, red lines indicate negative correlations; eduF – father’s education; eduM – mother’s education; salary – father’s salary; liver – hepatomegaly; spleen – splenomegaly; illness_time – the duration of the illness; bmiSDS – BMI standard deviation; Hb – hemoglobin; hSDS – height standard deviation.

Table 2. Correlation between height SDS and other variables (assessed by regression model)

Dependent variable	Independent variables								
	Father education	Mother education	Salary	Hepato-megaly	Spleno-megaly	Duration of illness	Hb	Serum ferritin	IGF-1
Height SDS	0.137 (p = 0.63)	0.0195 (p = 0.94)	0.35 (p = 0.1)	−0.012 (p = 0.045)*	−0.41 (p = 0.24)	−0.108 (p = 0.01)*	0.18 (p = 0.36)	−0.044 (p = 0.61)	0.024 (p = 0.92)
	Adjusted R-squared = 0.169								
	P-value = 0.024*								

Note: * — statistically significant.

pants had short stature [19]. Elizabeth et al. (2018) reported that 81.2 % of subjects exhibited short stature [26], while Rathaur et al. (2020) found that 65.71 % of subjects also presented with short stature [27]. Serum ferritin levels and duration of illness significantly correlated with height SDS, whereas serum IGF-1 levels were not.

All children in this study exhibited IGF-1 levels that were below the normal range, as indicated by our data. Research demonstrated that children with thalassemia exhibit IGF-1 levels that fall below the normal range [6, 28–31]. IGF-1 levels were low in both short- and normal-statured subjects. The release of IGF-1 is diminished in most individuals with thalassemia, especially in those experiencing growth and pubertal delays [32]. De Sanctis et al. found that the gonadotropin-releasing hormone — growth hormone — insulin-like growth factor axis was ineffective in 3.1 % of patients with thalassemia [33].

Growth disorders in thalassemia patients arise from various factors, with IGF-1 deficiency being a significant contributor [34]. In children with thalassemia, IGF-1 was a helpful predictor of short stature [26]. In many cells and tissues, IGF-1 is a key modulator of both GH-independent anabolic responses and GH-stimulated somatic growth. Greater height gain in childhood is predicted with higher IGF-1 levels. As a result, it is thought that thalassemia patients' growth limitation is largely caused by altered IGF-1 regulation [34].

Children with thalassemia exhibited low IGF-1 levels in both the growth hormone deficient and growth hormone sufficient cohorts. Growth hormone deficient patients did not achieve maximum IGF-1 levels until 18 years of age, whereas growth hormone sufficient group exhibited a prolonged spike in IGF-1 levels between 16 and 18 years, reaching three times the baseline. In contrast, normal patients peaked IGF-1 levels at 13 years of age (boys), attaining levels eight to nine times the baseline [34]. Height growth is delayed around the age of eleven for boys and around the age of nine for girls with thalassemia major [33]. Therefore, it is crucial that children with normal height, but low IGF-1 levels undergo regular growth evaluations and monitoring in case a growth issue develops.

Many literature sources stated that patients with TDT suffer from elevated serum ferritin level leading to short stature [35, 36]. Iron accumulation in the liver and pituitary gland, which subsequently affects the GH-IGF axis, seems to be the underlying cause of short stature [34]. Children exhibiting high blood ferritin levels generally experience

delayed growth and shorter stature compared to those with lower ferritin levels [30]. Elevated serum ferritin levels during the first ten years of life are associated with overall low height, indicating that iron chelation therapy may prevent or lessen this issue. Iron buildup in the liver and pituitary gland appears to be the cause of development retardation, as it impacts the GH-IGF axis [34].

Iron can build up in the organs as a result of rising serum ferritin (iron) levels. Children with thalassemia may have growth problems due to iron buildup in the endocrine glands [36]. Studies have demonstrated that the growth and maximum stature of thalassemia patients are significantly influenced by serum ferritin levels. Compared to people with lower ferritin levels, those with higher ferritin levels develop more slowly and become shorter [27, 35].

On average, participants had thalassemia for 105.7 months. The age at initial thalassemia diagnosis, at first blood transfusion, at first consumption of iron-chelating agents, the efficacy of these agents, and compliance are factors that affect serum ferritin levels. It appears that the likelihood of developing short stature increases with the length of time TDT is diagnosed [27].

Serum ferritin levels, IGF-1 concentrations, and liver dysfunction significantly correlated with short stature. People who received a blood transfusion may get hepatomegaly or chronic liver disease as a result of an excess of iron [37]. Liver enzyme levels, specifically alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, are associated with ferritin levels. These imply that impaired hepatic IGF-1 synthesis due to liver dysfunction and/or hepatitis resulting from an excess of iron may impede the growth of thalassemic patients [22, 34]. IGF-1 production deteriorates due to liver enzyme impairment, such as high ALT. Iron chelating medications can help manage liver illness and improve a patient's ability for growth [38].

Conclusions

Thalassemia children have lower IGF-1 level than normal range although short stature has not always occurred. Other risk factors correlated with short stature include serum ferritin, duration of illness and hepatomegaly. Growth monitoring and proper comprehensive management are crucial for children with thalassemia to have better results.

Acknowledgments. We acknowledge the contributions of thalassemia patients and their relatives who participated

in the study, along with the endocrine team at Dr. Soetomo Hospital in Surabaya, Indonesia.

Ethical approval. The Health Research Ethics Committee at Dr. Soetomo General Hospital approved this research, assigned ethics number 0925/KEPK/II/2024.

References

1. Graber E, Rapaport R. Growth and growth disorders in children and adolescents. *Pediatric Annals*. 2012;41(4):e65-e72. doi: 10.3928/00904481-20120307-07.
2. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(5):S1-S4. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.02.027.
3. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Growth and growth disorders. *Endotext [Internet]*. 2025.
4. Delemarre-van de Waal HA. Environmental factors influencing growth and pubertal development. *Environmental Health Perspectives*. 1993;101(Suppl 2):39-44.
5. Singh P, Seth A. Growth and endocrine issues in children with thalassemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2017;2(4):98-106.
6. Kyriakou A, Skordis N. Thalassaemia and aberrations of growth and puberty. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2009;1(1):e2009003.
7. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, et al. Impact of short stature on quality of life: a systematic literature review. *Growth Hormone & IGF Research*. 2021;57:101392.
8. Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemias: an overview. *International Journal of Neonatal Screening*. 2019;5(1):16.
9. Yousuf R, Akter S, Wasek SM, Sinha S, Ahmad R, et al. Thalassemia: a review of the challenges to the families and caregivers. *Cureus*. 2022;14(12):e32491. doi: 10.7759/cureus.32491.
10. Tuo Y, Li Y, Li Y, Ma J, Yang X, et al. Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024;72.
11. Eleftheriou A, Angastiniotis M. Global Thalassemia Review 2023. *Thalassemia International Federation*; 2023.
12. Setiawan H, Firmansyah A, Richard SD. The role of nurses to control beta thalassemia disease in Indonesia: a perspective. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2023;18(5):964-966. doi: 10.1016/j.jumed.2023.02.007.
13. Arab-Zozani M, Kheyrandish S, Rastgar A, Miri-Moghadam E. A systematic review and meta-analysis of stature growth complications in β -thalassemia major patients. *Annals of Global Health*. 2021;87(1):48.
14. De Sanctis V, Soliman AT, Skordis N, Taher A, Porter J. Growth abnormalities. In: 2021 Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 4th ed. *Thalassaemia International Federation*; 2023.
15. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2021;9(12):e1788.
16. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2017;2017(1):265-271. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.265.
17. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders*. 2003;3:4. doi: 10.1186/1472-6823-3-4.
18. Al-Wataify AS. Growth retardation among multi-transfused thalassemic patients in thalassemia center in Babylon Governorate. *Med J Babylon*. 2012;4(9):815-823.
19. Soesanti F, Putriasih SA, Pulungan A, Wahidiyat PA. Endocrinopathies in thalassemia major patients in thalassemia center Jakarta, Indonesia. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013;2013:1. doi: 10.1186/1687-9856-2013-S1-P58.
20. Cahyadi A, Ugrasena ID, Andarsini MR, Larasati MC, Jauhari RM, Arumsari DK. Relationship between serum ferritin and growth status of pediatric transfusion dependent thalassemia. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2023;14(3):425-432. doi: 10.22088/cjim.14.3.425.
21. Skordis N. Endocrine complications in Cyprian thalassemic patients. In: *Endocrine Disorders in Thalassemia: Physiopathological and Therapeutical Aspects*. Springer Milan; 1995. 83-89. doi: 10.1007/978-88-470-2183-9_14.
22. Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. *Archives of Iranian Medicine*. 2006;9(4):329-334.
23. Soliman AT, Khalafallah H, Ashour R. Growth and factors affecting it in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2009;33(Suppl 1):S116-S126. doi: 10.3109/03630260903347781.
24. Sharma S, Bezboruah G. Prevalence of short stature in transfusion dependent beta thalassemia patients in a tertiary care centre in North East India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022;11(6):2516-2520.
25. Almahmoud R, Hussein A, Khaja FA, Soliman AF, Dewedar H, et al. Growth and endocrinopathies among children with β -thalassemia major treated at Dubai Thalassemia centre. *BMC Pediatrics*. 2024;24(1):244. doi: 10.1186/s12887-024-04670-w.
26. Elizabeth M, Fadlyana E, Reniarti L, Faisal F, Sukanadar H, Rusmil K. Serum IGF-1 and short stature in adolescents with β -thalassemia major. *Pediatrica Indonesiana*. 2018;58(4):151-158. doi: 10.14238/pi.58.4.2018.151-8.
27. Rathaur VK, Imran A, Pathania M. Growth pattern in thalassemic children and their correlation with serum ferritin. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(2):1166-1169.
28. Karamifar H, Karimi M, Sobhani N. Insulin-like growth factor-1 levels in children with beta-thalassemia minor. *Turkish Journal of Hematology*. 2008;25(3).
29. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: the international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(1):8-18. doi: 10.4103/2230-8210.107808.
30. Atmakusuma TD, Hasibuan FD, Purnamasari D. The correlation between iron overload and endocrine function in adult transfusion-dependent beta-thalassemia patients with growth retardation. *Journal of Blood Medicine*. 2021;12:749-753. doi: 10.2147/jbm.s325096.
31. Gagliardi I, Mungari R, Gamberini MR, Fortini M, Dassie F, et al. GH/IGF-1 axis in a large cohort of β -thalassemia major adult patients: a cross-sectional study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(7):1439-1445. doi: 10.1007/s40618-022-01780-z.
32. Pratiwi IG, Irawan R, Ugrasena ID, Faizi M. Vitamin D, insulin-like growth factor-1, and stunting in children with transfusion-dependent thalassemia. *Pediatrica Indonesiana*. 2022;62(2):98-103.
33. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Hormone Research*. 2002;58(Suppl 1):72-79. doi: 10.1159/000064766.

34. Soliman A, de Sanctis V, Elalaily R, Yassin M. Insulin-like growth factor-I and factors affecting it in thalassemia major. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015;19(2):245-251. doi: 10.4103/2230-8210.126525.

35. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *European Journal of Haematology*. 2005;74(2):93-100. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00371.x.

36. Hashemi A, Ghilian R, Golestan M, Akhavan GM, Zare Z, Dehghani MA. The study of growth in thalassemic patients and its correlation with serum ferritin level. *Iran Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2011;1:147-151.

37. Hashemizadeh H, Noori R. Assessment hepatomegaly and liver enzymes in 100 patients with beta thalassemia major in Mashhad, Iran. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2012;2(4):171.

38. Soliman A, Yassin M, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, et al. Longitudinal study on liver functions in patients with thalassemia major before and after deferiasirox (DFX) therapy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014;6(1):e2014025. doi: 10.4084/mjhid.2014.025.

Received 10.05.2025

Revised 05.07.2025

Accepted 17.07.2025

Information about authors

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

Yuni Hisbiyah, Pediatric Endocrinology Resident, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: yuni.hisbiyah@fk.unair.ac.id; https://orcid.org/0000-0002-1362-108X

Mia Ratwita Andarsini, Pediatric Hematology and Oncology Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: mia-r-a@fk.unair.ac.id; https://orcid.org/0000-0003-1431-5137

Andi Cahyadi, Pediatric Hematology and Oncology Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: andimblitar@yahoo.com; https://orcid.org/0000-0002-4523-3663

Rayi Kurnia Perwitasari, Pediatric Endocrinology Resident, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: rayi.kurnia.p@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8699-4063

Rika Hapsari, Pediatric Respiriology Resident, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: rika.hapsari@fk.unair.ac.id; https://orcid.org/0000-0003-3455-1444

Arina Setyaningtyas, Pediatric Emergency and Intensive Therapy Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: arinasetya@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6649-3819

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. Airlangga University in Surabaya, East Java, Indonesia, provided support for this work.

Authors' contribution. Nur Rochmah — developed the study design and oversaw data analysis, contributed to the initial draft of the manuscript; Muhammad Faizi, Mia Ratwita Andarsini, Andi Cahyadi — developed the study design and oversaw data analysis; Yuni Hisbiyah, Rika Hapsari, Arina Setyaningtyas — gathered and inputted the data; Rayi Kurnia Perwitasari — conducted data analysis and interpretation, contributed to the initial draft of the manuscript. All writers performed a comprehensive assessment of the manuscript and granted their approval for the final version.

Nur Rochmah, Muhammad Faizi, Yuni Hisbiyah, Mia Ratwita Andarsini, Andi Cahyadi,

Rayi Kurnia Perwitasari, Rika Hapsari, Arina Setyaningtyas

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

Кореляція рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 та сироваткового феритину з показником зросту за віком у дітей із трансфузійно-залежною таласемією: поперечне дослідження в умовах обмежених ресурсів

Резюме. Актуальність. Таласемія — це серйозний стан, який впливає на ріст дітей через хронічну анемію та/або часті переливання крові. **Мета:** визначити зв'язок між рівнями феритину, інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) та порушеннями росту в дітей із трансфузійно-залежною таласемією. **Матеріали та методи.** Проведено поперечне дослідження за участю пацієнтів віком від 2 до 18 років із трансфузійно-залежною таласемією, які проходили лікування в амбулаторній гематоонкологічній клініці педіатричного відділення Загальної академічної лікарні імені д-ра Soetomo (Сурабая, Східна Ява, Індонезія) з квітня по липень 2024 року. Для первинного аналізу даних було використано методику St. Nicholas House. Додатково застосовано багатовимірну регресійну модель та матрицю кореляцій Спірмена за допомогою середовища RStudio. **Результати.** У дослідженні взяли участь 65 дітей, 53,8 % з них мали низький зріст за індексом середньоквадратичного відхилення (SDS) (середнє значення $-2,13$, діапазон від $-5,54$ до $0,58$). Було виявлено високий рівень феритину в сироват-

ці крові (середнє значення $2663 (91,34-10\ 823,33)$ нг/мл) та низький рівень гемоглобіну (у середньому $7,8 (5,2-10)$ г/дл). Уміст IGF-1 був низьким в усіх пацієнтів (середнє значення $9,2 (0,42-32,94)$ нг/мл). Захворювання тривало в середньому $105,7 (4,4-198,2)$ місяця. У 10,8 % учасників була гепатомегалія. SDS зросту мав значну кореляцію з рівнем феритину сироватки крові, тривалістю захворювання й гепатомегалією (відповідно $r_s = -0,33, p < 0,01$; $r_s = -0,35, p < 0,05$; $r_s = -0,28, p < 0,05$), тоді як кореляції з рівнем IGF-1 не виявлено ($r = 0,03$; $p = 0,8$). У багатовимірному регресійному аналізі гепатомегалія ($r = -0,012, p < 0,05$) та тривалість захворювання ($r = -0,108, p = 0,01$) демонстрували значну негативну кореляцію з SDS зросту. **Висновки.** Діти з таласемією мали нижчі рівні IGF-1, хоча низький зріст спостерігався не завжди. Сироватковий феритин, тривалість захворювання й гепатомегалія є факторами ризику, пов'язаними з низьким зростом.

Ключові слова: показник зросту за віком; сироватковий феритин; інсуліноподібний фактор росту-1; таласемія; переливання крові

Immunopathological prediction of complications of nephropathy in children due to allergy

Abstract. Background. The purpose was to substantiate the immunopathological prediction of complications of nephropathy in children against the background of allergies. **Materials and methods.** 145 children aged 7–11 years with nephropathy (chronic kidney disease (CKD)) and allergies (atopic dermatitis (AD)) were examined. Of these, CKD — 40 patients, group 1; CKD with AD — 40 patients, group 2; AD — 40 patients, group 3. For comparison, 25 healthy children of the same age were examined. **Results.** In CKD, CKD with AD and AD, the following highly informative immunopathological indicators were identified: in CKD — CD3, CD4, CD19, PhAN, ABL-kidney, CIC, IL4; in CKD with AD — CD3, ABL-kidney, IgE, IL2, IL4, PhAN, CIC; in AD — IgE, CD8, IL2, IL4, PhAN, CD19, ABL-kidney. Increases in ABL-kidney, CIC, IgE and IL2, IL4 were more pronounced in CKD with AD and are specific immunopathological diagnostic criteria in such patients. **Conclusions.** 1. Children with CKD and AD showed more pronounced combinations of immunopathological symptoms than the group with CKD and patients with AD. 2. The identified combinations of immunopathological parameters are highly informative criteria for predicting CKD, CKD with AD and AD in children. 3. The developed algorithm can be recommended for widespread use for immunopathological prediction of complications of CKD, CKD with AD and AD in such patients.

Keywords: immunology; prognosis; kidney; atopy

Introduction

It is now known that chronic kidney disease (CKD) is a persistent impairment of renal function, lasting for 3 months or more, defined as structural and/or functional changes with varying degrees of decreased clearance function. Chronic kidney diseases, regardless of etiology, have common mechanisms of progression and require certain therapeutic efforts aimed at delaying the onset of the terminal stage of CKD [1].

Due to the increasing incidence of chronic progressive kidney diseases with the development of tRF and early disability of children, CKD in the pediatric population is taking one of the first places among medical and socially economically significant chronic diseases [2, 3].

As is known, the life expectancy of children receiving dialysis therapy is about 20 years with a mortality rate that is 30–150 times higher than that in the general population. Therefore, one of the priorities is the early detection and

delay of the formation of irreversible structural changes in the kidneys, as well as reducing the risk of possible complications of renal diseases of various etiologies [4].

Today, scientists also pay serious attention to the comorbid course of CKD with other immunopathological processes, including atopic dermatitis (AD) [5, 6].

AD is a multifactorial chronic recurrent inflammation of the skin that occurs as a result of a violation of the epidermal barrier and leads to its further dysfunction, which reaches its maximum development against the background of a predisposition to IgE-mediated hypersensitivity, resulting in sensitization to surrounding allergens.

AD in typical cases begins in early childhood, dysfunction of the epidermis and high levels of IgE play an important role in the development of allergic reactions in the body.

AD develops in 82 % of children if both parents suffer from allergies, mainly in the first year of the child's life; in 59 % — if only one of the parents has AD, and the other has

an allergic pathology of the respiratory tract, in 56 % — if only one parent suffers from allergies, in 42 % — if first-degree relatives have symptoms of AD.

To date, the prevalence of AD in the US pediatric population has reached 17.2 %, in Europe — 15.6 %, and in Japan — 24 %, reflecting a steady increase in the incidence of AD over the past three decades [7–9].

The purpose of the study is to substantiate the immunopathological prediction of complications of nephropathy in children against the background of allergies.

Materials and methods

145 children aged 7–11 years with nephropathy (CKD) and allergies (AD) were examined. Of these, CKD was diagnosed in 40 patients, group I; CKD with AD in 40 people, group II; AD in 40 patients, group III. For comparison, 25 healthy children of the same age were included in the control group. When making a clinical diagnosis of nephrotic syndrome (steroid-resistant NS, $n = 20$; steroid-dependent NS, $n = 20$), which was a main course of CKD, traditional methods were used; for AD — the SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) index.

Blood from a vein was taken for the material. Statistical analyzes were performed using Student's t test.

To predict CKD, CKD with AD and AD, we used the artificial neural network (ANN) method. The main principle of the method is to compare the probabilities of distribution of symptoms of two conditions and determine the prognostic information content of the signs [10].

Results and discussion

According to the state of kidney function in the observed children, glomerular filtration was impaired in 7 (17.5 %) patients of group I. The transition of the disease to chronic renal failure was noted in 2 (5.0 %) cases in group I and in 6 (15.0 %) in group II ($P < 0.001$).

When studying steroid therapy, it was revealed that in group I, it was effective in 25 (62.5 %) patients, and ineffective in 4 (10.0 %). At the same time, in group II, steroid effectiveness was found in 18 (45.0 %) children, no effect — in 6 (15.0 %).

Steroid-dependent form of chronic kidney disease was diagnosed in 4 (10.0 %) and 5 (12.5 %) children of groups I and II, respectively, often relapsing course of CKD — in 3 (7.5 %) and 5 (12.5 %), CKD occurring with steroid toxicity — in 5 (12.5 %) and 7 (17.5 %) ($P < 0.01–0.001$).

Based on the above, we can say that a more severe and prolonged course of CKD is typical for children with a comorbid course of CKD with AD, which is consistent with literature data [11, 12].

The results of assessing the severity of AD using the SCORAD showed that in most children with AD, disease was mild and moderate (36.5, 63.5 %), and in CKD with AD — moderate and severe (66.0, 34.0 %; $P < 0.001$) (Fig. 1).

Mathematical analysis of immunological parameters using ANN confirmed the high informativeness of immunopathological signs.

For CKD and AD, the following immunological indicators had a high informative weight: for CKD — CD3

(1.000), CD4 (1.000), CD19 (0.9806), PhAN (0.9506), ABL-kidney (0.9397), CIC (0.9209), IL4 (0.7388); for CKD with AD — CD3 (1.000), ABL-kidney (1.000), IgE (1.000), IL2 (1.000), IL4 (1.000), PhAN (0.9806), CIC (0.9506); for AD — IgE (1.000), CD8 (0.8591), IL2 (0.8168), IL4 (0.7767), PhAN (0.5247), CD19 (0.8169), ABL-kidney (0.8169) (Fig. 2).

Based on the results obtained through mathematical analysis using ANN, it can be confirmed that immunopathological changes in CKD, CKD with AD and AD were characterized by a violation of the cellular, humoral immunity, as well as hyperproduction of IL2, IL4 cytokines.

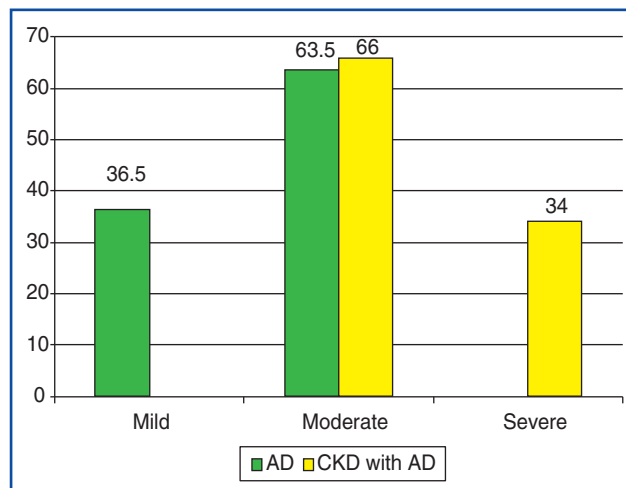


Figure 1. Assessment of atopic dermatitis in the examined children according to the SCORAD ($P < 0.001$)

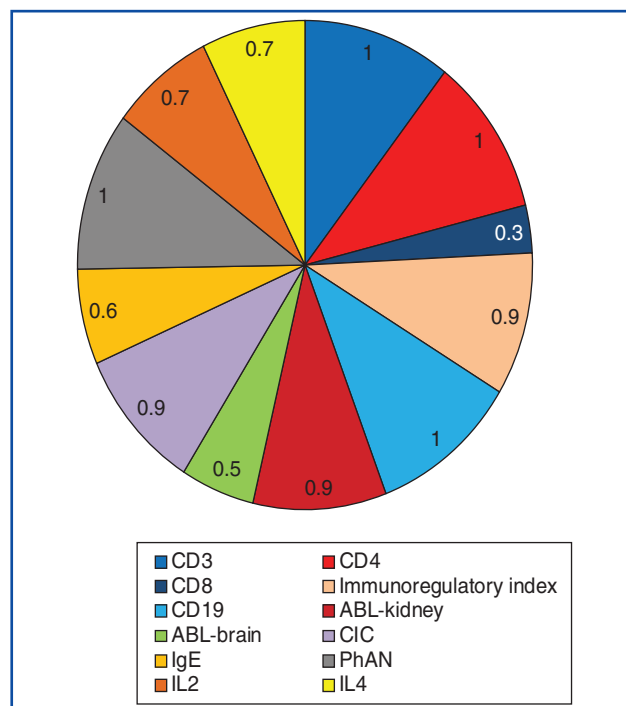


Figure 2. Highly informative immunopathological indicators in the examined children

Note: the identified mean indicators are confirmed by the differences between groups I, II, III before treatment.

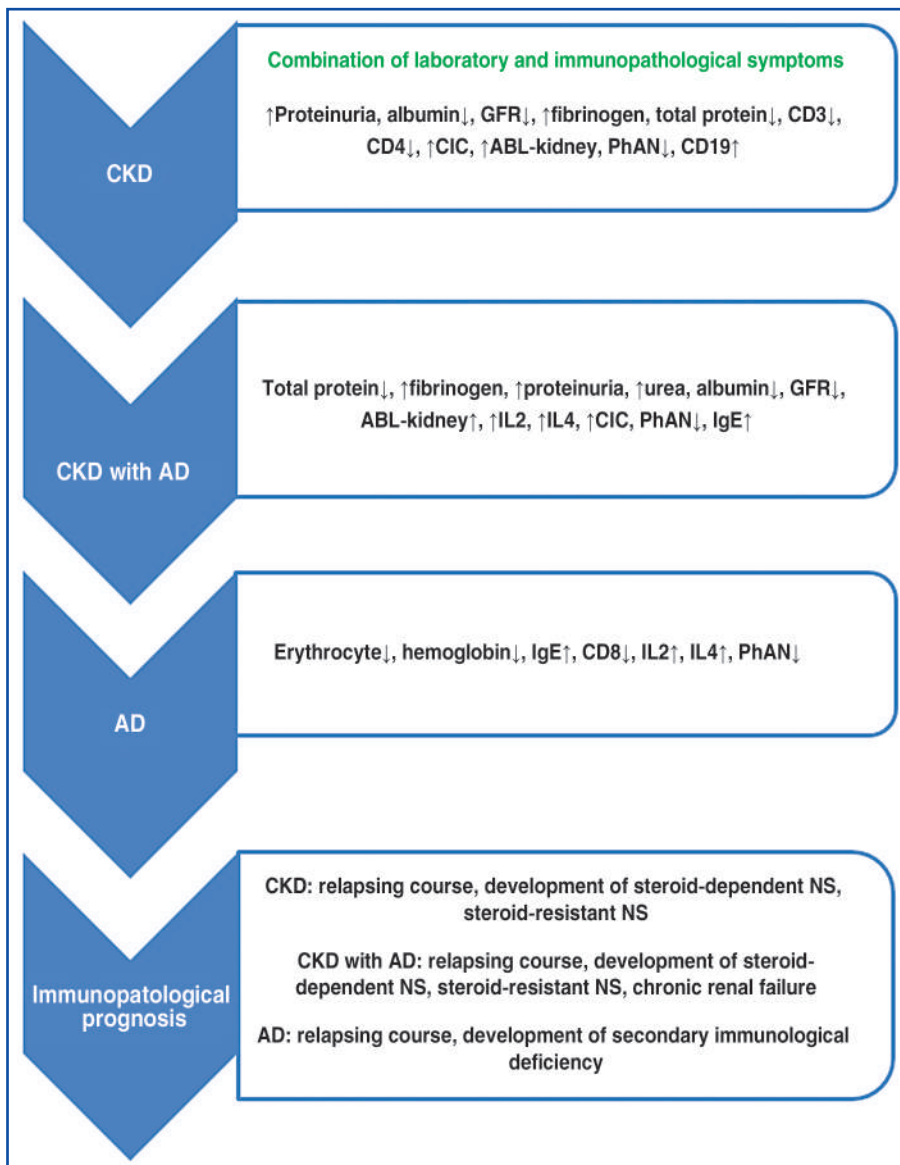


Figure 3. Immunopathological algorithm for predicting CKD and atopic dermatitis in children

This shows that the comorbid course of CKD with AD is characterized by the development of multi-link immunological deficiency that has a certain place in an unfavorable prognosis of the disease.

Using the ANN method, the degree of specificity and significance of individual immunopathological signs were identified, the most reliable and significant for these pathologies. The following clinical and laboratory symptoms were highly informative: in CKD — oliguria, proteinuria; in CKD with AD — edema, total protein level; in AD — skin itching, eosinophilia.

In CKD with AD, an increase in kidney ABL, CIC, IgE and hyperproduction of IL2, IL4 can serve as a criterion for the immunopathological prognosis. Based on this, we recommend an algorithm to predict CKD, CKD with AD and AD for early prevention of complications (Fig. 3).

When assessing the effectiveness of the algorithm, we noted its potential for early detection of immunopathological complications, in CKD: steroid-resistant NS — 6 (30 %),

steroid-dependent NS — 14 (70 %); CKD with AD: steroid-resistant NS — 10 (50 %), steroid-dependent — 10 (50 %).

Thus, the ANN method we used made it possible to identify the degree of specificity and significance of the immunopathological signs of CKD and AD, which in each variant had their own characteristics and are criteria for the prognosis of CKD, CKD with AD and AD in children.

Conclusions

1. In children with comorbidity of CKD and AD, more pronounced combinations of immunopathological symptoms were identified than in the group with CKD and in patients with AD.

2. The identified combinations of immunopathological parameters are highly informative criteria for predicting CKD, CKD with AD and AD in children.

3. The developed algorithm can be recommended for widespread use for immunopathological prediction of complications of CKD, CKD with AD and AD in such patients.

References

1. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2024;105(4S):199.
2. Sabirov MA, Daminova KM. Chronic kidney disease. *Eurasian Bulletin of Pediatrics*. 2021; 2(9):83-87.
3. Ingelfinger J, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease — focus on childhood. *Kidney International*. 2016;89(3):512-518. doi: 10.1016/j.kint.2015.10.014.
4. Akhmedova NSh, Boltaev KZh, Sulaimonova GT, Naimova ShA. Prevalence, risk factors and organization of medical care for chronic kidney diseases. *Biology and Integrative Medicine*. 2020;5(45): 60-75.
5. Fuiano N, Incorvaia C. Dissecting the causes of atopic dermatitis in children: less foods, more mites. *Allergology International*. 2012;61:231-243. doi: 10.2332/allergolint.11-RA-0371.
6. Rakhmanova LK, Karimova UN, Israilova NA, Yakhyayeva KZ, Latipova SH. Peculiarities of immunity in nephrotic syndrome in children with COVID-19 against the atopic background. *Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation*. 2021;32(2):4391-4394.
7. Weidinger S, Novak N. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00149-X.

8. Lawrence E, Wynn T, Timothy B, Alfons K. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:116.

9. Rakhmanova LK, Karimdzhanov IA. Assessment of immunopathological developments in children with nephrotic syndrome with background pathology. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;13(3):3672-3678. doi: 10.47750/pnr.2022.13.S07.467.

10. Ignatiev NA. Intelligent data analysis based on nonparametric methods of classification and separation of samples of objects by surfaces. Tashkent; 2008. 108.

11. Karimdzhanov L, Rakhmanova LK, Iskanova G, Israilova N, Yusupova GA, Karimova UN. Arterial hypertension in children with chronic kidney diseases. *American Journal of Pediatrics*. 2020;6(2):109-116. doi: 10.11648/j.ajp.20200602.18.

12. Kaesler S, Volz T, Skabutska U, Koberle M. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL4-mediated suppression of IL10. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(1):92-99. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.017.

Received 11.06.2025

Revised 22.06.2025

Accepted 03.07.2025

Information about authors

Ilhamdzhan A. Karimdzhanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University (Tashkent Medical Academy), Tashkent, Uzbekistan; e-mail: Ilkhamdzhan.Karimdzhanov@tma.uz; phone: +998 (90) 351-53-46; <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

Lola K. Rakhmanova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University (Tashkent Medical Academy), Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lola.rakhmanova@tma.uz; phone: +998 (99) 850-03-06; <https://orcid.org/0000-0001-7361-9953>

Umida N. Karimova, MD, PhD, Professor, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University (Tashkent Medical Academy), Tashkent, Uzbekistan; e-mail: umidakarimova971@gmail.com; phone: +998 (93) 541-67-74; <https://orcid.org/0000-0002-2610-8381>

Kamola Z. Yaxyayeva, MD, PhD, Professor, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University (Tashkent Medical Academy), Tashkent, Uzbekistan; e-mail: komolayaxyayeva@gmail.com; phone: +998 (98) 301-68-88; <https://orcid.org/0000-0001-7576-8338>

Nigora A. Axmedova, MD, PhD, Professor, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University (Tashkent Medical Academy Tashkent, Uzbekistan; e-mail: nigora.ahmedova1963@gmail.com; phone: +998 (90) 903-81-30; <https://orcid.org/0009-0008-7152-1475>

Akrom A. Rakhmanov, MD, PhD, Professor, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University (Tashkent Medical Academy), Tashkent, Uzbekistan; e-mail: raxakrom@gmail.com; phone: +998 (90) 736-58-80; <https://orcid.org/0000-0001-8333-9752>

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.

Карімджанов І.А., Рахманова Л.К., Карімова У.Н., Ях'яєва К.З., Ахмедова Н.А., Рахманов А.А.

Ташкентський державний медичний університет (Ташкентська медична академія), м. Ташкент, Узбекистан

Імунопатологічне прогнозування ускладнень нефропатії на тлі алергії в дітей

Резюме. Мета: обґрунтувати імунопатологічне прогнозування ускладнень нефропатії на тлі алергічних захворювань у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 145 пацієнтів віком 7–11 років із нефропатією (хронічна хвороба нирок (ХХН)) та алергічним станом (атопічний дерматит (АД)). Створено наступні групи: ХХН (n = 40) — група I; ХХН у поєднанні з АД (n = 40) — група II; АД (n = 40) — група III. Для порівняння обстежено 25 здорових дітей того ж віку. **Результати.** У пацієнтів із ХХН, ХХН із АД та АД проаналізовано високоінформативні імунопатологічні показники: при ХХН — CD3, CD4, CD19, PhAN, ABL-нирки, CIC, IL4; при ХХН з АД — CD3, ABL-нирки, IgE, IL2, IL4, PhAN, CIC; при АД — IgE, CD8, IL2, IL4, PhAN, CD19, ABL-нирки. Підвищення рівнів ABL-

нирки, CIC, IgE, а також IL2, IL4 було більш вираженим при ХХН у поєднанні з АД і є специфічним імунопатологічним діагностичним критерієм у таких пацієнтів. **Висновки.** 1. У дітей із ХХН та АД спостерігалися більш виражені комбінації імунопатологічних симптомів, ніж у групі ХХН та в пацієнтів з АД. 2. Ідентифіковані комбінації імунопатологічних параметрів є високоінформативними щодо прогнозування ХХН, ХХН у поєднанні з АД та АД у дітей. 3. Розроблений алгоритм може бути рекомендований для широкого використання при імунопатологічному прогнозуванні ускладнень ХХН, ХХН з АД та АД у таких пацієнтів.

Ключові слова: імунологія; прогноз; нирка; atopічні стани

UDC 616.9:616-092:079

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.5.2025.1871>

V.V. Yevtushenko¹, I.Yu. Seriakova¹, S.O. Kramarov¹, L.O. Palatna¹,
I.V. Shpak¹, N.S. Kyrytsia¹, V.O. Shadrin¹, O.O. Voronov¹, M.O. Dudnikova²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²V.I. Vernadsky Taurida National University, Kyiv, Ukraine

Correlation of IFABP levels with inflammatory markers in children with COVID-19

Abstract. Background. The purpose was to study the relationship between intestinal fatty acid-binding protein (IFABP) levels and markers of inflammation and severity to the children with COVID-19. **Materials and methods.** We conducted a cohort, observational, retrospective study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19. The children were hospitalized in Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital (Kyiv, Ukraine). They were divided into the study and control groups according to the course of the disease: the study group included 42 patients with complicated COVID-19, and the control group consisted of 46 participants with uncomplicated disease. During a comprehensive examination on the first day of hospitalization, we collected blood serum for further study of IFABP by enzyme-linked immunosorbent assay using the Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) ELISA Kit (FineTest, China) with a working measurement range of 0.156–10 ng/ml and a sensitivity of 0.094 ng/ml. The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki and in compliance with modern principles of evidence-based medicine and bioethics in accordance with the principles of good clinical practice. The study was approved by the Local Ethics Committee of the hospital. Informed consent of parents and children was obtained. Diagnostic measures carried out during this study were not accompanied by risks. We used statistical, analytical methods and the method of empirical research. To calculate the results obtained, we used the statistical software EZR v. 1.54. **Results.** According to the calculations, IFABP in the control group was 15.1 ± 3.1 ng/ml, while in the study group it was higher, amounting to 21.7 ± 5.5 ng/ml ($p = 0.01$). The results of the study demonstrated a correlation between IFABP level and an increased level of leukocytes ($r = 0.284$, $p < 0.001$), erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.56$, $p < 0.001$), D-dimer ($r = 0.259$, $p < 0.001$), C-reactive protein ($p = 0.225$, $p = 0.03$) and radiological changes in the lungs ($p = 0.355$, $p < 0.001$). **Conclusions.** We have found a correlation between IFABP level and the COVID-19 inflammation and severity markers in children.

Keywords: COVID-19; intestinal fatty acid-binding protein; children; biomarker; inflammatory markers

Introduction

Fatty acid-binding proteins (FABPs) are a family of highly expressed intracellular proteins that were identified about 50 years ago. Initially thought to bind almost exclusively long-chain fatty acids, a broader spectrum of their actions has now been discovered. FABPs have unique, tissue-specific functions and may exert regulatory effects beyond their tissue expression. Circulating levels of FABPs are considered diagnostic markers of the physiological state of various organs and tissues [1, 2].

To date, 10 genes encoding FABPs have been identified in the human genome (FABP1–9 and FABP12). They were originally named according to the tissue in which were first identified or predominate. However, as many FABPs are expressed in multiple tissues, they are now designated by the following numbers: FABP1 (LFABP, liver), FABP2 (IFABP, intestine), FABP3 (HFABP, muscle and heart), FABP4 (AFABP, adipocyte), FABP5 (EFABP, epidermal), FABP6 (ILBP, ileum), FABP7 (BFABP, brain), FABP8 (PMP2 or P2, myelin), FABP9 (TFABP, testis), and FABP12. Al-

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

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

Для кореспонденції: Серякова Ірина Юріївна, доктор філософії з медицини, асистент, кафедра дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: ikovalukh@ukr.net; тел.: +380 (63) 100-40-09

For correspondence: Iryna Seriakova, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: ikovalukh@ukr.net; phone: +380 (63) 100-40-09

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

though initially described as intracellular proteins, they are also found outside the cell and function via the circulatory system, as well as intracellularly [3].

Our study aimed to examine the intestinal fatty acid-binding protein, which is expressed in the small intestine. IFABP transports lipids and binds excess fatty acids to maintain a constant level of fatty acids in the epithelium. When the integrity of the intestinal epithelium is disrupted, IFABP is released into the bloodstream, which confirms its significance as a clinical marker. Thus, the use of IFABP as a biomarker for detecting epithelial permeability may be useful for assessing the integrity of the intestinal mucosa in various pathologies [4].

The effectiveness of the marker has been described in the literature in gastrointestinal dysfunction, sepsis, cardiovascular pathology, obesity, insulin resistance, and polytrauma. In all these conditions, the authors indicate that IFABP is a promising parameter in the diagnosis of intestinal damage and can serve as an early biomarker for the detection of the above-mentioned conditions [5–9].

In the diagnostic search for relevant research methods, coronavirus infection (COVID-19) was no exception, it has been disturbing scientists around the world for more than 5 years. The spectrum of clinical manifestations in COVID-19 can be varied, including gastrointestinal dysfunction. Since IFABP is able to reflect damage to the intestinal mucosa, it can also be potentially useful in the diagnosis of this disease. In particular, Tyszkowski M. et al. (2022) suggest using IFABP in COVID-19 to predict the severe course of the disease. The authors found that higher levels of the marker in critically ill and fatal patients were associated with a poor outcome according to multivariate logistic regression analysis, which proved the prognostic aspect of the marker [10].

IFABP has not been studied enough in the pediatric cohort, especially in COVID-19. We decided to investigate the level of this marker in children with COVID-19 who underwent inpatient treatment at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital (Kyiv, Ukraine) and to determine the relationship of inflammation indicators and COVID-19 severity with IFABP.

The purpose was to study the relationship between IFABP levels and the COVID-19 inflammation and severity markers in children.

Materials and methods

Study design and data gathering

We conducted an observational, cohort, retrospective study involving 88 children with laboratory-confirmed COVID-19 aged from 1 month to 18 years who underwent inpatient treatment at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital.

According to the International Statistical Classification of Diseases, Tenth Revision, all patients were assigned a final diagnosis code of U07.1. The diagnosis was confirmed in the hospital using a single polymerase chain reaction (PCR) test of a nasopharyngeal swab, according to the current protocol. A case was considered confirmed if there was a positive PCR test for SARS-CoV-2.

According to the course of the disease, patients were divided into study and control groups. The study group included

42 patients with a complicated course of COVID-19, the control group included 46 patients with an uncomplicated course of the disease. Patients in both groups had moderate severity of COVID-19. There were no cases of severe and critical disease.

During the first day of hospitalization, blood serum was collected from all patients for routine hematological examinations and determination of IFABP level by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The laboratory stage of the biomarker study was carried out in the immunological laboratory of the Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Bogomolets National Medical University using the Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid-Binding Protein) ELISA Kit (FineTest, China) with a working measurement range of 0.156–10 ng/ml and a sensitivity of 0.094 ng/ml.

Eligibility criteria

Inclusion criteria: age of children under 18 years, laboratory-confirmed COVID-19, the presence of informed consent of the child's parents or legal representatives to participate in the study.

Exclusion criteria: age over 18 years, unconfirmed or denied diagnosis of COVID-19, refusal of the child or his/her parents/legal representatives to participate in the study. Patients with concomitant chronic gastrointestinal diseases and gastrointestinal symptoms that occurred before hospitalization were not included, since these conditions could affect the results of the marker study.

Ethical clearance

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and in compliance with modern principles of evidence-based medicine and bioethics in accordance with the principles of good clinical practice. The protocol of the research was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital (ethical approval No. 26 dated December 1, 2023).

Statistical analysis

The obtained numerical data were checked for normality of distribution using the Shapiro-Wilk W criterion and, depending on its result, are presented as the mean value and its standard deviation (SD), or the median with the interquartile range (25–75 quartile). Categorical data are given as a quantity value with a percentage. To determine the difference in the indicators of the compared groups, the parametric Student's t-test, nonparametric Mann-Whitney tests, chi-square, Fisher's exact test were used. The Spearman rank correlation test (ρ) was applied to assess the relationship. The significance of the type I error was selected at the level of 5 % ($p < 0.05$), the confidence interval (CI) at the level of 95 %. For statistical processing, the licensed statistical software EZR v. 1.54 was used.

Results

There was no significant difference in gender and age characteristics between the study and control groups. The average age of the patients of the study group was 5.50 ± 1.17 years, the control group — 5.30 ± 0.97 years.

Most participants were admitted for inpatient treatment during the first day of the disease. The duration of inpatient treatment ranged from 2 to 11 days and was significantly longer in the study group ($p < 0.05$). Among the symptoms, fever, cough, runny nose, headache were most often observed. More than a third of patients had gastrointestinal symptoms (diarrhea, vomiting), which were relatively more common in the study group. Symptoms of impaired smell and taste perception (anosmia, ageusia) and febrile seizures were also relatively more common in this group ($p < 0.05$).

The distribution of patients in the groups was carried out according to the presence of complicated COVID-19. Complications were observed only in the study group (47.7 % of

the total sample), they were respiratory and neurological. Bacterial pneumonia was detected in 20 (47.6 %) patients, stenosing laryngotracheitis — in 9 (21.4 %) cases, purulent tubootitis — in 1 case (2.4 %). Encephalopathy with convulsive syndrome was diagnosed in 4 (9.5 %) children and lesions of the I and IX pairs of cranial nerves — in 8 (19.1 %).

We also analyzed the results of laboratory and instrumental studies in both groups (Table 1).

According to most indicators, the results did not differ significantly between the groups. However, the patients of the study group had a significantly higher level of erythrocytes ($p = 0.011$) and more often an increased level of C-reactive protein ($p = 0.002$) compared to the control group.

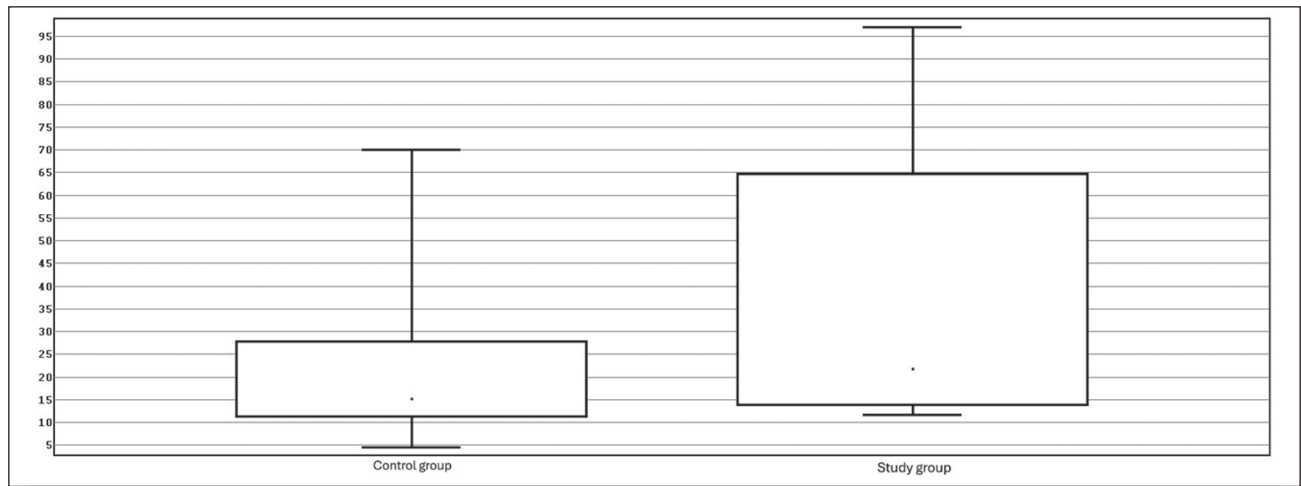


Figure 1. Interval estimate of the mean value of serum IFABP in children with COVID-19 (median, standard deviation, 95% CI are indicated)

Table 1. The results of laboratory and instrumental research in patients of the study and control groups

Indicator	All patients	Control group	Study group	P
Leukocytes (G/L)*	6.85 (5.28–9.03)	7 (5.78–8.55)	6.65 (5.2–10.08)	0.973
Neutrophils (G/L)*	3.32 (2.04–6.05)	3.32 (1.83–5.26)	3.32 (2.12–6.51)	0.387
Lymphocytes (G/L)*	2.53 (1.49–3.28)	2.43 (1.45–3.67)	2.58 (1.57–3.22)	0.951
Erythrocytes (T/L)**	4.57 ± 0.54	4.39 ± 0.49	4.68 ± 0.55	0.011
Color index**	0.83 ± 0.07	0.84 ± 0.07	0.83 ± 0.07	0.521
Platelets (G/L)*	232 (184–288)	243 (187–305)	226 (184–270)	0.248
ESR (mm/h)*	5 (4–7)	5 (4–7)	5 (4–7)	0.403
Fibrinogen (g/L)**	3.1 ± 0.8	3.3 ± 0.9	3.1 ± 0.8	0.389
D-dimer (mg/L)*	1.02 (0.42–3.45)	1.01 (0.43–2.52)	1.02 (0.36–3.61)	0.87
ALT (IU/L)*	25 (20–36.25)	33.5 (23–37.75)	24 (18.85–30.25)	0.059
AST (IU/L)*	41 (31.6–47.85)	44.3 (39.78–49.7)	39.35 (29.15–44.08)	0.01
CRP level above normal***	34 (38.6 %)	6 (6.8 %)	28 (31.8 %)	0.002
Procalcitonin (µg/L)*	0.23 (0.18–0.3)	0.18 (0.12–0.28)	0.25 (0.2–0.3)	0.327
Creatinine (mmol/L)*	40 (33.9–48.4)	40.4 (31.8–44.4)	40 (35–55)	0.331
IFABP (ng/mL)*	18.7 (12.3–43.7)	15.1 (12.3–20.4)	21.7 (14.1–43.7)	0.01
Focal radiological changes in the lungs***	42 (47.7 %)	0 (0 %)	42 (47.7 %)	0.01

Notes: * — median (interquartile range); ** — mean ± SD; *** — number (%); ESR — erythrocyte sedimentation rate; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; CRP — C-reactive protein.

On the other hand, the patients of the control group had a higher level of AST ($p = 0.01$). According to the results of the chest X-ray, all patients of the study group had changes in the lungs, which included areas of consolidation, interstitial changes and ground glass opacity ($p = 0.01$). In patients of the control group, IFABP was observed at a level of 15.1 ng/ml, while in the study group, the indicator was higher, amounting to 21.7 ng/ml ($p = 0.01$). These data are also shown in Fig. 1.

We decided to check whether IFABP levels and severity of the condition are related. To test this hypothesis, the relationships between biomarker levels and indicators of inflammation and severity (leukocyte count, ESR, C-reactive protein, D-dimer, and lung radiographic findings) were analyzed by calculating Pearson's linear correlation coefficient for parametric measures and Spearman's rank correlation coefficient for nonparametric measures. The data are presented in Fig. 2–6.

When conducting a study of the correlation between IFABP and D-dimer (Fig. 2), we found a linear correlation of medium significance ($p < 0.01$). The value of the correlation coefficient ($r = 0.259$; 95% CI 0.05–0.45) is statistically significantly different from 0.

The study of IFABP correlation with leukocytes (Fig. 3) has shown a linear correlation of high significance ($p < 0.001$). The value of the correlation coefficient ($r = 0.284$; 95% CI 0.07–0.47) is statistically significantly different from 0.

When conducting a study of the correlation of IFABP with ESR (Fig. 4), we found a linear correlation of high sig-

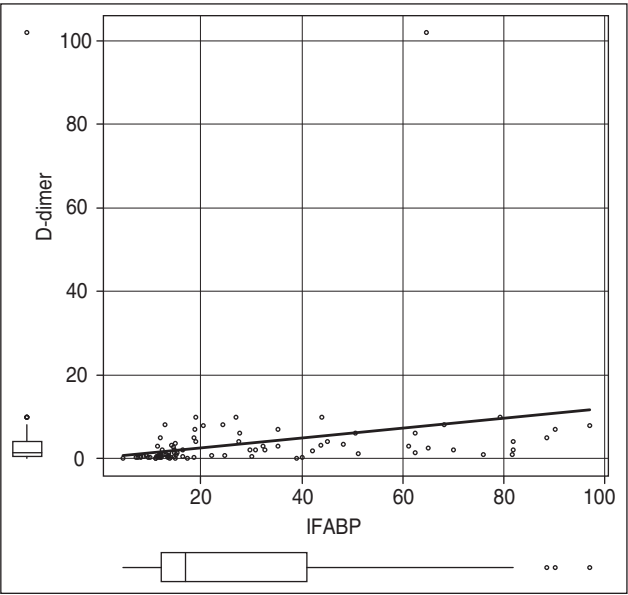


Figure 2. Correlation field for IFABP and D-dimer indicators ($r = 0.259$, $p < 0.001$)

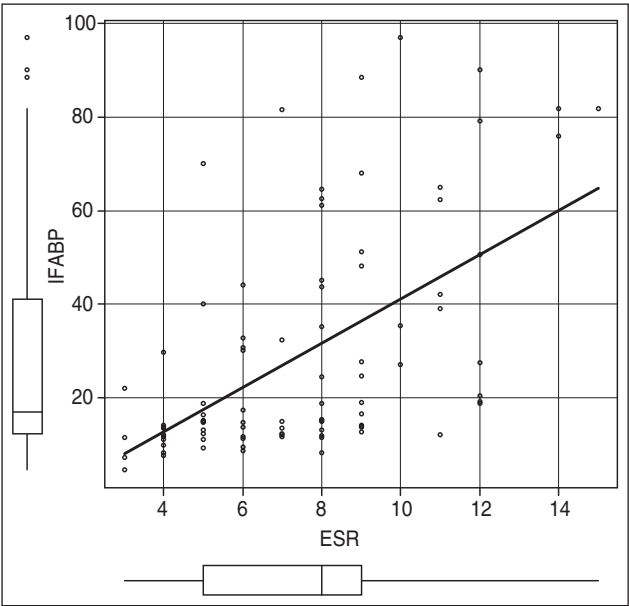


Figure 4. Correlation field for IFABP and ESR ($r = 0.56$, $p < 0.001$)

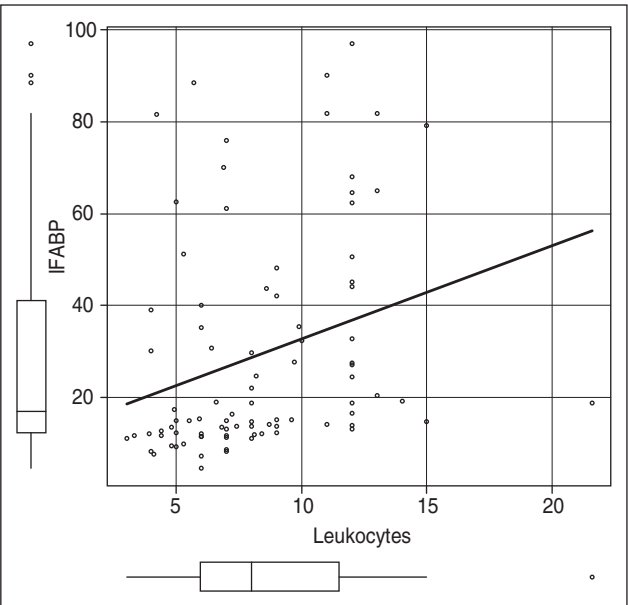


Figure 3. Correlation field for IFABP and leukocyte indices ($r = 0.284$, $p < 0.001$)

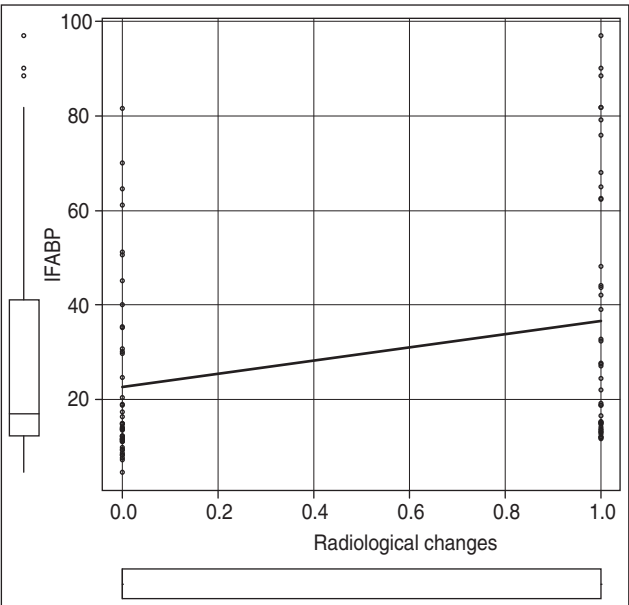


Figure 5. Correlation field for IFABP and radiological changes ($p = 0.355$, $p < 0.001$)

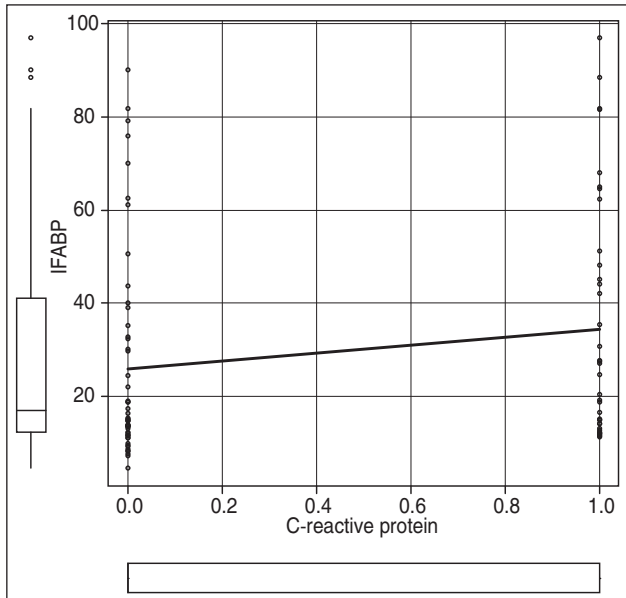


Figure 6. Correlation field for IFABP and C-reactive protein indicators ($p = 0.225$, $p = 0.03$)

nificance ($p < 0.0001$). The value of the correlation coefficient ($r = 0.56$; 95% CI 0.39–0.68) is statistically significantly different from 0.

The correlation was found between IFABP and radiological changes in the lungs (Fig. 5). Radiological changes included areas of consolidation, interstitial changes, and ground glass opacity. The value of the rank correlation coefficient: $\rho = 0.355$, $p < 0.001$.

We have found a correlation between IFABP and C-reactive protein (Fig. 6). The value of the rank correlation coefficient: $\rho = 0.225$, $p = 0.03$.

Discussion

Due to the continued spread of SARS-CoV-2 among children, we decided to conduct a single-center pilot study aimed at finding correlations between the level of IFABP and indicators of inflammation and severity of COVID-19.

We divided patients into the study and control groups by the presence of a complicated course and compared their IFABP levels. According to the results of the work, IFABP was higher in the study group (21.7 ± 5.5 ng/ml vs. 15.1 ± 3.1 ng/ml, $p = 0.01$).

We have suggested that IFABP levels may correlate with markers of inflammation and severity. By determining the Pearson linear correlation coefficient for leukocyte counts, ESR, and D-dimer, and the Spearman rank correlation coefficient for C-reactive protein and lung radiographic changes, we found a relationship between an increase in the marker and the above-mentioned indicators.

According to the results of the study, IFABP levels in children with COVID-19 correlate with markers of inflammation, such as leukocyte counts ($r = 0.284$, $p < 0.001$), ESR ($r = 0.56$, $p < 0.001$), D-dimer ($r = 0.259$, $p < 0.001$), C-reactive protein ($\rho = 0.225$, $p = 0.03$), and lung radiographic changes ($\rho = 0.355$, $p < 0.001$).

Our study is pilot and has no analogues for comparison in children. Regarding adult COVID-19 patients, Brazilian

researchers conducted a study, but it involved patients with severe and critical COVID-19 who showed ≈ 48 -, 74- and 125-fold increases in IFABP levels. They were significantly higher in patients who died of COVID-19 compared to those who recovered. Based on the results of the performance curve analysis, IFABP was proposed as a biomarker of COVID-19 severity ($p < 0.0001$; Youden index = 6.89; area under the curve = 0.699) [11].

Limitations of this work. This study has limitations, since it was conducted in a single clinical center and was retrospective. The lack of similar studies on COVID-19, especially in the pediatric population, is also one of the limiting factors.

Conclusions

In this study, compared to the works of our colleagues, there were no fatalities, and the goal was to investigate the relationship between IFABP and markers of inflammation and complicated course of COVID-19 in children, not mortality, which explains the significantly lower rates obtained.

An increase in IFABP levels is associated with activation of the immune response and can serve as a marker of an unfavorable course and an increased risk of complications. The use of IFABP allows for the diagnosis of gastrointestinal lesions in patients with COVID-19, which expands the possibilities of timely identification of groups at risk for the progression of a complicated course and the application of measures to prevent them.

References

1. Xu H, Diolintzi A, Storch J. Fatty acid-binding proteins: functional understanding and diagnostic implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019 Nov;22(6):407–412. doi: 10.1097/MCO.0000000000000600.
2. Storch J, Corsico B. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annu Rev Nutr*. 2008;28:73–95. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093710.
3. Storch J, Corsico B. The multifunctional family of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annu Rev Nutr*. 2023 Aug 21;43:25–54. doi: 10.1146/annurev-nutr-062220-112240.
4. Huang X, Zhou Y, Sun Y, Wang Q. Intestinal fatty acid binding protein: a rising therapeutic target in lipid metabolism. *Prog Lipid Res*. 2022;87:101178. doi: 10.1016/j.plipres.2022.101178.
5. Martinez J, Rodriguez Hovnanian KM, Martinez EE. Biomarkers and functional assays of epithelial barrier disruption and gastrointestinal dysmotility in critical illness: a narrative review. *Nutrients*. 2023;15(18):4052. doi: 10.3390/nu15184052.
6. Yokoyama H, Sekino M, Funaoka H, Sato S, Araki HE, et al. Association between enterocyte injury and fluid balance in patients with septic shock: a post hoc exploratory analysis of a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21:293. doi: 10.1186/s12871-021-01515-2.
7. Typpo KV, Larmonier CB, Deschenes J, Redford D, Kie-la PR, Ghishan FK. Clinical characteristics associated with postoperative intestinal epithelial barrier dysfunction in children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:37–44. doi: 10.1097/PCC.0000000000000256.
8. Vollrath JT, Klingebiel F, Bläsius F, Greven J, Bolierakis E, et al. I-FABP as a potential marker for intestinal barrier loss in porcine polytrauma. *J Clin Med*. 2022 Aug 7;11(15):4599. doi: 10.3390/jcm11154599.
9. Lau E, Marques C, Pestana D, Santoalha M, Carvalho D, et al. The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction dri-

ven by gut microbiota changes in obesity. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Apr 30;13:31. doi: 10.1186/s12986-016-0089-7.

10. Tyszko M, Lipińska-Gediga M, Lemańska-Perek A, Kobylńska K, Gozdziak W, Adamik B. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a prognostic marker in critically ill COVID-19 patients. *Pathogens*. 2022;11(12):1526. doi: 10.3390/pathogens11121526.

11. Saia RS, Giusti H, Luis-Silva F, et al. Clinical investigation of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Int J Infect Dis*. 2021;113:82-86. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.051.

Received 20.06.2025

Revised 29.06.2025

Accepted 17.07.2025

Information about authors

Vitalii Yevtushenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evv1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

Iryna Seriakova, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ikovaliukh@ukr.net; phone: +380 (93) 500-40-09; <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>

Serhii Kramarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>

Liudmyla Palatna, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: doctorluda@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0000-7118-508X>

Iryna Shpak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: shpak_iv@meta.ua; <https://orcid.org/0009-0006-9375-1234>

Nataliia Kyrytsia, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.tashakyrytsia@gmail.com; phone: +380 (93) 500-47-46; <https://orcid.org/0009-0006-5079-0292>

Valerii Shadrin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: valera190f116@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1228-9484>

Oleksandr Voronov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dok_voronov@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0003-3637-9956>

Mariia Dudnikova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Physical Education, Sports and Human Health, V.I. Vernadsky Taurida National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mdudnikoffa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0768-2601>

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

Information about funding. This study has not received any external funding.

Authors' contribution. V. Yevtushenko, S. Kramarov — research concept and design; I. Seriakova — research concept and design, analysis of the data obtained; I. Shpak, L. Palatna, O. Voronov — collection and processing of materials; N. Kyrytsia, V. Shadrin, M. Dudnikova — analysis of the data obtained, writing the text.

Євтушенко В.В.¹, Серякова І.Ю.¹, Крамарьов С.О.¹, Палатна Л.О.¹, Шпак І.В.¹,

Кириця Н.С.¹, Шадрін В.О.¹, Воронов О.О.¹, Дуднікова М.О.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, м. Київ, Україна

Кореляція IFABP із маркерами запалення в дітей із COVID-19

Резюме. Мета: вивчити зв'язок між показниками білка IFABP та маркерами запалення і тяжкості при COVID-19 у дітей. **Матеріали та методи.** Проведено когортне обсерваційне ретроспективне дослідження із залученням 88 пацієнтів віком від 1 місяця до 18 років із COVID-19, що був лабораторно підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції. Діти були госпіталізовані в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (м. Київ, Україна). За перебігом захворювання їх розподілили на основну та контрольну групу: до основної увійшли 42 дитини з ускладненим COVID-19, до контрольної — 46 із неускладненим. Під час комплексного обстеження протягом першої доби перебування в стаціонарі була зібрана сироватка крові пацієнтів для подальшої оцінки біомаркера IFABP методом імуноферментного аналізу з використанням наукового набору Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) ELISA Kit (FineTest, Китай) із робочим діапазоном вимірювань 0,156–10 нг/мл та чутливістю 0,094 нг/мл. Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації та з дотриманням сучасних принципів доказової медицини й біоетики відповідно до принципів

належної клінічної практики. Виконання роботи схвалене локальним етичним комітетом лікарні. Була отримана інформована згода батьків та дітей. Діагностичні заходи, що проводились під час цього дослідження, не супроводжувались ризиками. У роботі використано статистичні, аналітичні методи й метод емпіричного дослідження. Розрахунок отриманих результатів виконували за допомогою статистичної програми EZR v. 1.54. **Результати.** У контрольній групі рівень IFABP становив $15,1 \pm 3,1$ нг/мл, тоді як в основній показник був вищим — $21,7 \pm 5,5$ нг/мл ($p = 0,01$). За результатами дослідження виявлений кореляційний зв'язок між IFABP та підвищеним рівнем лейкоцитів ($r = 0,284$, $p < 0,001$), швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,56$, $p < 0,001$), умістом D-димера ($r = 0,259$, $p < 0,001$), C-реактивного білка ($p = 0,225$, $p = 0,03$) та рентгенологічними змінами в легенях ($p = 0,355$, $p < 0,001$). **Висновки.** Виявлено кореляційний зв'язок між показниками IFABP та маркерами запалення й тяжкості при COVID-19 у дітей.

Ключові слова: COVID-19; IFABP; діти; біомаркер; маркери запалення

Carlson Kurniawan, I Gusti Ayu Trisna Windiani, Ketut Dewi Kumara Wati,
I Made Kardana, Ida Bagus Gede Suparyatha, Made Arimbawa
Medicine Faculty of Udayana University, Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia

The association between duration of illness and mental health disorders among children with systemic lupus erythematosus

Abstract. ***Background.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a long-term autoimmune disease that affects multiple organs, often requires prolonged treatment, and is characterized by remission and flare condition. Its chronic nature may impact children's mental health. This study proposed to explore whether the duration of illness is linked to mental health disorders in children with SLE. **Materials and methods.** This cross-sectional study included 62 children aged 13–18 (median of 15) years with SLE at the Ngoerah Hospital, Bali, between January 2022 and March 2025. Mental health was assessed using the Depression, Anxiety, and Stress Scale-21 (DASS-21). Data were analyzed using chi-square for bivariate and logistic regression for multivariate to examine the association between duration of illness and mental health disorders. Other factors were also analyzed. **Results.** Mental health disorders were found in 32.3 % of participants. Of these, 8.1 % had depression, 4.8 % experienced anxiety, 1.6 % experienced stress, and 17.7 % experienced co-occurring symptoms of stress, and/or anxiety, and/or depression. There was no significant association between duration of illness and mental health disorders ($p = 0.247$). Children with active disease had a much higher risk of mental health issues ($p = 0.007$; odds ratio 47.3, 95% confidence interval 2.814–795.105). **Conclusions.** The duration of illness was not related to mental health disorders in children with SLE. In contrast, active disease was strongly associated with mental health disorders. These findings highlight the need for mental health screening in children with SLE.*

Keywords: systemic lupus erythematosus; pediatric patients; mental health; duration of illness; Depression, Anxiety, and Stress Scale-21

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a long-term autoimmune disease that can affect many parts of the body, including the kidneys and brain. In children and teenagers, SLE tends to be more aggressive than in adults, often leading to more serious complications. Although it's considered rare in children affecting around 0.3 to 0.9 out of every 100,000 children each year, this is a condition that mostly affects girls between the ages of 12 and 16. It's also more commonly seen in children of Asian, African, Hispanic and Native American backgrounds [1–3].

Living with SLE at a young age is not easy. The disease itself, together with frequent doctor visits, long hospital stays, and the need to take lifelong medications, can take a toll on a child's mental health. The longer a child lives with the disease, the more likely they are to experience emotional

challenges like depression, anxiety and stress. Studies have shown that duration of illness, severity and treatment demands are closely linked to poor mental health in pediatric SLE patients. These issues can affect their daily lives, associations and even how well they respond to treatment [4–6].

To better understand emotional effects, tools like the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21) are often used. DASS-21 is a short, easy-to-use questionnaire that helps identify emotional distress in young people and has been adapted into many languages, including Indonesian [7–9].

Even though mental health is a major part of living with SLE, there's still limited research on this issue in Indonesian children. This study aims to find the association between duration of illness and mental health disorders, especially in those who have been living with the disease for a long time, to help support early intervention and better care.

Materials and methods

Research design

This was an analytic observational study with a cross-sectional design. All subjects who met the inclusion criteria were included and completed the DASS-21 questionnaire.

The research was conducted from January 2022 to March 2025 at the Ngoerah Hospital (Bali, Indonesia). The target population included children aged 13 to 18 years diagnosed with SLE. A consecutive sampling with a minimum of 62 subjects was used.

The inclusion criteria were children aged 13–18 years diagnosed with SLE who had received treatment and agreed to participate in the study. Patients were recruited from the outpatient allergy and immunology clinic or from the pediatric inpatient wards. Exclusion criteria: severe conditions (severe neuropsychiatric lupus, advanced heart failure, those in intensive care, coma or delirium); receiving intravenous immunosuppressants (cyclophosphamide or rituximab); intellectual disabilities; taking antipsychotic medication; lost to follow-up; refusal to participate.

Mental health disorders were assessed using the DASS-21 questionnaire, which includes three subscales: stress, anxiety, and depression. Each subscale score was catego-

Table 1. Baseline characteristics

Variables	n (%)
1	2
Age, years, median (IQR)*	15 (4)
Gender	
Female	50 (80.6)
Male	12 (19.4)
Duration of illness, years	
≤ 2	42 (67.7)
> 2	20 (32.3)
Education	
Junior high school	26 (42)
Senior high school	36 (58)
Nutritional status	
Well-nourished	35 (56.5)
Malnourished	22 (35.5)
Overweight	5 (8)
Oral immunosuppressive agents	
None	7 (11.3)
Methylprednisolone	21 (33.9)
Hydroxychloroquine	7 (11.3)
Azathioprine	5 (8)
Mycophenolate sodium	4 (6.5)
Combination	18 (29)
Use of steroids for ≥ 3 months	
Yes	4 (6.5)
No	58 (93.5)

End of Table 1

1	2
Mental health disorders	
Yes	20 (32.3)
None	42 (67.7)
Types of mental health disorders	
Depression	5 (8.1)
Anxiety	3 (4.8)
Stress	1 (1.6)
Depression, anxiety	3 (4.8)
Depression, anxiety, stress	4 (6.5)
Depression, stress	3 (4.8)
Anxiety, stress	1 (1.6)
Normal	42 (67.7)
Depression	
Mild	9 (14.5)
Moderate	7 (11.3)
Severe	2 (3.2)
Very severe	2 (3.2)
Anxiety	
Mild	4 (6.5)
Moderate	9 (14.5)
Severe	1 (1.6)
Very severe	2 (3.2)
Stress	
Mild	5 (8.1)
Moderate	6 (9.7)
Severe	3 (4.8)
Very severe	0 (0)

Note: * — data was not normally distributed.

rized as normal if the depression score was ≤ 9, the anxiety score was ≤ 7, and the stress score was ≤ 14 [2, 7, 10–12].

Data analysis

Data were collected and analyzed using the chi-square test for bivariate analysis to assess the association between duration of illness and mental health disorders in children with SLE, followed by logistic regression for multivariate analysis. Descriptive statistics were used to summarize the participants' baseline characteristics, including age, gender, duration of illness, nutritional status, use of oral immunosuppressants, usage of steroids ≥ 3 months, and types of mental health disorders. The categorical variables were summarized as frequencies and percentages. The association between duration of illness and mental health disorders in children with SLE was assessed using a significance level of $p < 0.05$.

A multivariate logistic regression analysis was performed to control for potential confounding variables. The results were presented as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs), estimating the likelihood of mental health dis-

orders based on duration of illness and other variables. Statistical analysis was conducted using SPSS software (version 26.0). All tests were two-tailed, with the alpha level set at 0.05.

Results

The study included 62 children aged 13 to 18 years with SLE, with a median age of 15 years (interquartile range (IQR) 4 years), as shown in Table 1. Most of the participants were female (80.6 %). In terms of duration of illness, 67.7 % had been diagnosed for two years or less, while 32.3 % had lived with SLE for more than two years.

Educational background showed that 58 % of participants were attending senior high school, and 42 % were in junior high school. Nutritional status varied, with 56.5 % having normal nutrition, 35.5 % undernourished and 8 % overweight.

Treatment was as follows: 33.9 % of the children received very low dose methylprednisolone during the study, followed by hydroxychloroquine (11.3 %), azathioprine (8 %), and mycophenolate sodium (6.5 %). Combination therapies were used in 29 % of the patients, while 11.3 % were not on any oral immunosuppressants. Additionally, 6.5% had been treated with low dose steroids for more than three months.

Assessment using the DASS-21 questionnaire revealed that 32.3 % of the children had symptoms of mental health disorders. Among them, 8.1 % experienced depression, 4.8 % had anxiety, 1.6 % reported stress, and 17.7 % had overlapping symptoms of stress, anxiety and/or depression, the remaining 67.7 % had no detectable mental health issues.

The schemes of the sampling are visually summarized in Fig. 1.

The analysis of the association between various clinical and demographic variables and mental health disorders in

children with SLE is summarized in Table 2. Among the 62 participants, 20 children (32.3 %) were identified as having mental health disorders based on DASS-21 scores.

Children with active disease ($n = 20$) showed a notably higher prevalence of mental health problems — 12 (60 %) compared to only 8 (19 %) in the remission group. This association was statistically significant ($p = 0.001$), suggesting that active disease may strongly contribute to emotional distress in pediatric SLE patients.

Other variables — including gender, duration of illness, parental education level, medication adherence, nutritional status, number of medications, and history of taking of steroids for ≥ 3 months — did not show significant associations. For example, children with duration of illness more than two years had a slightly lower prevalence of mental health disorders (30 %) than those with a duration of two years or less (33.3 %), but this was not statistically significant ($p = 0.793$).

Although there was a trend toward increased risk among children with long-term (≥ 3 months) corticosteroid use ($p = 0.059$), the result was not statistically significant. These findings suggest that active disease is a key factor influencing mental health outcomes in children with SLE, highlighting the need for closer psychological monitoring during active phases of the disease.

Multivariate logistic regression was conducted to identify independent factors associated with mental health disorders in children with SLE, adjusting for potential confounders. The results are shown in Table 3.

Among all variables tested, active disease emerged as a significant independent predictor. Children with active disease were 47.3 times more likely to experience mental health disorders compared to those in remission ($OR = 47.3$, 95% CI: 2.814–795.105, $p = 0.007$).

Other variables — including duration of illness ($OR = 2.901$, $p = 0.247$), gender ($OR = 1.237$, $p = 0.832$), parental education ($OR = 2.501$, $p = 0.225$), medication adherence ($OR = 16.738$, $p = 0.064$), number of medications ($OR = 0.55$, $p = 0.485$), usage of steroids for ≥ 3 months ($OR = 45.17$, $p = 0.061$), and nutritional status ($OR = 0.371$, $p = 0.501$) — did not show statistically significant associations with mental health disorders.

These findings emphasize that disease activity, particularly active phase, plays a key role in the mental health outcomes of children with SLE, highlighting the need for integrated psychological support.

Discussion

This study investigated the association between duration of illness and mental health disorders in children with SLE. Although it was hypothesized that longer duration might be associated with greater psychological burden, the analysis did not find a significant association between them. This may be due to limitations in

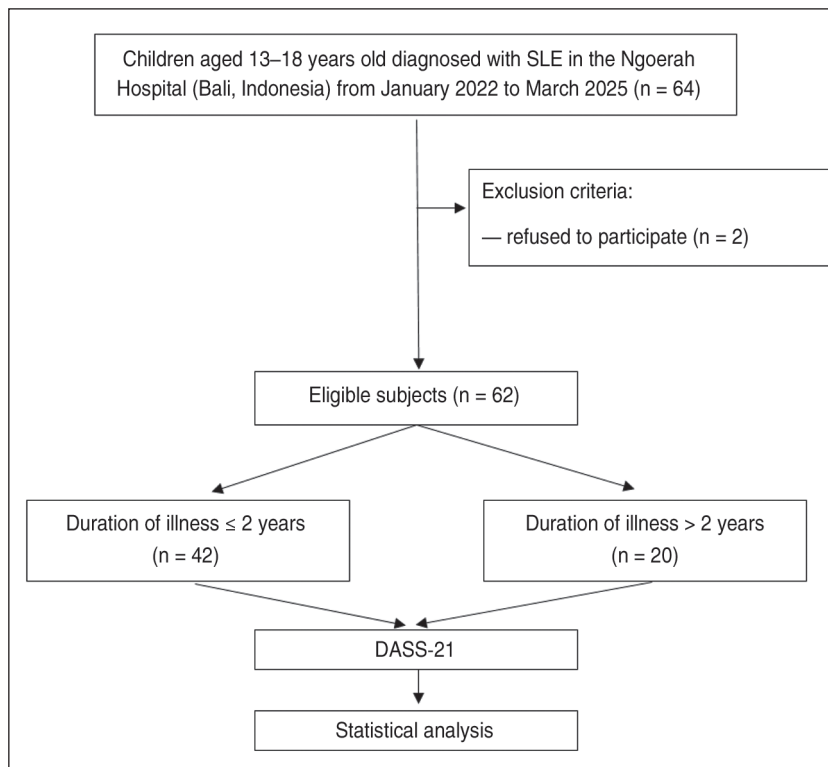


Figure 1. The scheme of the study

how duration of illness is captured, as many patients may have been sick earlier than recorded [13, 14].

Active disease emerged as a strong and statistically significant predictor of mental health disorders in our study, with children with active phase having a 47.3 times higher risk of developing stress, anxiety or depression compared to those in remission (OR = 47.3, 95% CI: 2.814–795.105, $p = 0.007$).

This finding aligns with previous studies by Pan et al., Katsuyama et al., Cheng et al., and Meszaros et al. indicating that disease activity correlates with elevated proinflammatory cytokines like IL-6 and TNF- α , which may disrupt mood regulation through neuroimmunology pathways [15–18].

Other factors such as gender, nutritional status, long-term steroid use, number of medications, treatment adhe-

Table 2. Association between mental health disorders and other factors on bivariate analysis

Variables	Mental health disorders		X ²	p-value*
	Yes	No		
Duration of illness				
> 2 years	6	14	0.069	0.793
< 2 years	14	28		
Gender				
Female	18	32	1.655	0.198
Male	2	10		
Parent's education				
Low	6	20	1.727	0.189
High	14	22		
Treatment adherence				
Good	15	32	0.01	0.919
Bad	5	10		
Remission status				
Active disease	12	8	10.398	0.001
Remission	8	34		
Types of medication taken				
> 5	8	11	1.216	0.270
< 5	12	31		
Usage of steroids for ≥ 3 months				
Yes	3	1	3.575	0.059
No	17	41		
Nutritional status				
Malnourished	7	15	0.412	0.814
Well-nourished/overweight	13	27		

Note: * — *chi-square test*.

Table 3. Association between mental health disorders and other factors on multivariate analysis

Variables	OR (95% CI)	p-value*
Duration of illness	2.901 (0.478–17.608)	0.247
Gender	1.237 (0.175–8.765)	0.832
Parent's education	2.501 (0.57–10.982)	0.225
Treatment adherence	16.738 (0.846–331.087)	0.064
Active disease	47.3 (2.814–795.105)	0.007
Total medication taken	0.55 (0.103–2.944)	0.485
Usage of steroid for ≥ 3 months	45.17 (0.833–2449.187)	0.061
Nutritional status	0.371 (0.021–6.662)	0.501

Note: * — *logistic regression test*.

rence, and parental education were not statistically associated with mental health outcomes.

The finding about gender contradicts an earlier study by Liu, which showed that females are more prone to mental health disorders because of hormonal and social pressures [14]. Discrepancy may be due to the unequal proportion of female and male subjects in our study, which could have affected the results. Nutritional status did not show a significant correlation with mental health disorders in children with SLE in our study. Malnourished patients tend to have mental health disorders; however, our findings differ from those of other studies by Glenn et al., Meszaros et al., and Baik et al., which found that malnutrition is associated with an increased risk of mental health disorders due to micronutrient deficiencies [15, 19, 20].

We did not find any significant association between the number of medications and mental health disorders. Usage of multiple medications, especially a combination of immunosuppressive agents and corticosteroids, could potentially increase the risk of psychiatric side effects. Study by Delghan et al. found that the number of medications is more closely related to physical quality of life than to psychological well-being [21]. It is also possible that patients have adapted to long-term treatment, so it no longer significantly affects them psychologically. Medication adherence was not associated with mental health disorders in our study. Study by Warchol-Biedermann et al. showed that patients with depression tend to lose motivation to follow complex therapy regimens [13]. This lack of significant association in our findings may be related to self-reporting bias.

Parental education was not associated with mental health disorders in our study. This contrasts with the study by Warchol-Biedermann et al., which found that parents' educational level can shape their understanding of the illness and ability to secure mental-health care [13]. Absence of a significant link in our findings may be due to the homogeneity of parental education in the sample and the fact that most participants were adolescents who were already taking more responsibility for their own care. Long-term steroid use showed a trend toward significance ($p = 0.061$), supporting existing literature that links corticosteroids to psychiatric side effects such as mood instability and depression.

These findings highlight the critical need for mental health screening and support, especially in active phase, as children with active disease are significantly more vulnerable to mental health disorders. Early intervention during active disease state may help prevent long-term mental health complications in pediatric SLE patients.

Study limitations

One key limitation lies in the definition of duration of illness, which was calculated based on the time since diagnosis. This may not accurately reflect the actual duration, particularly in patients who may have experienced symptoms long before their formal diagnosis. This could lead to misclassification bias and weaken the association between duration of illness and mental health outcomes.

Another limitation involves nutritional status assessment, which relied on basic anthropometric measurements

such as body mass index or weight-for-age. These indicators do not capture micronutrient deficiencies (vitamin B₁₂, iron or zinc) that could influence mental health. Therefore, the study may have underestimated the role of nutrition as a contributing factor to psychological distress.

Conclusions

We documented no significant association between duration of illness and mental health disorders in children with SLE.

Active disease is significantly associated with mental health disorders in children with SLE, including depression, anxiety and stress, compared to those in remission.

Ethical clearance. This study has been given ethic approval by the Ethical Commission of Faculty of Medicine, Udayana University with letter number 2800/UN14.2.2.V.I/PT.01.01/2024.

References

1. Gading S, Wati KDK, Witarini KA, Santoso H, Suwarba IGN. Management of systemic lupus erythematosus with polymyositis overlap syndrome. *Medicina*. 2019;50(3). Available from: <https://www.medicina-udayana.org/index.php/medicina/article/view/575>.
2. Ratanasipirong N, Warawitsarangoon R, Junda T, Sangchan H, Akarawatcharangura Goo P, Siripaitoon B, et al. Mental health status and health-related quality of life among systemic lupus erythematosus (SLE) patients in Thailand: a multi-site study. *J Med Assoc Thai*. 2020;103(11):1185-1193.
3. Trisnia PA, Kumara Wati KD, Witarini KA, Sutawan IBR, Santoso H. Efficacy of high-dose methylprednisolone and cyclophosphamide in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *PI*. 2020;60(3):117-124.
4. Knight A, Weiss P, Morales K, Gerdes M, Gutstein A, Vickery M, et al. Depression and anxiety and their association with healthcare utilization in pediatric lupus and mixed connective tissue disease patients: a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12(1):42-42.
5. Putera AM, Irwanto I, Maramis MM, Prasetyo RV, Soemyarso NA, Noer MS. Effect of mental health problems on the quality of life in children with lupus nephritis. *NDT*. 2020;16:1583-1593.
6. Louthrenoo O, Krairojananan J, Chartapisak W, Opastirakul S. Psychosocial functioning of children with systemic lupus erythematosus: psychosocial problems in childhood lupus. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(12):1091-1094.
7. Onie S, Kirana AC, Adisya, Mustika NP, Adesla V, Ibrahim R. Assessing the predictive validity and reliability of the DASS-21, PHQ-9 and GAD-7 in an Indonesian sample. *PsyArXiv*. 2020 May. Available from: <https://osf.io/eqcm9>.
8. Le MTH, Tran TD, Holton S, Nguyen HT, Wolfe R, Fisher J. Reliability, convergent validity and factor structure of the DASS-21 in a sample of Vietnamese adolescents. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180557.
9. Da Silva, HA da, dos Passos MHP, de Oliveira VMA, Palmeira AC, Pitangui ACR, de Araújo RC, et al. Short version of the Depression Anxiety Stress Scale-21: is it valid for Brazilian adolescents? *Einstein (São Paulo)*. 2016;14(4):486-493.
10. American Psychiatric Association. What is Depression? 2020. Available from: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>.
11. American Psychological Association. Stress won't go away? Maybe you are suffering from chronic stress. American Psychological Association; 2019. Available from: <https://www.apa.org/topics/stress/chronic>.

12. American Psychological Association. *Anxiety*. American Psychological Association; 2017. Available from: <https://www.apa.org/topics/anxiety/>.
13. Warchol-Biedermann K, Mojs E, Sikorska D, Kotyla P, Teusz G, Samborski W. Psychological implications to the therapy of systemic lupus erythematosus. *IJERPH*. 2022;19(23):16021.
14. Liu X, Jia X, Wang X, Wei YB, Liu JJ. Mental health conditions in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2024;63(12):3234-3242.
15. Meszaros ZS, Perl A, Faraone SV. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(07):993-1001.
16. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T cell signaling and subsets in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1088-1088.
17. Cheng K, Hsu W. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus (NPSLE) and SLE-related psychosis: epidemiology, pathogenesis, treatments. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2025;28(Suppl 1):i349-i350.
18. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020;16(1):19-30.
19. Glenn JM, Madero EN, Bott NT. Dietary protein and amino acid intake: links to the maintenance of cognitive health. *Nutrients*. 2019;11(6):1315-1315.
20. Baik HW. Mental health and micronutrients: a narrative review. *Ann Clin Nutr Metab*. 2024;16(3):112-119.
21. Dehghan A, Soltani H, Faezi ST, Baghdadi A, Soleymani Salehabadi H, et al. Depression, anxiety, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatologia*. 2023;61(5):368-374. doi: 10.5114/reum/168396.

Received 04.06.2025

Revised 19.07.2025

Accepted 31.07.2025

Information about authors

Carlson Kurniawan, MD, Department of Child Health, Medicine Faculty of Udayana University, Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia; e-mail: Carlson.renovatio@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-3490-5296>

I Gusti Ayu Trisna Windiani, MD, PhD, Pediatric Consultant, Department of Child Health, Medicine Faculty of Udayana University, Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia; e-mail: trisnawindianidr@yahoo.co.id; <https://orcid.org/0000-0002-1673-6210>

Ketut Dewi Kumara Wati, MD, PhD, Pediatric Consultant, Department of Child Health, Medicine Faculty of Udayana University, Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia; e-mail: dewi_kumara@unud.ac.id; <https://orcid.org/0000-0002-6572-3694>

I Made Kardana, MD, PhD, Pediatric Consultant, Department of Child Health, Medicine Faculty of Udayana University, Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia; e-mail: made_kardana@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-6835-2852>

Ida Bagus Gede Suparyatha, MD, PhD, Pediatric Consultant, Department of Child Health, Medicine Faculty of Udayana University, Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia; e-mail: ibggsuparyatha@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-1056-2731>

Made Arimbawa, MD, PhD, Pediatric Consultant, Department of Child Health, Medicine Faculty of Udayana University, Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia; e-mail: made_arimbawa@unud.ac.id; <https://orcid.org/0009-0009-1902-8621>

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. I Gusti Ayu Trisna Windiani, Ketut Dewi Kumara Wati — design of the study; Carlson Kurniawan — data collection and analysis, writing the manuscript; I Made Kardana, Ida Bagus Gede Suparyatha, Made Arimbawa — technical support and conceptual advice.

Carlson Kurniawan, I Gusti Ayu Trisna Windiani, Ketut Dewi Kumara Wati, I Made Kardana, Ida Bagus Gede Suparyatha, Made Arimbawa
Medicine Faculty of Udayana University, Ngoerah Hospital, Bali, Indonesia

Зв'язок між тривалістю захворювання та психічними розладами в дітей із системним червоним вовчаком

Резюме. Актуальність. Системний червоний вовчак (СЧВ) — це хронічне автоімунне захворювання, що вражає кілька органів, часто потребує тривалого лікування і характеризується періодами ремісії та загострень. Його хронічна природа може впливати на психічне здоров'я дітей. **Мета:** з'ясувати, чи пов'язана тривалість захворювання з психічними розладами в дітей із СЧВ. **Матеріали та методи.** У цьому поперечному дослідженні взяли участь 62 дитини віком 13–18 (медіана 15) років із СЧВ, які проходили лікування в лікарні Ngoerah (Балі, Індонезія) у період з січня 2022 року по березень 2025 року. Психічне здоров'я оцінювали, використовуючи шкалу депресії, тривоги та стресу (DASS-21). Дані аналізували за допомогою хі-квадрата для двовимірного та логістичної регресії для багатовимірного аналізу, щоб дослідити зв'язок між тривалістю захворювання і психічними розладами. Також вивчали інші фактори.

Результати. Розлади психічного здоров'я виявлено у 32,3 % учасників. З них 8,1 % мали депресію, 4,8 % відчували тривогу, 1,6 % — стрес, а 17,7 % — супутні симптоми стресу, та/або тривоги, та/або депресії. Зв'язок між тривалістю захворювання та психічними розладами не був статистично значущим ($p = 0,247$). У дітей з активною формою хвороби ризик психічних розладів був суттєво вищим ($p = 0,007$; відношення шансів 47,3, 95% довірчий інтервал 2,814–795,105). **Висновки.** Тривалість захворювання не пов'язана з психічними розладами в дітей із СЧВ. Натомість активна форма хвороби мала сильну асоціацію з психічними розладами. Ці результати підкреслюють необхідність скринінгу психічного здоров'я в дітей із СЧВ.

Ключові слова: системний червоний вовчак; педіатричні пацієнти; психічне здоров'я; тривалість захворювання; шкала депресії, тривоги та стресу (DASS-21)

УДК 616.74-009.17-018.4-008.817:577.118](477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.5.2025.1873>Степанюк Я.С.¹, Балацька Н.І.^{1,2}, Григор'єва Н.В.³, Антошкіна А.М.², Мусяєнко А.С.³, Шклярська Т.О.¹, Козелкова М.Б.¹¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна³ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Мінеральна щільність кісткової тканини у неамбулантних пацієнтів підліткового віку з прогресуючою м'язовою дистрофією Дюшенна, які проживають в Україні

Резюме. Актуальність. Робота присвячена вивченню мінеральної щільності кісткової тканини у неамбулантних підлітків з прогресуючою м'язовою дистрофією Дюшенна (ПМД Дюшенна). За даної патології відбувається деструкція м'язів, яка з часом призводить до повної втрати здатності рухатися і смерті. Патогенетичні механізми даного захворювання, тривале застосування глюкокортикоїдів та прогресуюча адинамія призводять до залучення у патологічний процес кісткової тканини, зокрема формування остеопенії та вторинного остеопору. Останній може стати причиною патологічних переломів кісток різної локалізації, отже, потребує профілактики, ранньої діагностики і лікування. **Мета:** дослідити стан мінеральної щільності кісткової тканини та частоту остеопору в неамбулантних пацієнтів з ПМД Дюшенна. **Матеріали та методи.** Обстежено 13 пацієнтів 11–18 років з ПМД Дюшенна з різних регіонів України. Із анамнезу захворювання з'ясовували, чи отримувала дитина глюкокортикоїди та в якій добовій дозі, чи застосовувалась саплементация препаратами вітаміну D і кальцію, чи були переломи кісток та їх локалізацію. Проводили антропометрію й оцінку росту та індексу маси тіла, консультування ендокринолога. Оцінку параметрів кісткової тканини проводилася за допомогою двофотонної рентгенівської денситометрії на апараті Hologic Discovery Wi. Сканування проводили на рівні поперекового відділу хребта, усього скелета, проксимального відділу правої стегнової кістки та шийки правої стегнової кістки. Визначали біохімічні показники крові: іонізований кальцій, 25(OH) вітамін D і паратгормон. **Результати.** У 11 (84,6 %) пацієнтів показники мінеральної щільності кісткової тканини були нижчими за нормативні, в тому числі остеопороз зареєстровано у 5 (38,5 %) з них. Отримували лікування глюкокортикоїдами 69,2 % пацієнтів з середньою дозою $24,50 \pm 5,38$ мг/добу. Більшість хворих (61,5 %) мала нижчий від оптимальних значень рівень 25(OH) вітаміну D. **Висновки.** Висока частота порушень стану мінеральної щільності кісткової тканини зумовлює необхідність регулярного проведення денситометрії та визначення рівня 25(OH) вітаміну D у пацієнтів з ПМД Дюшенна, особливо якщо вони отримують глюкокортикоїди.

Ключові слова: прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна; мінеральна щільність кісткової тканини; остеопороз; неамбулантні пацієнти; вітамін D; підлітки

Вступ

Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна (ПМД Дюшенна) — це рідкісне генетичне захворювання, яке характеризується прогресуючою деструкцією м'язових волокон та є найчастішою і найтяжчою серед

форм спадкових м'язових дистрофій. Захворювання зустрічається з частотою 1 : 5000 новонароджених [1]. Хвороба спричинена мутацією гена дистрофіну DMD, розташованого на короткому плечі X-хромосоми, має X-зчеплений рецесивний тип успадкування, тому

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

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

Для кореспонденції: Степанюк Ярина Степанівна, лікар-педіатр, лікар-ревматолог дитячий, педіатричне відділення, Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, вул. В'ячеслава Чорновола, 28/1, м. Київ, 01135, Україна; e-mail: yaryna.stepanyuk@gmail.com; tel.: +380 (97) 849-46-98

For correspondence: Yaryna Stepaniuk, Pediatrician, Pediatric Rheumatologist, Pediatric Department, National Specialized Children's Hospital "Oxmatdyt" of MHU, Vyacheslava Chornovola st., 28/1, Kyiv, 01135, Ukraine; e-mail: yaryna.stepanyuk@gmail.com; phone: +380 (97) 849-46-98

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

хворіють переважно хлопчики, проте близько третини випадків захворювання зумовлені мутацією *de novo*. Зазначений ген великий за розмірами, зафіксовано значну кількість мутацій, які призводять до обмеженої активності/вироблення білка дистрофіну. Вказаний білок має важливе значення у формуванні каркаса для актину в актоміозиновому комплексі скелетних м'язів, що спричиняє втрату цілісності мембрани міофібрил, їх деструкцію. Жирова та сполучна тканини поступово заміщують м'язові волокна. Клінічними ознаками захворювання є слабкість скелетних м'язів, псевдогіпертрофії певних м'язів, труднощі при стоянні, бігу, стрибках, підйомі сходами аж до повної втрати здатності самостійно рухатись [2]. Симптоми ПМД Дюшенна найчастіше з'являються у віці до 4–5 років, середня тривалість життя становить близько 20 років. Важливим предиктором інвалідизації у даної когорти пацієнтів, окрім ураження м'язів, є залучення кісткової тканини. Відомо, що скелетні м'язи та кістки утворюють функціональну м'язово-кісткову одиницю, яка чітко демонструє вплив стану м'язів на кісткову тканину. ПМД Дюшенна є одним із прикладів синхронності ураження, коли прогресуюча вторинна саркопенія призводить до остеопенії і остеопорозу [3]. Ризик та частота переломів у пацієнтів з ПМД Дюшенна у 5 разів вищі порівняно зі здоровими підлітками. У значної частини хворих (20–60 %) трапляються низькоенергетичні переломи кінцівок (як правило, дистального відділу стегнової, великогомілкової або малогомілкової кісток), до 30 % мають переломи тіл хребців [4]. Також у таких дітей зафіксовано смертельні випадки через жирову емболію після переломів довгих кісток [5].

Мета: дослідити стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та частоту остеопорозу в неамбулантних пацієнтів з ПМД Дюшенна.

Матеріали та методи

Проведено одномоментне когортне ретроспективне клінічне дослідження, під час якого проаналізовано результати комплексного обстеження 13 пацієнтів з ПМД Дюшенна з різних регіонів України. Усі вони брали участь у II майстер-класі «Неінвазивна вентиляція легень в домашніх умовах у пацієнтів з нервово-м'язовими захворюваннями», що реалізовувався в межах проєкту «1500 років виживання». Захід відбувся за підтримки громадської організації «Дюшенна України» на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит». Діагноз захворювання був підтверджений ДНК-діагностикою у віці пацієнтів від 5 до 16 років. Середній вік обстежуваних становив $14,77 \pm 2,71$ року. Усі пацієнти були неамбулантними, середній вік початку їх переміщення за допомогою крісла колісного становив $10,30 \pm 1,47$ року.

Дані анамнезу включали запитання про лікування глюкокортикоїдами (ГК) з уточненням дози препарату, застосування саплементів препаратами вітаміну D і кальцію. Проводили антропометрію з оцінкою довжини тіла та індексу маси тіла (ІМТ) до віку пацієнта методом стандартних відхилень [6]. Пацієнти були

консультовані ендокринологом, оцінювалась стадія статевого розвитку за Таннером.

Досліджували біохімічні показники крові: рівні 25(ОН) вітаміну D, іонізованого кальцію та паратгормону (ПТГ) в сироватці крові. Оцінку статусу вітаміну D проводили відповідно до затверджених нормативів в Україні: достатній рівень вітаміну D діагностували при рівні 25(ОН) вітаміну D в межах 30–50 нг/мл; недостатність — при 20–30 нг/мл; дефіцит — нижче за 20 нг/мл [7].

МЩКТ (г/см²) на рівні поперекового відділу хребта (L1–L4), усього скелета (УС), шийки стегнової кістки (ШСК) та проксимального відділу правої стегнової кістки (ПВСК) вимірювали за допомогою двофотонної рентгенівської денситометрії (Hologic Discovery Wi). Усі вимірювання виконувалися досвідченим оператором на одному і тому ж апараті за стандартним протоколом обстеження, щоб зменшити ймовірність помилок. Щоденно перед обстеженням учасників виконувалася стандартна програма контролю якості. Точність приладу була в межах 1 %. Пацієнтам, які мали затримку росту, показники денситометрії було скореговано на ступінь його затримки (Height-for-age Z-scores, HAZ) [8]. Для верифікації вертебральних переломів усім пацієнтам виконували рентгенографію грудопоперекового відділу хребта в боковій проекції.

Діагноз остеопорозу встановлювали відповідно до рекомендації Міжнародного товариства клінічної денситометрії (International Society for Clinical Densitometry), а саме:

— при поєднанні Z-критерію МЩКТ мінус 2 стандартних відхилень (СВ) або нижче з наявністю клінічно значущих переломів в анамнезі, що включає два або більше переломів довгих кісток до 10 років, або три й більше таких переломів у будь-якому віці до 19 років;

— або у разі наявності одного або більше компресійних переломів тіл хребців, що виникли без високоенергетичної травми або місцевого захворювання, незалежно від Z-критерію МЩКТ [9].

При зниженому Z-критерії МЩКТ, але за відсутності переломів в анамнезі і при обстеженні використовували термін «низька мінеральна щільність кісткової тканини» [9, 10].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду від батьків пацієнтів.

Статистичний аналіз виконувався із залученням параметричних критеріїв у програмі SPSS Statistics 23. Отримані результати представлено у вигляді середнього значення й стандартного відхилення ($M \pm SD$).

Результати

За результатами антропометричних досліджень, 5 (38,5 %) хворих мали нормальний зріст (до -1 СВ), 4 (30,8 %) — у межах від -1 до -2 СВ, затримка росту спостерігалась у 4 (30,8 %) пацієнтів (усі вони були віком понад 13 років), причому у 3 з них значення росту були від -3 до $-5,1$ СВ. Не було жодного хлопчика, показник зросту якого перевищував би значення

медіани, не говорячи вже про високий зріст. Оцінка відношення ІМТ до віку і статі пацієнтів показала, що лише у 4 (30,8 %) хворих показники були в межах норми, надлишкова вага реєструвалась у 7 (53,9 %), у тому числі у 6 (46,2 %) — ожиріння, у 2 (15,5 %) пацієнтів встановлено дефіцит маси тіла. За результатами огляду ендокринолога у 7 (53,8 %) пацієнтів діагностовано затримку статевого дозрівання. Отримували лікування ГК 9 (69,2 %) пацієнтів, середня доза за преднізолоном становила $24,5 \pm 5,38$ мг/добу (табл. 1).

Більшість хворих (61,5 %) мала нижчі від нормальних значень рівні 25(ОН) вітаміну D, зокрема у 2 (15,5 %) виявлено дефіцит вітаміну D (рис. 1). 8 пацієнтів (61,5 %) отримували саплементачію комплексними препаратами кальцію і вітаміну D, 2 (15,5 %) пацієнти періодично приймали тільки препарати вітаміну D. Рівні іонізованого кальцію та ПТГ були в межах референтних значень у всіх пацієнтів.

Показники МЩКТ були нижчими від нормативних у 11 (84,6 %) хворих, в тому числі переломи мали 5 (38,5 %) пацієнтів: з них у 4 було діагностовано вертебральні переломи, а 1 пацієнт мав низькоенергетичні переломи обох стегнових кісток в анамнезі. Чотири з п'яти хворих, які мали переломи, отримували терапію ГК у дозі 20–30 мг/добу.

З огляду на наявність низькоенергетичних переломів в анамнезі та низьку МЩКТ, 5 (38,5 %) пацієнтам було встановлено діагноз «вторинний системний остеопороз», іншим 6 (46,1 %) пацієнтам діагностовано низьку мінеральну щільність кісткової тканини. У двох пацієнтів (за номером 4 та 11) МЩКТ була в межах норми, проте їм проводилося сканування лише однієї зони, що пов'язано із технічними складнощами виконання обстежень на інших ділянках, тож не можна стверджувати, що МЩКТ у них не знижена (табл. 2).

Важливо зазначити, що діагноз системного остеопорозу вказаним пацієнтам встановлено вперше, жоден із них раніше не отримував остеотропної терапії.

Обговорення

Проведене дослідження є першим в Україні, яке мало на меті дослідити стан МЩКТ у неамбулантих пацієнтів з ПМД Дюшенна. За його результатами

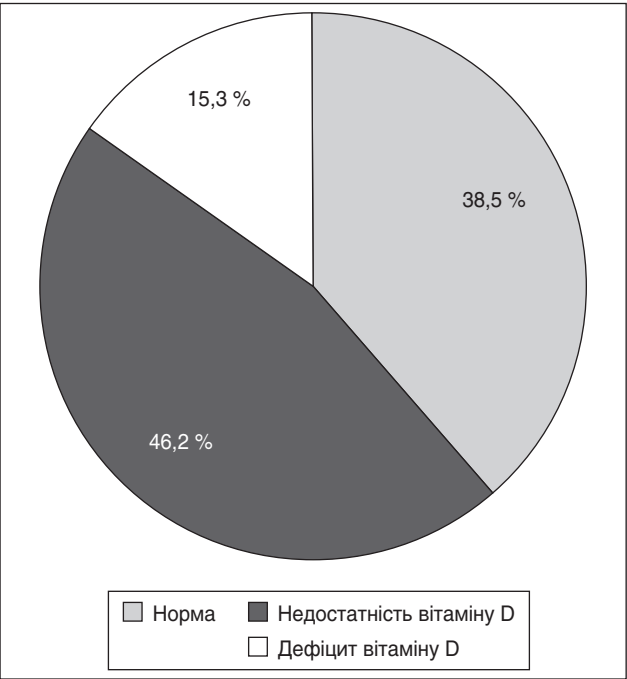


Рисунок 1. Частота дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів з прогресуючою м'язовою дистрофією Дюшенна

Таблиця 1. Результати аналізу антропометричних показників, оцінки статевого розвитку і даних анамнезу у неамбулантих пацієнтів з ПМД Дюшенна

№ пацієнта	Вік, роки	Оцінка зросту, СВ	ІМТ, кг/м²	ЗСР	Доза ГК, мг/добу	Саплементачія		Переломи	
						Вітамін D	Кальцій	Кількість	Хребців
1	17,1	−1,4	29,4	+	−	+	+	0	−
2	11,4	−0,8	21,4	−	36	+	−	0	−
3	12,3	−0,4	33,3	−	25	+	+	≥ 3	+
4	13,0	−1,4	28,5	−	20	+	+	≥ 3	+
5	15,3	−0,9	17,4	+	−	−	−	0	−
6	17,5	−1,8	22,6	+	25	+	+	0	−
7	18,0	−1,6	20,2	+	−	+	+	0	−
8	18,11	−4,9	22,5	+	22,5	+	−	≥ 3	+
9	18,7	−5,1	33,3	+	22,5	+	+	0	−
10	13,8	−0,1	16,4	−	20	+	+	0	−
11	13,7	−2,2	39,3	−	20	+	+	0	−
12	11,10	−1,0	26,5	−	−	−	−	1	+
13	16,10	−3,0	25,3	+	30	+	+	2	−

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; ЗСР — затримка статевого розвитку; ГК — глюкокортикоїди, СВ — стандартне відхилення; + — позитивна відповідь на критерій оцінювання.

у 84,6 % обстежених зареєстровані низькі показники МЩКТ за даними денситометрії. Подібні дані отримано в дослідженні М. Varzegar та співавторів, у якому кількість пацієнтів з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини становила 85 % у амбулантних та 88 % у неамбулантних пацієнтів [11].

Обговорюються декілька патофізіологічних механізмів, які можуть сприяти погіршенню МЩКТ у пацієнтів з ПМД Дюшенна [12, 13]. Встановлено, що м'язова тканина виділяє значну кількість біологічно активних речовин, які названо міокінами. Вони включають міостатин, інтерлейкіни, міонектин (CTRP15), ірисин, фактор росту фібробластів 21 (FGF-21), інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1) та інші. Міокіни опосередковують метаболічні та фізіологічні реакції не тільки у м'язах, але і в інших органах, зокрема в кістковій тканині, проте вони діють на неї по-різному. Так, міостатин, який при патологічних процесах у м'язах призводить до їх атрофії, сприяє диференціації остеокластів та індукує втрату кісткової маси [14]. Інтерлейкіни (IL-6, LIF, IL-4, IL-7, IL-8, та IL-15), які у великій кількості виявляються при ПМД Дюшенна, відіграють важливу роль у кістковому гомеостазі, посилюючи домінування резорбції кісткової тканини над її формуванням, і сприяють розвитку остеопорозу у таких пацієнтів [3, 13]. Має значення і зменшення кількості молекул, які мають протекторну функцію для кісткової тканини, зокрема екскреція іризину. У здорових дітей м'язове скорочення сприяє вивільненню іризину, який стимулює активацію остеобластів і пригнічує активність остеокластів, збільшуючи товщину кортикальної кістки і знижуючи ризик переломів. У пацієнтів з м'язовими дистрофіями цей шлях порушений у зв'язку з прогресуючою адинамією і метаболічними розладами [14]. Отже, МЩКТ при ПМД Дюшенна може знижуватися навіть без застосування ГК.

У ретроспективному дослідженні J. Liaw та співавторів, які досліджували дані 155 пацієнтів з ПМД Дюшенна в Австралії, частота переломів становила 46 % [15]. У нашій вибірці, яка на порядок менша від наведеної, частка пацієнтів з системним остеопорозом і переломами також була значною і становила 38,5 %.

За даними К. Phung та співавторів, у 24 % пацієнтів з ПМД Дюшенна, до терапії яких входили ГК, було діагностовано вертебральні переломи [4]. Також доведено, що наявність одного такого перелому суттєво підвищує ризик нових переломів, що підтверджує необхідність регулярного обстеження скелета та відповідних профілактичних заходів щодо остеопорозу. У пацієнтів, які взагалі не отримували ГК, про переломи тіл хребців не повідомлялося. Що стосується результатів нашого дослідження, то 4 з 5 пацієнтів з переломами кісток (з кількістю переломів 2 і більше) також отримували лікування ГК. Проте в одного пацієнта, якому не призначали ГК, також було виявлено один вертебральний перелом, на противагу вищезазначеному дослідженню. Це підтверджує значення механізмів первинного захворювання і адинамії у формуванні остеопорозу. Окрім того, важливою частиною моніторингу за такими пацієнтами має бути активне виявлення вертебральних переломів, оскільки вони часто не супроводжуються больовим синдромом і залишаються недиагностованими.

Отже, надзвичайно важливим фактором у розвитку остеопорозу і переломів є застосування ГК. Механізми дії ГК на кісткову тканину є багатокомпонентними. Як відомо, фізіологічні та терапевтичні концентрації ГК неоднаково впливають на метаболізм кісткової тканини. Фізіологічна дія ГК має анаболічну спрямованість, а терапевтичні дози ГК, особливо при тривалому їх застосуванні, призводять до зниження МЩКТ і фор-

Таблиця 2. Стан МЩКТ у неамбулантних пацієнтів з ПМД Дюшенна

№ пацієнта	Вік, роки	Z-критерій, СВ					
		Без корекції на HAZ		З корекцією на HAZ		ПВСК	ШСК
		L1–L4	УС	L1–L4	УС		
1	17,1	–1,9	–3,5	–1,2	–2,8	–	–
2	11,4	0,6	–2,7	0,5	–2,4	–	–
3	12,3	–0,9	–	–0,5	–	–3,4	–3,0
4	13,0	–	–2,5	–	–1,8	–	–
5	15,3	–1,8	–4,6	–1,3	–4,2	–	–
6	17,5	–2,9	–	–1,9	–	–4,1	–3,6
7	18,0	–4,8	–5,9	–3,8	–5,1	–	–
8	18,11	–5,6	–	–2,7	–	–5,4	–3,9
9	18,7	–3,5	–	0,9	–	–4,3	–2,1
10	13,8	–1,1	–4,6	–1,0	–4,5	–	–
11	13,7	–2,1	–	–0,5	–	–	–
12	11,10	–3,9	–3,7	–3,3	–3,0	–	–
13	16,10	–5,8	–6,7	–4,5	–5,6	–	–

Примітки: L1–L4 — поперековий відділ хребта; УС — увесь скелет; ПВСК — проксимальний відділ стегнової кістки; ШСК — шийка стегнової кістки; СВ — стандартне відхилення; HAZ — ступінь затримки росту.

мування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу, який становить п'яту частину усіх форм остеопорозу. Переломи кісток при ньому розвиваються при більш високій МЩКТ, ніж при первинному остеопорозі [16]. Вважають, що найінтенсивніша втрата кісткової тканини відбувається впродовж перших 6 місяців терапії ГК [17]. Отже, тривале застосування у високих дозах ГК, патогенетичні механізми основного захворювання і прогресуюча адинамія сприяють залученню до патологічного процесу кісткової тканини — зниження її щільності та формування вторинного остеопорозу з переломами кісток.

Ожиріння, затримка росту і статевого дозрівання є частими додатковими проблемами для підлітків з ПМД Дюшенна. Оцінка відношення ІМТ до віку і статі пацієнтів показала: у 9 (69,2 %) хворих значення індексу не відповідали нормативним, зокрема, у 6 (46,2 %) реєструвалось ожиріння, у 1 (7,7 %) — надлишкова вага, у 2 (15,4 %) виявлено дефіцит маси тіла. Найбільш значущою причиною підвищених показників ІМТ є тривала терапія ГК, за якої відбувається порушення вуглеводного (підвищення рівня глюкози крові, гіперінсулінемія) і жирового обміну. Що стосується останнього, то ГК чинять ліпогенетичну дію, найбільш виражену у ділянці грудної клітки, шиї та голови; проте відмічається і ліполітична дія, виражена у кінцівках, все це призводить до збільшення маси тіла і перерозподілу відкладання підшкірної жирової клітковини. Дія ГК на клітини гіпоталамуса, зокрема активація нейропептидів Y, призводить до збільшення апетиту, а вплив ГК на рецептори преадипоцитів підвищує диференціювання останніх в адипоцити, що визначає збільшення кількості жирової тканини [18].

У нашому дослідженні четверо пацієнтів із 6, які мали ожиріння, отримували лікування ГК. У 2 підлітків ожиріння розвинулося за відсутності терапії ГК. Наші пацієнти є неамбулантними, отже, певну кількість років їх фізична активність прогресивно знижувалась. Тож додатковими чинниками формування ожиріння у пацієнтів з ПМД Дюшенна слід вважати прогресуючу адинамію і, можливо, генетичну схильність, хоча ми не досліджували обтяженості сімейного анамнезу щодо ожиріння. Проте на даний час немає сумнівів у значному впливі вказаних факторів на формування ожиріння.

У 2 хворих визначено дефіцит маси тіла. Один з них не отримував ГК, інший отримував у дозі 20 мг/добу (із розрахунку 0,75 мг/кг/добу останні чотири роки). Дефіцит маси тіла зумовлений прогресуванням основного захворювання — зниженням м'язової маси, низькою фізичною активністю, дисфагією, шлунково-кишковими порушеннями (запор, сповільнена моторика шлунка), тривалим часом прийому їжі, складнощами в самообслуговуванні, підвищеною потребою в енергії при розвитку дихальної недостатності [19].

Затримку росту діагностовано у третини (30,8 %) обстежених нами пацієнтів, причому у 3 з них зріст був у межах дуже низьких значень (від -3 до $-5,1$ СВ). Причин цього також декілька: тривала терапія ГК, затримка статевого розвитку, вертебральні переломи,

сколіотична деформація хребта, яка є частим ускладненням у цих пацієнтів.

Затримка статевого розвитку встановлена у всіх пацієнтів віком понад 14 років. Фізіологічно статеве дозрівання є важливим періодом для збільшення кісткової маси, оскільки підвищений рівень статевих гормонів, особливо андрогенів, стимулює активність остеобластів і сприяє збільшенню МЩКТ. Що стосується причин затримки статевого розвитку в обстежених підлітків, то більшість з них отримувала ГК. Як відомо, тривале лікування ГК може викликати супресію кори надниркових залоз, зумовлену пригніченням секреції кортикотропіну, атрофією кори наднирників. Ризик адренокортикальної супресії високий, якщо преднізолон вводиться у дозах, що перевищують 20 мг/добу, протягом трьох тижнів та довше [20]. Зазвичай, коли говорять про вказану побічну дію ГК, то мають на увазі зниження секреції кортизолу, проте кортикотропін бере участь у регуляції гормоногенезу і в інших зонах кори, зокрема сітчастій, де секретиються відповідні андрогени. Саме вони (як у хлопчиків, так і у дівчаток) сприяють статевому дозріванню, забезпечуючи прояви адренархе (появу лобкового і пахового оволосіння, сальності шкіри та волосся, зміну запаху поту, акне). Якщо для чоловіків, які досягли статевої зрілості, ці гормони не мають суттєвого значення, то при пубертації вони є важливими. Є дані, за якими терапія ГК пригнічує секрецію гонадотропного гормону (ГТГ), базальну та ГТГ-індуковану секрецію лютеїнізуючого гормону, знижує ступінь відповіді гонадних клітин на впливи лютеїнізуючого гормону, викликаючи таким чином зниження рівня тестостерону у чоловіків [20]. Отже, знижені рівні андрогенів можуть бути додатковим негативним фактором, який погіршує стан МЩКТ.

З огляду на зазначені ускладнення при ПМД Дюшенна зараз активно вивчається терапія препаратами гормону росту і тестостерону для нормалізації гормонального фону, стимуляції лінійного росту і статевого дозрівання, а також поліпшення стану кісткової тканини [21, 22].

Щодо терапії остеопорозу перспективним напрямом лікування є використання бісфосфонатів [23]. У дослідженні С. Тіан та співавторів трирічне застосування алендронової кислоти у пацієнтів із ПМД Дюшенна показало ефективність у запобіганні зниженню МЩКТ на тлі прийому ГК. Терапія дозволила знизити ризик вертебральних переломів на 79,6 % [24]. Важливим у дослідженні ефективності інфузійних і таблетованих форм бісфосфонатів є дослідження W.B. Zheng та співавторів [25]. Учені не побачили вірогідної різниці у дворічному застосуванні інфузій з алендроновією кислотою порівняно із групою пацієнтів із таблетованою алендроновією кислотою, проте відмітили вірогідно кращі показники МЩКТ у групі пацієнтів, які отримували бісфосфонати, порівняно з тими, які їх не отримували.

Проблема остеопорозу у пацієнтів із нервово-м'язовими дистрофіями залишається актуальною, такі пацієнти потребують своєчасної діагностики, профі-

лактики та лікування. Отримані дані свідчать про те, що ситуація в Україні подібна до світових тенденцій, що підкреслює необхідність впровадження системного моніторингу стану кісткової тканини у цих хворих.

Висновки

Переважає більшість (84,6 %) неамбулантних пацієнтів з ПМД Дюшенна у підлітковому віці має зниження МЩКТ, а 38,5 % — сформований системний остеопороз. Це спричинено тривалим застосуванням ГК, патогенетичними механізмами основного захворювання, зниженням фізичної активності.

Моніторинг пацієнтів з ПМД Дюшенна повинен включати проведення денситометрії для ранньої діагностики залучення до патологічного процесу кісткової тканини. Початкове обстеження має проводитись на етапі діагностування даної патології, на початку терапії ГК, далі кожні 1–2 роки під час лікування ГК. У разі затримки росту пацієнта оцінка результатів денситометрії повинна корегуватись з урахуванням ступеня затримки росту.

Оскільки більшість (61,5 %) пацієнтів з ПМД Дюшенна має низькі показники 25(ОН) вітаміну D у сироватці крові, проведення ефективної саплементації є важливим фактором ведення таких пацієнтів.

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

Список літератури

1. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Feb 18;7(1):13. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3.
2. Bez Batti Angulski A, Hosny N, Cohen H, Martin AA, Hahn D, Bauer J, Metzger JM. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Front Physiol*. 2023 Jun 26;14:1183101. doi: 10.3389/fphys.2023.1183101.
3. Boulanger Piette A, Hamoudi D, Marcadet L, Morin F, Argaw A, Ward L, Frenette J. Targeting the Muscle-Bone Unit: Filling Two Needs with One Deed in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Oct;16(5):541-553. doi: 10.1007/s11914-018-0468-2.
4. Phung K, McAdam L, Ma J, McMillan HJ, Jackowski S, Scharke M, et al. Risk Factors Associated with Incident Vertebral Fractures in Steroid-treated Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan 18;109(2):536-548. doi: 10.1210/clinem/dgad435.
5. Medeiros MO, Behrend C, King W, Sanders J, Kissel J, Cialfoni E. Fat embolism syndrome in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2013 Apr 2;80(14):1350-2. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828ab313.
6. Критерії оцінювання фізичного розвитку дітей віком до 18 років. https://moz.gov.ua/storage/uploads/f7933a29-d9e1-433f-bc9c-114592f8e36c/dn_1590_13092024.pdf.
7. Стандарти медичної допомоги. Профілактика та лікування аліментарного рахіму. https://moz.gov.ua/uploads/9/48453-dn_730_17042023_dod.pdf.
8. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, Mahboubi S, Shepherd JA, Hangartner TN, Frederick MM,

Winer KK, Kalkwarf HJ. Height adjustment in assessing dual energy X-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1265-73. doi: 10.1210/jc.2009-2057.

9. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, Maki-tie O, Munns CF, Shaw N; International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014 Apr-Jun;17(2):275-80. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004.

10. Ciancia S, van Rijn RR, Högl W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr*. 2022 Jul;181(7):2549-2561. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2.

11. Barzegar M, Niknam E, Habibi P, Shiva S, Tahmasebi S. Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Iran J Child Neurol*. 2018 Winter;12(1):77-83.

12. Buckner JL, Bowden SA, Mahan JD. Optimizing Bone Health in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:928385. doi: 10.1155/2015/928385.

13. Тимочко-Волошин Р., Гащишин В., Параняк Н., Борецький В., Решетило С., Борецький Ю. Міокіни — один із ключових елементів взаємодії між скелетними м'язами та іншими системами організму людини, необхідних для адаптації до фізичних навантажень. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2023;88:3-16. DOI.ORG/10.30970/VLUBS.2023.88.01.

14. Iolascon G, Paoletta M, Liguori S, Curci C, Moretti A. Neuro-muscular Diseases and Bone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 22;10:794. doi: 10.3389/fendo.2019.00794.

15. Liaw J, Billich N, Carroll K, Adams J, Ryan MM, Yiu EM, Zacharin M, Simm P, Davidson ZE. Fracture risk and impact in boys with Duchenne muscular dystrophy: A retrospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2023 Jun;67(6):489-496. doi: 10.1002/mus.27762.

16. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):519-548. doi: 10.1210/er.2018-00097.

17. Ward LM. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 16;11:576. doi: 10.3389/fendo.2020.00576.

18. Juszczak GR, Stankiewicz AM. Glucocorticoids, genes and brain function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Mar 2;82:136-168. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.11.020.

19. Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. Nutritional Challenges in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutrients*. 2017 Jun 10;9(6):594. doi: 10.3390/nu9060594.

20. Improda N, Chioma L, Capalbo D, Bizzarri C, Salerno M. Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. *J Endocrinol Invest*. 2025 Jan;48(1):37-52. doi: 10.1007/s40618-024-02461-9.

21. Hurley-Novatny A, Chang D, Murakami K, Wang L, Li H. Poor bone health in Duchenne muscular dystrophy: a multifactorial problem beyond corticosteroids and loss of ambulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Nov 28;15:1398050. doi: 10.3389/fendo.2024.1398050.

22. Ward LM, Weber DR. Growth, pubertal development, and skeletal health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Feb;26(1):39-48. doi: 10.1097/MED.0000000000000456.

23. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafari-kas A, Jefferies C, Hofman PL, Jensen DE, Woodhead H, Brown J, Wheeler BJ, Brookes D, Lafferty A, Munns CF; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in chil-

dren and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018 Mar;54(3):223–233. doi: 10.1111/jpc.13768.

24. Tian C, Wong BL, Hornung L, Khoury JC, Rybalsky I, Shel-lenbarger KC, Rutter MM. Oral bisphosphonate treatment in patients with Duchenne muscular dystrophy on long term glucocorticoid therapy. *Neuromuscul Disord*. 2020 Jul;30(7):599–610. doi: 10.1016/j.nmd.2020.06.005.

25. Zheng WB, Dai Y, Hu J, Zhao DC, Wang O, Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Li M. Effects of Bisphosphonates on Osteoporosis Induced by Duchenne Muscular Dystrophy: A Prospective Study. *Endocr Pract*. 2020 Dec;26(12):1477–1485. doi: 10.4158/EP-2020-0073.

Отримано/Received 01.06.2025

Рецензовано/Revised 08.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2025

Information about authors

Yaryna Stepaniuk, Pediatrician, Pediatric Rheumatologist, Pediatric Department, National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: yaryna.stepanyuk@gmail.com; phone: +380 (97) 849-46-98; <https://orcid.org/0009-0003-3898-4703>

Natalia Balatska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: n.balatska@nmu.ua; Pediatrician, Center of Orphan Diseases and Gene Therapy, National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of MHU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5084-1268>

Natalia Grygorieva, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: crystal_ng@ukr.net; phone: +380 (67) 445-76-08; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice-president of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

Alla Antoshkina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alla.antoshkina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2621-8759>

Anna Musiienko, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: okfpodac@ukr.net; Secretary of the Ukrainian Osteoporosis Association; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>

Tetiana Shkliarska, Pediatrician, Pediatric Neurologist, Center of Orphan Diseases and Gene Therapy, National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: sfrea8@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0007-9603-1328>

Maryna Kozelkova, Pediatric Cardiorheumatologist, Methodist Doctor, Head of the Information and Analytical Department of Medical Statistics, National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: mbnarti.61@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0002-5724-9184>

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.

Ya.S. Stepaniuk¹, N.I. Balatska^{1,2}, N.V. Grygorieva³, A.M. Antoshkina², A.S. Musiienko³, T.O. Shkliarska¹, M.B. Kozelkova¹

¹National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of MHU, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Bone mineral density in non-ambulatory adolescents with Duchenne muscular dystrophy living in Ukraine

Abstract. Background. The study focuses on bone mineral density (BMD) evaluation in non-ambulatory adolescents with Duchenne muscular dystrophy (DMD). DMD is a progressive muscle destruction, which leads to complete mobility loss and death. The pathogenic mechanisms of the disease, long-term use of glucocorticoids and progressive immobility cause the subsequent involvement of bone tissue, leading to osteopenia and secondary osteoporosis and, as a result, pathological fractures of various locations and, therefore, require prevention, early diagnosis, and treatment. The purpose was to assess bone mineral density and the frequency of osteoporosis in non-ambulatory patients with DMD. **Materials and methods.** Thirteen male patients aged 11–18 years with DMD from different regions of Ukraine were examined. Medical histories were reviewed for glucocorticoid treatment (including daily dose), vitamin D and calcium supplementation, the history of bone fractures and their location. Anthropometric data were collected, including

height and body mass index assessment. All patients had a consultation with an endocrinologist. Bone tissue parameters were evaluated at the level of the lumbar spine, entire skeleton, right proximal femur, right femoral neck by dual-energy X-ray absorptiometry using Hologic Discovery Wi scanner. Serum levels of ionized calcium, 25(OH)D, and parathyroid hormone were also measured. **Results.** Eleven (84.6 %) patients had low BMD; osteoporosis was diagnosed in 38.5 % of them. 69.2 % were undergoing glucocorticoid therapy, with an average daily dose of 24.50 ± 5.38 mg. Additionally, most patients (61.5 %) had low levels of 25(OH)D. **Conclusions.** The high frequency of low bone mineral density among patients with Duchenne muscular dystrophy highlights the necessity for regular dual-energy X-ray absorptiometry and monitoring serum 25(OH)D levels, particularly for those on glucocorticoid therapy.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; bone mineral density; osteoporosis; non-ambulatory patients; vitamin D; adolescents

Особливості фізичного розвитку дітей раннього віку матерів із післяпологовою депресією в Україні

Резюме. Актуальність. Післяпологова депресія (ППД) є психосоціальним фактором, що негативно впливає на розвиток немовлят. **Мета:** оцінити особливості фізичного розвитку дітей віком до 6 місяців залежно від наявності ППД у матері або ризику її розвитку. **Матеріали та методи.** Проведено крос-секційне дослідження за участю 886 дітей віком 0–6 місяців. Психоемоційний стан матерів визначався за Единбурзькою шкалою ППД. Здійснено порівняльний аналіз маси тіла (МТ), довжини тіла (ДТ), індексу маси тіла (ІМТ) і окружності голови між трьома групами дітей (матері з ППД — група 1, з ризиком ППД — група 2, без ознак ППД — група 3). **Результати.** У хлопчиків групи 1, починаючи з першого місяця життя і далі включно з п'ятим місяцем життя, МТ була нижчою ($p < 0,01$) порівняно з хлопчиками групи 3. У дівчаток перші вірогідні відмінності МТ між групами фіксувалися на другому місяці життя. ІМТ у хлопчиків групи 1 у перший місяць становив $13,5 [12,8; 14,2]$ кг/м², групи 3 — $14,4 [13,5; 15,0]$ кг/м² ($p < 0,05$); у три місяці — $15,6 [14,7; 16,3]$ кг/м² у групі 1 і $16,8 [15,9; 17,4]$ кг/м² у групі 3 ($p < 0,01$). У дівчаток ІМТ у перший місяць становив: група 1 — $13,2 [12,6; 13,9]$ кг/м², група 3 — $14,0 [13,2; 14,8]$ кг/м² ($p < 0,05$); у третій місяць — $15,4 [14,5; 16,1]$ кг/м² і $16,5 [15,6; 17,2]$ кг/м² відповідно ($p < 0,01$). До п'яти місяців ДТ і окружність голови між групами не відрізнялися. **Висновки.** У дітей матерів із ППД виявлено вірогідне відставання у фізичному розвитку з другого-третього місяця життя переважно за рахунок зниження МТ відносно зросту, що посилювалося до шостого місяця, особливо у хлопчиків. У дітей матерів групи ризику ППД спостерігалися подібні тенденції. Це підкреслює важливість ранньої психологічної підтримки матерів та необхідність подальших досліджень.

Ключові слова: фізичний розвиток; діти раннього віку; післяпологова депресія; антропометричні показники; маса тіла; індекс маси тіла

Вступ

У контексті розвитку дитини зростання розглядається як необоротне та постійне збільшення фізичних параметрів тіла, тоді як розвиток означає поступове вдосконалення психомоторних здібностей і функціональних можливостей організму. Обидва процеси залежать від генетичних факторів, факторів харчування та навколишнього середовища [1–4].

Перший рік життя дитини вважається критичним етапом її фізичного та психоемоційного розвитку. У цей термін діти мають достатньо високі темпи збільшення масо-ростових показників і несприятливі фактори зовнішнього середовища можуть спричинити суттєвий негативний вплив на розвиток дитини. Од-

ним із таких несприятливих факторів є післяпологова депресія (ППД) матері. Відомо, що ППД може мати як короткострокові, так і довгострокові наслідки для дитини [5, 6]. Водночас у науковій літературі наявні суперечливі дані щодо впливу ППД на антропометричні показники немовлят [7, 8].

Відомо, що ППД матері на 17 % підвищує ризик проблем із фізичним здоров'ям, соціальною компетентністю, емоційною зрілістю, мовним і когнітивним розвитком, комунікативними навичками при вступі до школи дітей 5–6 років. Встановлено значущий зв'язок материнської депресії з соціальними труднощами, фізичним здоров'ям і благополуччям, а також емоційною зрілістю дитини [9]. Науковці підкреслюють, що

низький фізичний розвиток маленьких дітей надалі впливає на готовність до школи, поведінку, соціальний розвиток і академічні досягнення у старшому віці [10]. Проте в частині наукових досліджень [11–13] не було знайдено підтверджень суттєвого впливу ППД матері на фізичний розвиток дитини.

У популяції українських матерів і дітей це питання досліджено вкрай мало, хоча військові події та пандемія COVID-19 мають значний вплив на психологічний стан матерів, значно збільшуючи у них імовірність ППД.

Від початку військових дій 2014 року, особливо в умовах повномасштабної війни, що триває з 2022 року, особливо гостро постає питання психосоціальної допомоги жінкам під час вагітності та в післяпологовий період [14]. У наукових дослідженнях приділяється певна увага вивченню психологічного дистресу у вагітних жінок під час війни в Україні [15, 16]. За результатами обстеження українських жінок було виявлено, що ППД часто виникає під впливом таких чинників, як труднощі з грудним вигодовуванням, пандемічний локдаун і фінансові проблеми [17], однак вплив ППД на стан здоров'я та гармонійний розвиток дітей у ранньому віці залишається недостатньо вивченим, що потребує уваги клініцистів і науковців.

Метою дослідження є оцінка фізичного розвитку дітей (показників зросту, ваги, окружності голови й індексу маси тіла) віком до 6 місяців залежно від наявності післяпологової депресії у матері та ризику її виникнення.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 886 дітей віком від народження до 6 місяців (всього 466 хлопчиків і 420 дівчаток) з різних регіонів України (Харківської, Донецької, Кіровоградської, Житомирської, Київської, Львівської областей), народжених у період 2023–2024 рр. Усім дітям проведено антропометричні вимірювання: довжина тіла (ДТ), маса тіла (МТ), окружність голови (ОГ), розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) з подальшою оцінкою відповідно до загальноприйнятих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) стандартів (z-score) розвитку дітей [18].

Для оцінки емоційного стану матерів нами було використано Единбурзьку шкалу післяпологової депресії (ЕШППД), яка рекомендована Британським коледжем психіатрів (Royal College of Psychiatrists) як ефективний інструмент для виявлення післяпологової депресії [19]. Крім того, Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великобританії (NICE) включає ЕШППД до своїх клінічних настанов щодо діагностики й менеджменту депресивних станів у дорослих, зокрема у перинатальний період [20].

На підставі кількості балів, отриманих матерями при заповненні ЕШППД через 2 тижні після пологів, діти були розподілені на три групи залежно від психоемоційного стану матері: група 1 (n = 48; 25 хлопчиків і 23 дівчинки) — діти матерів із ППД (≥ 13 балів за ЕШППД), група 2 (n = 163; 94 хлопчики і 69 дівчаток) — діти матерів із підвищеним ризиком розвитку депресії або проявами тривожності (5–12 балів за ЕШППД), група 3 (n = 675; 347 хлопчиків і 328 дівчаток) — діти матерів без ознак депресії (0–4 бали за ЕШППД). Кіль-

кість дітей у групах була достатньою для вирішення поставлених завдань на рівні значущості $p < 0,001$.

Критерії залучення до дослідження: діти від народження до 6 місяців, матері яких пройшли опитування за ЕШППД; згода матері на проведення дослідження; постійне проживання дитини з матір'ю; підтверджений діагноз післяпологової депресії у матері лікарем-психіатром; діти, народжені у терміні від 37 до 42 повних тижнів гестації.

Критерії незалучення до дослідження: діти у матерів із психічними захворюваннями, встановленими до вагітності; діти віком 6 місяців і старші, передчасно народжені діти, діти з внутрішньоутробною інфекцією, з затримкою внутрішньоутробного розвитку, із вродженими вадами розвитку, вага при народженні < 2500 г.

Статистичну обробку результатів виконано за допомогою програми MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г.). Перевірку нормальності розподілу показників здійснено за допомогою критерію Д'Агостіно — Пірсона (для розподілу даних між групами, відмінного від нормального). З метою оцінки наявності статистично значущих відмінностей між групами застосовано однофакторний дисперсійний аналіз Краскела — Волліса. У разі отримання значення $p < 0,05$ проводилися парні множинні порівняння за допомогою критерію Данна. Для кожної пари груп визначалося р-значення та оцінювалася наявність статистично значущої різниці, критичний рівень значущості $p < 0,05$.

Під час проведення статистичного аналізу для порівняння між групами були використані непараметричні статистичні методи, оскільки припущення про нормальність розподілу не виконувалося щонайменше в одній з вибірок. Подальший щомісячний приріст антропометричних показників дітей від народження до 6 місяців залежно від емоційного стану матері наведений у табл. 1–8 у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (IQR I квартиль — III квартиль).

Дослідження виконано згідно з міжнародними принципами проведення клінічних досліджень GCP, GLP, протокол затверджено на засіданні вченої ради Інституту післядипломної освіти при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 3 від 14.11.2024 р.) з наявністю довідки про біоетичні аспекти дослідницької роботи. Перед проведенням дослідження батьками/опікунами досліджуваних дітей підписано інформовану згоду (№ 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу»), затверджену наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 9 грудня 2020 року № 2837).

Результати

Аналіз медіанних МТ у хлопчиків і дівчаток віком від народження до 6 місяців (Me [Q1; Q3]) показав поступове зростання з віком різниці в МТ у трьох досліджуваних групах (табл. 1 і 2).

Таблиця 1. Показники МТ (г) у хлопчиків груп порівняння (Ме [Q1; Q3])

Група дослідження	Кількість дітей (n)	При народженні	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць
Група 1	25	3300 [3150; 3480]	4150 [4000; 4400]**3	4900 [4550; 5550]**3	5850 [5000; 6100]**3	6275 [5500; 6700]**2; **3	6900 [6000; 7450]**2; **3
Група 2	94	3460 [3170; 3730]	4400 [4000; 4900]	5300 [4950; 5900]	6150 [5700; 6850]	7000 [6400; 7700]	7525 [6900; 8350]
Група 3	347	3460 [3150; 3775]	4500 [4100; 4940]	5525 [5100; 6000]	6400 [5800; 6900]	7100 [6400; 7700]	7700 [7100; 8400]

Примітки: ² – відмінність від групи 2 є статистично значущою, ³ – відмінність від групи 3 є статистично значущою. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$.

Таблиця 2. Показники МТ (г) у дівчаток груп порівняння (Me [Q1; Q3])

Група дослідження	Кількість дітей (n)	При народженні	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць
Група 1	23	3350 [3020; 3530]	4200 [4000; 4400]	4900 [4750; 5130]* ³	5650 [5100; 5950]** ³	6300 [5800; 6680]* ³	6700 [6100; 7400]* ³
Група 2	69	3250 [3000; 3500]	4100 [3900; 4500]	5045 [4775; 5350]	5800 [5475; 6100]	6500 [6100; 6800]	7200 [6850; 7600]
Група 3	328	3347 [3040; 3597]	4300 [4000; 4700]	5200 [4850; 5600]	6050 [5570; 6400]	6690 [6200; 7200]	7300 [6800; 7880]

Примітки: ³ — відмінність від групи 3 є статистично значущою, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Як у хлопчиків, так і у дівчаток МТ при народженні не відрізнялася статистично значущо між трьома досліджуваними групами.

У хлопчиків першої групи (табл. 1), починаючи з першого місяця життя і далі включно з п'ятим місяцем життя, МТ була вірогідно нижчою порівняно з хлопчиками третьої групи ($p < 0,01$). З чотирьохмісячного віку МТ у хлопчиків першої групи (6275 [5500; 6700] г) була значущо нижчою, ніж другої (7000 [6400; 7700] г) і третьої (7100 [6400; 7700] г), $p < 0,01$.

У дівчаток (табл. 2) перші статистично значущі вірогідні розбіжності з'явилися на 2-му місяці життя: дівчатка першої групи мали нижчу МТ порівняно з третьою групою ($p < 0,05$). Надалі ця тенденція зберігалася та посилювалася. На 4-му місяці МТ у першій групі становила 6300 [5850; 6680] г, що було вірогідно менше, ніж у третій групі (6690 [6200; 7200] г, $p < 0,05$). На 5-му місяці життя МТ дівчаток першої групи становила 6700 [6100; 7400] г, що було вірогідно менше, ніж у третій групі (7300 [6800; 7880] г, $p < 0,01$).

На рис. 1 і 2 схематично наведено порівняння медіанної маси тіла (M_e) та варіативності показників ($Q1-Q3$) хлопчиків і дівчаток у віці 5 місяців серед трьох досліджуваних груп.

На відміну від МТ, довжина тіла дітей у періоді від народження до 4 місяців життя не відрізнялася між групами (табл. 3 і 4).

Надалі хлопчики першої групи (табл. 3) на 4-му та 5-му місяцях життя мали вірогідно нижчі показники ДТ порівняно з дітьми другої ($p < 0,05$) та третьої груп ($p < 0,01$). Так, на 5-му

місяці життя середня довжина тіла у хлопчиків першої групи становила 62,5 см [61; 66], тоді як третьої групи — 67 см [65; 68].

На рис. 3 схематично наведено порівняння медіанної довжини тіла (Me) хлопчиків у віці 1 і 5 місяців серед трьох досліджуваних груп.

Серед дівчаток (табл. 4) статистично значущих відмінностей між групами на жодному етапі не виявлено. Це може свідчити про відносно менший вплив психоемоційного стану матері на лінійне зростання дівчаток у перші місяці життя.

Як зазначено у табл. 5 і 6, при народженні статистично значущих відмінностей показників ІМТ між досліджуваними групами не було.

У віці 1, 2 і 3 місяці ІМТ у хлопчиків першої групи (табл. 5) був вірогідно нижчим порівняно з показниками третьої групи ($p < 0,05$), причому у тримісячному

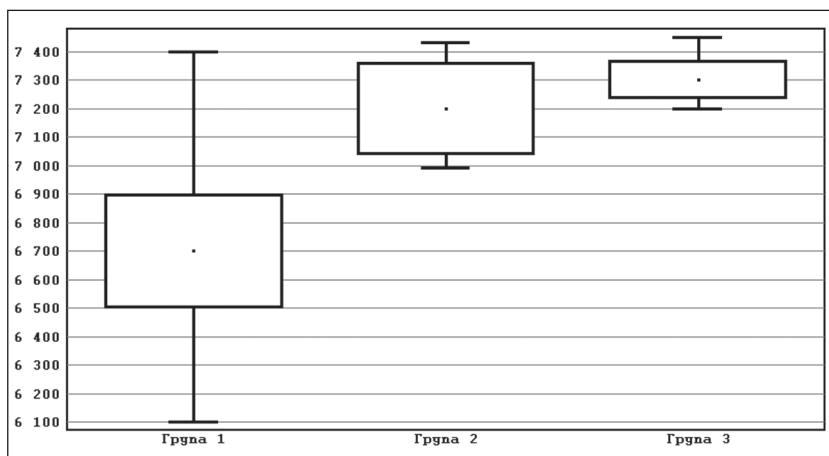


Рисунок 1. Порівняння медіанної маси тіла (г) та варіативності показників (Q1–Q3) хлопчиків у віці 5 місяців

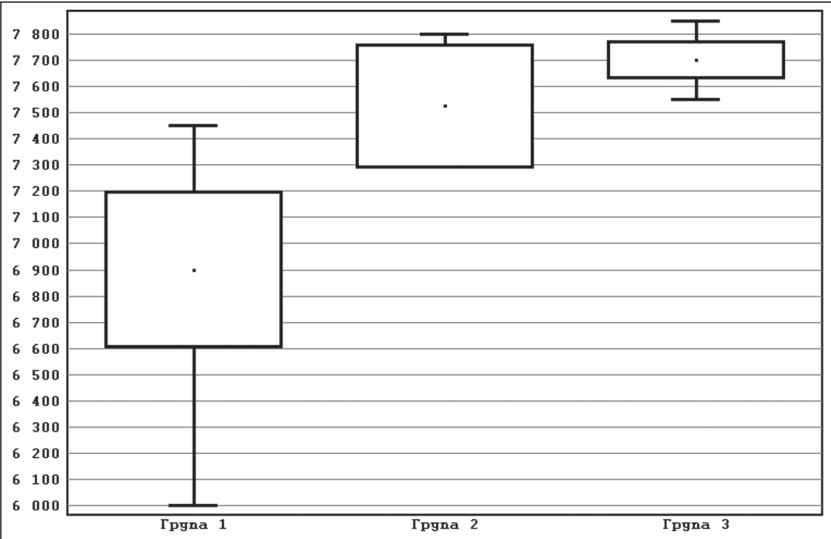


Рисунок 2. Порівняння медіанної маси тіла (г) та варіативності показників (Q1–Q3) дівчаток у віці 5 місяців

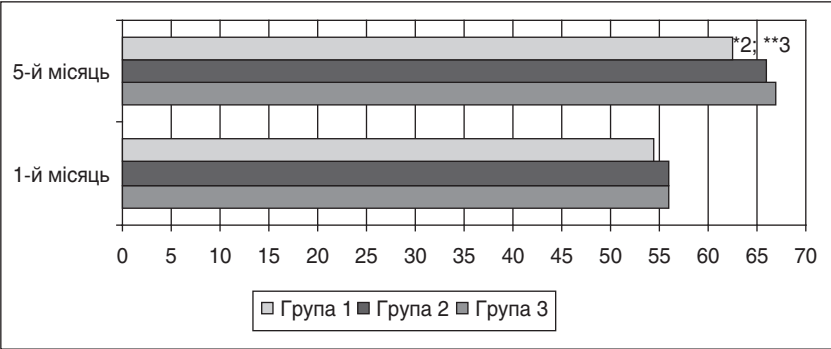


Рисунок 3. Порівняння медіанної довжини тіла (см) хлопчиків у віці 1 місяць та 5 місяців.

Примітки: ² — відмінність від групи 2 є статистично значущою, ³ — відмінність від групи 3 є статистично значущою, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

віці — з високим рівнем значущості ($p < 0,01$). У 4 та 5 місяців ця різниця між першою і третьою групами зникла. З огляду на показники зросту у хлопчиків першої групи у 4 і 5 місяців це може бути ознакою рівномірного відставання як у ДТ, так і в МТ, а отже — збільшення негативного впливу ППД матері на антропометричні дані хлопчиків від першого до шостого місяця життя. Водночас для остаточного підтвердження цієї тенденції необхідні подальші дослідження.

Згідно з даними табл. 6, у дівчаток спостерігалися схожі порівняно з хлопчиками відмінності ІМТ

у групах порівняння. Починаючи з першого місяця життя, у дівчаток першої групи спостерігалися нижчі значення ІМТ порівняно з третьою групою ($p < 0,05$). У тримісячному віці ці відмінності посилювалися: ІМТ у першій групі був статистично нижчим як порівняно з другою групою ($p < 0,05$), так і з третьою ($p < 0,01$). У 4 місяці зберігалася вірогідна різниця лише з третьою групою ($p < 0,05$), тоді як у п'ятимісячному віці статистично значущих розбіжностей між жодною з груп вже не спостерігалося. Така динаміка може свідчити про тимчасовий характер відмінностей у темпах фізичного розвитку, що потребує подальших спостережень у старшому віці й аналізу потенційних чинників.

Окружність голови при народженні та надалі протягом перших 6 місяців життя не демонструвала статистично значущих відмінностей між трьома досліджуваними групами як у хлопчиків, так і в дівчаток (табл. 7 і 8). Незважаючи на певні коливання медіанних значень, жодна з них не досягла рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність впливу психоемоційного стану матері на цей показник у ранньому віці.

Отже, результати дослідження свідчать про наявність зв'язку між психоемоційним станом матері після пологів і темпами фізичного розвитку дитини у перші шість місяців життя. Найбільший вплив простежувався щодо маси тіла й індексу маси тіла, тоді як довжина тіла й окружність голови залишалися менш чутливими до цього чинника.

Обговорення

У нашому дослідженні проаналізовано вплив психоемоційного стану матері, зокрема симптомів ППД, на фізичний розвиток дітей протягом перших шести місяців життя. Отримані результати свідчать про наявність помітних відмінностей у темпах росту й набору маси тіла серед дітей матерів із ППД порівняно з ін-

Таблиця 3. Показники ДТ (см) у хлопчиків груп порівняння (Me [Q1; Q3])

Група дослідження	Кількість дітей (n)	При народженні	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць
Група 1	25	53 [52; 54]	54,75 [54; 57]	58 [56; 60]	61 [58; 63]	62 [59; 64]* ² ; ** ³	62,5 [61; 66]* ² ; ** ³
Група 2	94	53 [52; 55]	56 [54; 57]	59 [57; 60]	62 [59,5; 63]	64 [62; 66]	66 [65; 67]
Група 3	347	53 [51; 55]	56 [54; 57,5]	59 [57; 61]	62 [60; 64]	65 [63; 66]	67 [65; 68]

Примітки: ² — відмінність від групи 2 є статистично значущою, ³ — відмінність від групи 3 є статистично значущою, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

шими групами. Низка досліджень (Fariás-Antúnez et al., 2018; Shriyan et al., 2023) також підтверджує потенційний зв'язок ППД з відставанням у рості дітей протягом першого року життя [21, 22].

У нашому дослідженні на момент народження не було виявлено статистично значущих відмінностей у масі тіла, довжині тіла, ІМТ або окружності голови між дітьми матерів із післяпологовою депресією, матерів з

Таблиця 4. Показники ДТ (см) у дівчаток груп порівняння (Me [Q1; Q3])

Група дослідження	Кількість дітей (n)	При народженні	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць
Група 1	23	53 [51; 54]	55 [54; 57]	58 [56; 59]	60 [59; 62]	63 [60; 64]	65 [63; 66,5]
Група 2	69	52 [52; 50]	55 [53; 56]	58 [56; 59]	60 [59; 62]	63 [62; 64]	65 [63; 66]
Група 3	328	52 [52; 51]	55 [53; 56,5]	58 [56; 59,5]	60 [58; 62]	63 [61; 65]	65 [63; 67]

Таблиця 5. Показники ІМТ (кг/м²) у хлопчиків груп порівняння (Me [Q1; Q3])

Група дослідження	Кількість дітей (n)	При народженні	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць
Група 1	25	11,9 [11,4; 12,5]	13,7 [13,1; 14,1]* ³	14,6 [14,2; 15,7]* ³	15,4 [15,1; 16,3]** ³	16,4 [15,7; 17,1]	16,3 [15,3; 17,8]
Група 2	94	12,2 [11,5; 13,0]	14,1 [13,0; 15,5]	15,4 [14,1; 17,2]	16,4 [15,0; 17,9]	17,2 [15,6; 18,5]	17,0 [15,7; 18,7]
Група 3	347	12,3 [11,6; 13,1]	14,6 [13,6; 15,5]	15,9 [14,8; 16,9]	16,7 [15,6; 17,9]	17,0 [16,0; 18,1]	17,3 [16,3; 18,7]

Примітки: ³ – відмінність від групи 3 є статистично значущою, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Таблиця 6. Показники ІМТ (кг/м²) у дівчаток груп порівняння (Me [Q1; Q3])

Група дослідження	Кількість дітей (n)	При народженні	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць
Група 1	23	12,0 [11,6; 12,8]	13,5 [12,9; 14,6]* ³	14,7 [14,1; 15,5]* ³	15,6 [14,4; 16,4]* ² ; ** ³	16,1 [14,9; 16,9]* ³	16,5 [15,6; 17,2]
Група 2	69	12,0 [11,5; 12,6]	13,9 [13,1; 14,9]	15,5 [14,4; 16,3]	16,1 [15,2; 17,3]	16,4 [15,5; 17,5]	17,1 [15,8; 18,5]
Група 3	328	12,1 [11,6; 12,9]	14,3 [13,6; 15,1]	15,6 [14,6; 16,6]	16,4 [15,5; 17,6]	16,8 [15,6; 18,0]	17,1 [16,1; 18,6]

Примітки: ² – відмінність від групи 2 є статистично значущою, ³ – відмінність від групи 3 є статистично значущою, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Таблиця 7. Показники ОГ (см) у хлопчиків груп порівняння (Me [Q1; Q3])

Група дослідження	Кількість дітей (n)	При народженні	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць
Група 1	25	35 [34; 36]	36 [35,5; 37]	38 [36,5; 39]	39 [38; 41]	40,5 [39; 41,5]	41 [40; 43]
Група 2	94	35 [34; 36]	37 [36; 38]	38,5 [37; 39,5]	40 [39; 41]	41 [40; 42]	42,5 [41,5; 43,5]
Група 3	347	35 [34; 36]	37 [36; 38]	39 [37,5; 39,5]	40 [39; 41]	41 [40; 42]	42 [41; 43,5]

Таблиця 8. Показники ОГ (см) у дівчаток груп порівняння (Me [Q1; Q3])

Група дослідження	Кількість дітей (n)	При народженні	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць
Група 1	23	35 [34; 36]	36 [35; 36,5]	37 [37; 38,5]	39 [38; 40]	40,5 [40; 42]	41,5 [40,5; 43]
Група 2	69	35 [34; 36]	36 [35,5; 37]	37,5 [37; 38]	39 [38; 40]	40 [39,5; 41]	42 [41; 43]
Група 3	328	35 [34; 36]	36,5 [35,5; 37,5]	38 [37; 39]	39 [38; 40]	40 [39; 41,5]	41,5 [40; 43]

ризиком її розвитку і матерів без депресивних проявів. Надалі маса тіла хлопчиків і дівчаток групи матерів із ППД виявилася статистично нижчою починаючи вже з другого місяця життя, з поступовим поглибленням цієї різниці до п'ятимісячного віку, що частково узгоджується з результатами дослідження Q. Не та співавт. (2023), які показали негативну кореляцію між балами EPDS і приростом ваги ($\beta = -0,014$) та зросту ($\beta = -0,044$) в дітей у віці 1–3 місяців, але надалі у старших вікових групах такий зв'язок не спостерігався [8]. У цьому дослідженні особливо виражена різниця між показниками ваги спостерігалася у хлопчиків матерів з ППД, що, на думку авторів, вказує на вищу чутливість чоловічої статі до психоемоційних стресорів матері. Отримані дані можуть розглядатися як показник потенційного ризику меншого набору ваги у дітей матерів з ППД відповідно до кривих зростання ВООЗ.

За результатами дослідження ІМТ був нижчим у дітей матерів з ППД, особливо у віці 1–3 місяців. Для хлопчиків значущі відмінності фіксувалися до тримісячного віку, після чого різниця згладжувалася, що підкреслює необхідність комплексної оцінки фізичного розвитку дитини з залученням окремих показників маси тіла, довжини тіла та ІМТ з огляду на вік. Для дівчаток же відмінності в ІМТ спостерігалися до чотиримісячного віку, що підкреслює тимчасовий характер цих змін, однак така динаміка потребує подальшого спостереження. Водночас у проспективному дослідженні Pagani та співавт. (2023), що охоплювало значну когорту з 2120 дітей, продемонстровано вплив материнських депресивних симптомів через 5 місяців після пологів на ІМТ у хлопчиків на більш пізніх етапах розвитку у віці від 6 до 15 років. ІМТ зменшувався на 8–13 % залежно від віку, тоді як серед дівчаток такий зв'язок не був встановлений [23].

Відмінності у довжині тіла спостерігалися лише у хлопчиків: на 4–5-му місяці життя діти матерів з ППД мали вірогідно менші показники порівняно з іншими групами. У дівчаток значущих відмінностей у довжині тіла між групами не спостерігалася, що може свідчити про меншу чутливість лінійного росту дівчаток до психоемоційного стану матері. Існують результати інших досліджень, зокрема когортного дослідження Holm-Larsen та співавт. (Танзанія), де симптоми ППД у матерів були пов'язані зі зниженими показниками лінійного зросту в дітей віком 2–3 роки (різниця: $-0,32$; 95% ДІ: від $-0,49$ до $-0,15$), що вказує на важливість подальших спостережень за дітьми [24].

Водночас у деяких дослідженнях [25, 26] не виявлено істотного впливу депресивних симптомів матері на фізичні параметри дитини у віці до 12 місяців (Kheirabadi et al., 2017; Ahmadi Gharaei et al., 2020). Це може означати, що важливу роль відіграють додаткові фактори, як-от підтримка з боку оточення, різні умови догляду, доступ до лікарів, харчування і способи годування дитини.

Слід також зважати на етнічні й регіональні відмінності у зростанні дітей (Kazemian et al., 2024) [1], а також такі чинники, як стать дитини, порядок народження і тип вигодовування (Alsaleem et al., 2024) [27], які можуть впливати на показники фізичного розвитку.

Водночас у зазначених дослідженнях не зважали на психоемоційний стан матері, що підкреслює необхідність подальших досліджень.

Загалом отримані результати підкреслюють важливість мультифакторного підходу до оцінки фізичного розвитку дітей раннього віку. Симптоми ППД, особливо у поєднанні з іншими факторами ризику, можуть мати значущий негативний вплив на темпи росту дитини. Це потребує впровадження систем ранньої діагностики, психологічної підтримки матерів та превентивних програм, спрямованих на поліпшення як психоемоційного стану жінок у післяпологовий період, так і умов виховання немовлят.

Висновки

У першому півріччі життя у дітей матерів з ППД виявлено вірогідне відставання у темпах фізичного розвитку порівняно з дітьми, матері яких мали ризик ППД або не мали порушень психоемоційного стану. Відставання проявлялося у зниженні маси тіла, індексу маси тіла та довжини тіла починаючи з 2–3-го місяця життя, прогресувало до 6-го місяця без затримки прибавки окружності голови та було більш виражене у хлопчиків.

У дітей матерів з підвищеним ризиком ППД спостерігалися тенденції до нижчих значень маси тіла й довжини тіла порівняно з контрольною групою.

Отримані результати свідчать про важливість проведення подальших досліджень із тривалим спостереженням за фізичним розвитком дітей, а також підкреслюють необхідність своєчасного надання психологічної підтримки матерям у післяпологовому періоді.

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

Внесок авторів. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. — концепція і дизайн дослідження; Ольховська Г.В., Дмитришин О.А., Хомич О.В., Іовіца Т.В. — збір і обробка матеріалу, аналіз літературних джерел, написання тексту.

Список літератури

1. Kazemian SV, Hosseinzadeh E, Khodashenas MR, Dadgarmoghaddam M, Tabesh H. Anthropometric indices growth references (length, Weight and Head Circumferences) of children aged 0–24 months in North-East of Iran by GAMLSS. *BMC Pediatr.* 2024 Oct 11;24(1):649. doi: 10.1186/s12887-024-05126-x.
2. Marushko YuV, Hyshchak TV, Kostynska NG. Research of body weight, height and waist circumference in children of Kyiv at the present stage. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;5(125):60–68. doi: 10.15574/SP.2022.125.60.
3. Gromnatska NM, Marushko YuV, Hyshchak TV, Belusova VM. The method of determining abdominal obesity by waist circumference in Ukrainian children. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2024;20(6):459–463. doi: 10.22141/2224-0721.20.6.2024.1443.
4. Voloshyn OM, Marushko YV, Hyshchak TV, Savchenko II. A comprehensive analysis of anthropometric indicators in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances, Wiad Lek.* 2024;77(4):724–731. doi: 10.36740/WLek202404117.

5. Sridhar H, Kishore MT, Chandra PS. Child developmental outcomes associated with postpartum depression and anxiety in low and middle-income countries: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2025 Feb;28(1):113–128. doi: 10.1007/s00737-024-01485-7.
6. Suarez A, Shraibman L, Yakupova V. Long-Term Effects of Maternal Depression during Postpartum and Early Parenthood Period on Child Socioemotional Development. *Children (Basel)*. 2023 Oct 23;10(10):1718. doi: 10.3390/children10101718.
7. Pourmirzaee MA, Daniali SS, Riahi R, Majidi S, Kelishadi R. Association of Postpartum Depression with Maternal Serum Magnesium Levels, Infant Growth, and Neurodevelopmental Indices. *Int J Prev Med*. 2024 Mar 28;15:16. doi: 10.4103/ijpvm.ijpvm_30_24.
8. He Q, Cheng G, He S, Tian G, Xie X, et al. Association between maternal postpartum depression and children's physical growth in early childhood: a birth cohort study. *Front Pediatr*. 2023 Jul 26;11:1135876. doi: 10.3389/fped.2023.1135876.
9. Wall-Wieler E, Roos LL, Gotlib IH. Maternal Depression in Early Childhood and Developmental Vulnerability at School Entry. *Pediatrics*. 2020 Sep;146(3):e20200794. doi: 10.1542/peds.2020-0794.
10. Preedy P, Duncombe R, Gorely T. Physical development in the early years: the impact of a daily movement programme on young children's physical development. *Education 3–13*. 2020;50(3):289–303. doi: 10.1080/03004279.2020.1849345.
11. Ricci H, Nakiranda R, Malan L, Kruger HS, Visser M, et al. Association between maternal postpartum depressive symptoms, socioeconomic factors, and birth outcomes with infant growth in South Africa. *Sci Rep*. 2023 Apr 7;13(1):5696. doi: 10.1038/s41598-023-32653-x.
12. Shrestha D, Bhandari A, Ogawa K. et al. Effect of postpartum depression and role of infant feeding practices on relative weight of child at 1 and 3 years of age. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24:336. doi: 10.1186/s12884-024-06483-2.
13. Li H, Ning W, Zhang N, Zhang J, He R, Mao Y, Zhu B. Association between maternal depression and neonatal outcomes: Evidence from a survey of nationally representative longitudinal studies. *Front Public Health*. 2022 Sep 9;10:893518. doi: 10.3389/fpubh.2022.893518.
14. Hordiienko Ye. Psychosocial support for women during pregnancy and the postpartum period in the context of war in Ukraine. *Herald of the Pryazovskiy State Technical University. Ser. Social Humanit. Sci. Public Adm*. 2024;1(12). doi: 10.31498/2617-2038.2024.12.320240.
15. Sobko T. Peculiarities of Psychological Distress in Pregnant Women During Wartime: A Cross-Sectional Study: Bachelor's Thesis. *Ukrainian Catholic University, Department of Clinical Psychology*. Lviv: UCU, 2024. 85 p.
16. Markin LB, Malachynska MY. The problem of the impact of war-related factors on the course of pregnancy in women in Ukraine. *Curr. Iss. Pediatr. Obstet. Gynecol*. 2025;2:5–12. doi: 10.11603/24116-4944.2024.2.15079.
17. Gusak N, Kendall S, Nizalova O. Exploring prevalence and factors associated with postpartum depression among Ukrainian women. *Eur J Midwifery*. 2024 Jul 2;8. doi: 10.18332/ejm/188800.
18. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization. 2006:312. ISBN 924154693X.
19. Royal College of Psychiatrists. Rating Scales with Hyperlinks [PDF]. London: Royal College of Psychiatrists; (n.d.). https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/about-us/publications/royal-college-of-psychiatrists-rating-scales_with-hyperlinks.pdf.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance. NICE guideline [CG192]. London: NICE; published 17 December 2014, last updated 11 February 2020. (PDF). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/Recommendations#recognising-mental-health-problems-in-pregnancy-and-the-postnatal-period-and-referral>.
21. Farias-Antúñez S, Xavier MO, Santos IS. Effect of maternal postpartum depression on offspring's growth. *J Affect Disord*. 2018 Mar 1;228:143–152. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.013.
22. Shriyan P, Khetrapal S, van Schayck OCP, Babu GR. Maternal depressiveness and infant growth outcomes: Findings from the MAASTHI cohort study in India. *J Psychosom Res*. 2023 Jul;170:111378. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111378.
23. Pagani LS, Harandian K, Necsa B, Harbec MJ. Prospective Associations between Maternal Depressive Symptoms during Early Infancy and Growth Deficiency from Childhood to Adolescence. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Nov 27;20(23):7117. doi: 10.3390/ijerph20237117.
24. Holm-Larsen CE, Madsen FK, Rogathi JJ, Manongi R, Mushi D, et al. Postpartum depression and child growth in Tanzania: a cohort study. *BJOG*. 2019 Apr;126(5):590–598. doi: 10.1111/1471-0528.15495.
25. Kheirabadi GR, Sadri S, Molaeinezhad M. Postpartum Depression, Child Caring Behavior of Mothers and Developmental Milestones of Their Children: A Correlational Mother-Child Dyad Study. *Walsh Medical Media*. 2017;14:3. doi: 10.4172/2090-7214.1000271.
26. Ahmadi Gharaei H, Nematollahi S, Moameri H, Madani A, Parsaiean M, Holakouie-Naieni K. Effect of maternal mental health during pregnancy on infant growth at six months of age in Suburban communities in South of Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2020 Nov 18;34:157. doi: 10.47176/mjiri.34.157.
27. Alsaleem SA. Growth patterns of children under 5 years old in rural area northern of Abha, Aseer Region, Saudi Arabia. *PLoS One*. 2024 Feb 23;19(2):e0297279. doi: 10.1371/journal.pone.0297279.

Отримано/Received 09.06.2025

Рецензовано/Revised 21.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 30.06.2025

Information about authors

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

Tetiana V. Hyshchak, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tgischak@i.ua; phone: +380 (67) 501-67-48; <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>

Hanna V. Olkhovska, PhD-student, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: hanna.olkhovska@gmail.com; phone: +380 (95) 345-80-48; <https://orcid.org/0009-0004-8719-5281>

Olha A. Dmytryshyn, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmytryshyn.olha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>

Olha V. Khomych, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: khomychov@gmail.com; phone: +380 (93) 287-49-76; <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

Tetiana V. Iovitsa, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iovitsadoc@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>

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. Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak — research concept and design; H.V. Olkhovska, O.A. Dmytryshyn, O.V. Khomych, T.V. Iovitsa — collection and processing of material, analysis of literary sources, writing of the text.

Yu. V. Marushko, T. V. Hyshchak, H. V. Olkhovska, O. A. Dmytryshyn, O. V. Khomych, T. V. Iovitsa
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of physical development of young children of mothers with postpartum depression in Ukraine

Abstract. Background. Postpartum depression (PPD) is a psychosocial factor that adversely affects infant development. The purpose was to assess the features of physical development in children aged up to 6 months depending on the presence or risk of PPD in the mother. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted involving 886 infants aged 0–6 months. The psychoemotional status of mothers was assessed using the Edinburgh Postnatal Depression Scale. A comparative analysis was conducted of body weight (BW), body length, body mass index (BMI), and head circumference among three groups of infants (group 1 — mothers with PPD; group 2 — at risk of PPD; group 3 — without PPD symptoms). **Results.** In boys from group 1, starting from the first month of life through the fifth month, BW was significantly lower ($p < 0.01$) compared to boys from group 3. Among girls, the first statistically significant BW differences between groups appeared on the second month of life. BMI in boys from group 1 during the first month was 13.5

[12.8; 14.2] kg/m² compared to 14.4 [13.5; 15.0] kg/m² in group 3 ($p < 0.05$); at 3 months — 15.6 [14.7; 16.3] kg/m² in group 1 vs. 16.8 [15.9; 17.4] kg/m² in group 3 ($p < 0.01$). In girls, BMI at 1 month was 13.2 [12.6; 13.9] kg/m² in group 1 and 14.0 [13.2; 14.8] kg/m² in group 3 ($p < 0.05$); at 3 months — 15.4 [14.5; 16.1] kg/m² and 16.5 [15.6; 17.2] kg/m², respectively ($p < 0.01$). By 5 months, no significant differences between groups were found in body length or head circumference. **Conclusions.** Infants of mothers with PPD showed significant delays in physical development from 2–3 months of age, primarily due to reduced BW relative to height, which worsened by 6 months, especially among boys. Similar trends were observed in children of mothers at risk for PPD. These findings underscore the importance of early psychological support for mothers and the need for further research.

Keywords: physical development; infants; postpartum depression; anthropometric indicators; body weight; body mass index

Оцінка тривожності у дітей з функціональними гастроінтестинальними розладами, що супроводжуються абдомінальним болем, в умовах воєнного стану

Резюме. Актуальність. Сучасна педіатрична практика стикається зі зростанням випадків коморбідності функціональних гастроінтестинальних та тривожних розладів у дітей, особливо на тлі тривалого стресу під час воєнного стану. Відсутність стандартизованих україномовних інструментів для скринінгу дитячої тривожності значно ускладнює своєчасну діагностику та надання комплексної допомоги. Дане дослідження є першим кроком до вирішення цієї проблеми в Україні шляхом кроскультурної адаптації та комплексної психометричної валідації шкали SCARED-C (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders — Child Version), що дозволяє запровадити ефективний інструмент для виявлення тривожних розладів у дітей з функціональними гастроінтестинальними розладами. **Мета:** вивчення тривожних розладів у дітей з функціональними гастроінтестинальними розладами, що супроводжуються абдомінальним болем, в умовах воєнного стану шляхом розробки, кроскультурної адаптації, проведення оцінки психометричних властивостей (валідності та надійності) та подальшої апробації україномовної версії шкали скринінгу тривожних розладів у дітей SCARED-C. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 176 пацієнтів віком від 6 до 17 років із функціональними гастроінтестинальними розладами. Усі діти пройшли клінічне обстеження, що включало комплексну оцінку стану здоров'я з ретельним збором анамнезу, фізикальним обстеженням та проведенням скринінгу тривожних розладів за допомогою валідизованої україномовної версії шкали SCARED-C. **Результати.** Україномовна версія шкали SCARED-C демонструє задовільні психометричні характеристики (α Кронбаха = 0,7; внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції = 0,973; $p < 0,01$), що підтверджує її надійність для скринінгу тривожних розладів. Діти з функціональними гастроінтестинальними розладами, що супроводжуються абдомінальним болем, мали значно вищі загальні показники, а також бали субшкали панічного розладу та соматичних симптомів тривоги ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Високі значення зафіксовано для симптомів, пов'язаних із вісцеральними проявами (біль у животі, нудота, серцебиття). Група дітей з синдромом подразненого кишечника відзначилася підвищеними показниками генералізованого тривожного розладу ($p < 0,01$), що вказує на необхідність диференційованого діагностичного підходу. Отримані дані обґрунтовують доцільність використання адаптованої SCARED-C у клінічній практиці для раннього виявлення тривожних розладів у дітей з зазначеною патологією. **Висновки.** Результати дослідження підтверджують ефективність адаптованої україномовної версії шкали SCARED-C як стандартизованого інструменту для скринінгу тривожних розладів у дітей з функціональними гастроінтестинальними розладами, що дозволяє оптимізувати діагностичний алгоритм і забезпечити диференційований підхід до ведення пацієнтів із коморбідними станами.

Ключові слова: the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders; тривожні розлади; функціональні гастроінтестинальні розлади; абдомінальний біль; функціональна диспепсія; синдром подразненого кишечника; діти

Вступ

У педіатричній популяції тривожні розлади є найпоширенішими серед усіх психічних патологій, викликаючи порушення розвитку пізнавальних функцій, зниження шкільної успішності та дефіцит соціальних навичок [1, 2]. Відсутність своєчасного їх виявлення та адекватного терапевтичного втручання зумовлює високий ризик персистенції патологічного стану, формування коморбідних психопатологічних синдромів та значного зниження якості життя пацієнтів [3]. З огляду на це розробка та впровадження стандартизованих діагностичних інструментів для раннього виявлення тривожних розладів у дітей становить пріоритетний напрям сучасної клінічної психології [4, 5]. Особливу увагу дослідники приділяють питанням валідації скринінгових методів, що дозволяють здійснювати масштабні дослідження та розробляти індивідуалізовані програми психологічної допомоги [6, 7].

Емпіричні дані свідчать про істотний внесок психоемоційних чинників, зокрема тривожних розладів, у формування функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) у педіатричній популяції, особливо за наявності рецидивуючого абдомінального болю [8–10]. Для дітей із тривожними розладами характерна висока частота скарг на дискомфорт і біль у черевній порожнині, що може бути пов'язано з підвищеною вісцеральною чутливістю та порушенням моторики кишечника на тлі стресу [11–13]. Важливу роль у цьому процесі відіграє двонаправлений зв'язок між кишковим мікробіомом, нервовою та імунною системами (вісь «головний мозок — кишечник») [13, 14]. Комплексний підхід до лікування таких пацієнтів має враховувати не лише соматичні симптоми, а й психотерапевтичну корекцію тривожних розладів [12, 15]. Особливого значення набуває вивчення даної проблеми в умовах тривалого стресу на тлі воєнного стану, який є потужним тригером як для розвитку тривожних розладів, так і для загострення симптомів ФГІР [16–21].

Одним із найбільш досліджених і широко використовуваних інструментів для оцінки тривоги у дітей є шкала SCARED (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders) [7, 22]. Вона розроблена для виявлення різних типів тривожних розладів, зокрема генералізованої тривоги, соціальної тривоги, сепараційної тривоги, панічних атак та тривоги, пов'язаної зі школою. Її переваги — простота використання, доступність для різних вікових груп і можливість застосування як у клінічній, так і в дослідницькій практиці [22].

Ефективність будь-якого діагностичного інструмента визначається його психометричною обґрунтованістю в конкретній культурній та мовній популяції [23]. В Україні зараз відсутні стандартизовані та кроскультурно адаптовані методики для масового скринінгу дитячої тривожності, що суттєво обмежує можливості своєчасної діагностики та втручання. З огляду на це наше дослідження спрямоване на комплексну психометричну валідацію українськомовної версії шкали SCARED-C (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders — Child Version), зокрема оцінку конструктивної валідності (відповідність факторної структури

оригінальній моделі), критеріальної валідності (конвергентні та дискримінантні кореляції з еталонними шкалами), внутрішньої узгодженості (α Кронбаха) та тест-ретестової надійності, чутливості та специфічності (здатності відрізнити клінічні випадки від норми).

Результати цього дослідження можуть значно покращити ранню діагностику тривожних розладів у педіатричній практиці, надаючи лікарям стандартизований інструмент для скринінгу та диференційної діагностики з соматичними патологіями. Отримані дані можуть використовуватися для створення алгоритмів направлення до спеціалістів та розробки практичних рекомендацій на первинній ланці допомоги. Важливим аспектом є інтеграція цих знань у систему післядипломної освіти для підвищення кваліфікації лікарів у виявленні та первинному супроводі дітей з тривожними розладами [24].

Мета: вивчення тривожних розладів у дітей з ФГІР, що супроводжується абдомінальним болем, в умовах воєнного стану шляхом розробки, кроскультурної адаптації, проведення оцінки психометричних властивостей (валідності та надійності) та подальшої апробації українськомовної версії шкали скринінгу тривожних розладів у дітей SCARED-C.

Матеріали та методи

Шкала SCARED включає 41 пункт, які оцінюються за трибальною шкалою Лікерта (0 — «ніколи», 1 — «іноді», 2 — «часто»). Загальний показник розраховується як сума балів усіх пунктів, а також окремо за 5 субшкалами, що відображають основні тривожні розлади у дітей: (1) панічний розлад та виражені соматичні симптоми тривоги, (2) генералізований тривожний розлад, (3) розлад сепараційної тривоги, (4) соціальна фобія, (5) шкільна фобія. Інтерпретація загального показника шкали: сума балів ≥ 25 вказує на підвищений ризик тривожного розладу, ≥ 30 балів — клінічно значущий рівень тривоги, що свідчить про її наявність.

Відсутність стандартизованого українськомовного варіанта шкали SCARED-C для діагностики тривожних розладів у дітей зумовила необхідність її кроскультурної адаптації. Це дослідження дозволяє розробити валідний українськомовний варіант інструмента, що відповідає міжнародним стандартам психологічної діагностики. Робота проводилась за офіційного дозволу автора оригінальної методики з дотриманням сучасних методологічних підходів до адаптації діагностичних інструментів [5, 25].

Переклад та адаптація шкали виконувались згідно з міжнародними рекомендаціями з кроскультурної адаптації психологічних інструментів. На етапі перекладу було залучено двох незалежних перекладачів, що працювали за принципом сліпого та інформованого перекладу. Отримані версії були синтезовані в єдиний варіант, який згодом піддався процедурі зворотного перекладу (back-translation) двома незалежними носіями англійської мови. Це дозволило забезпечити концептуальну еквівалентність перекладу оригіналу.

Для оцінки якості адаптації було сформовано експертну групу, до складу якої увійшли фахівці з клінічної

психології, лінгвістики та методології психологічних досліджень. Група провела ретельний аналіз усіх етапів адаптації, включаючи оцінку семантичної еквівалентності, культурної релевантності та вікової адекватності пунктів шкали. Передфінальна версія опитувальника піддавалася когнітивному тестуванню з урахуванням вікових особливостей респондентів. Якісне розуміння пунктів підтверджувалося через структуровані інтерв'ю з учасниками дослідження.

Після ретельного виконання всіх етапів кроскультурної адаптації було підготовлено остаточну україномовну версію шкали SCARED-C. Отриманий опитувальник пройшов експертну оцінку та отримав схвалення авторів оригінальної методики, що підтвердило його придатність для застосування в українській популяції. Фінальна версія шкали відповідає критеріям концептуальної, семантичної та технічної еквівалентності оригіналу.

У рамках валідаційного дослідження адаптована версія шкали була застосована до трьох дослідних груп. Контрольна група складалася з клінічно здорових дітей ($n = 30$), що дозволило встановити референтні показники. Основні дослідні групи включали пацієнтів із ФГР — дітей з функціональною диспепсією (ФД) ($n = 109$) та синдромом подразненого кишечника (СПК) ($n = 67$).

Запропонований дизайн дослідження забезпечив можливість одночасного вирішення двох ключових завдань. По-перше, валідація шкали в контрольній групі дозволила оцінити її базові психометричні властивості. По-друге, застосування інструмента в клінічних групах дало змогу провести його апробацію серед пацієнтів із психосоматичною патологією, що особливо актуально в умовах воєнного стану, коли частота таких розладів значно зростає. Такий підхід відповідає сучасним вимогам клінічної психології, що дає змогу провести багатоаспектний аналіз валідності модифікованої методики [5].

Критерії включення в основні групи: вік пацієнтів 6–17 років, встановлений діагноз ФД чи СПК, проживання в умовах воєнного стану, відсутність органічних захворювань органів травлення, серцево-судинної системи, органів дихання, нирок тощо, інформована згода батьків/законних представників та дитини на участь у дослідженні. Критерії невключення: вік до 6 років, наявність органічних захворювань органів травлення, серцево-судинної системи, органів дихання, нирок тощо, позитивний *H. pylori*-статус, наявність симптомів — «червоних прапорців»: обтяжений сімейний анамнез за органічним захворюванням органів травлення, постійний характер болю, дисфагія, одинофагія, часте повторне блювання, шлунково-кишкова кровотеча, будь-які нічні прояви захворювання, артрит, перианальне захворювання, невмотивована втрата маси тіла, патологічні домішки у калі, затримка розвитку, відхилення при об'єктивному обстеженні, підвищення температури тіла, анемія; відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні дитини та/або її батьків/законних представників. Критерії виключення із дослідження: відмова дитини та/або її

батьків/законних представників від подальшої участі в дослідженні [26].

Протокол дослідження був затверджений комітетом з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з повною відповідністю міжнародним біоетичним стандартам. Усі учасники дослідження та/або їх батьки/законні представники підписали інформовану згоду після детального пояснення цілей та методів дослідження. Клінічне обстеження включало комплексну оцінку стану здоров'я з детальним збором анамнезу, фізикальним обстеженням, заповненням стандартизованої клінічної картки, проведенням скринінгу тривожних розладів за допомогою валідизованої україномовної версії шкали SCARED-C.

Для систематизації отриманих результатів була створена спеціалізована база даних у програмному середовищі Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA). Статистичний аналіз проводився з використанням спеціалізованих програмних пакетів PSPP та MedStat версії 5.2 із застосуванням параметричних та непараметричних методів. Надійність і валідність адаптованої версії SCARED-C оцінювалися за допомогою: коефіцієнта внутрішньої узгодженості α Кронбаха, методу тест-ретест з інтервалом у 14 днів, внутрішньокласового коефіцієнта кореляції (ВКК) для оцінки стабільності вимірювань.

Результати та обговорення

Після завершення етапу перекладу та кроскультурної адаптації для вивчення психометричних властивостей україномовної версії шкали SCARED-C у дослідження було залучено 30 здорових дітей віком 6–17 років з використанням методу тест-ретесту з 14-денним інтервалом для оцінки стабільності показників, а також шляхом розрахунку коефіцієнта α Кронбаха для визначення внутрішньої узгодженості і ВКК — для відтворюваності результатів. Результати аналізу подані в табл. 1.

Отже, психометричний аналіз адаптованої версії шкали SCARED-C продемонстрував задовільні показники надійності. Коефіцієнт внутрішньої узгодженості α Кронбаха становив 0,7 при первинному тестуванні та 0,7 під час повторного тестування, що свідчить про прийнятний рівень внутрішньої узгодженості шкали. Оцінка відтворюваності за ВКК виявила високий рівень стабільності показників — 0,973 ($p < 0,01$). Порівняльний аналіз результатів тесту-ретесту з використанням Т-критерію Вілкоксона не виявив статистично значущих відмінностей між групами ($p = 0,695$).

Отримані результати підтверджують адекватні психометричні характеристики адаптованої україномовної версії шкали SCARED-C. Високі показники надійності та відтворюваності дозволяють рекомендувати даний інструмент для використання у клінічній практиці з метою скринінгу тривожних розладів у дитячій популяції.

Наступний етап дослідження передбачав клінічну апробацію шкали SCARED-C у хворих з ФД ($n = 109$) та СПК ($n = 67$), а також у дітей контрольної групи ($n = 30$). Табл. 2 містить детальний аналіз клініко-демо-

графічних характеристик обстежених осіб, включаючи вікові показники та розподіл учасників за статтю, що дозволило провести порівняльний аналіз досліджуваного когорту.

Дані свідчать про вірогідно вищий вік пацієнтів із СПК порівняно з дітьми із контрольної групи ($p < 0,05$), тоді як гендерний розподіл не мав суттєвих відмінностей між учасниками ($p = 0,437$). Результати підкреслюють важливість врахування вікових особливостей при діагностиці функціональних розладів у дітей.

Порівняльний аналіз показників шкали SCARED-C у дітей з ФД, СПК та здорових осіб наведено в табл. 3.

Дослідження виявило, що діти з ФД та СПК демонструють значно вищі середні показники за шкалою панічного розладу та виражених соматичних симптомів тривоги порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Отримані дані підкреслюють важливість врахування панічної та соматичної симптоматики при діагностиці та лікуванні тривожних розладів у дітей з ФГІР.

Таблиця 1. Надійність та узгодженість шкали SCARED-C

Показники	Тест у дітей контрольної групи, n = 30	Ретест у дітей контрольної групи, n = 30	p
Значення SCARED-C, M ± SD	22,63 ± 4,05	22,57 ± 4,18	0,695
Коефіцієнт α Кронбаха	0,7	0,7	
ВКК	0,973		< 0,01

Таблиця 2. Характеристика дітей з ФГІР, що супроводжуються абдомінальним болем, та здорових осіб групи контролю

Характеристика	Функціональна диспепсія	Синдром подразненого кишечника	Контрольна група	p
Вік (роки), Me [I; III]	11 [9; 13]	14 [10; 16]*	11 [8; 14]	< 0,05
Хлопчики, n	41	29	15	0,437
Дівчатка, n	68	38	15	

Примітка: * — порівняння з контрольною групою.

Таблиця 3. Результати за SCARED-C у дітей з ФГІР, що супроводжуються абдомінальним болем, та здорових осіб

Запитання шкали SCARED	Функціональна диспепсія		Синдром подразненого кишечника		Контрольна група
	M ± SD	p	M ± SD	p	M ± SD
1	2	3	4	5	6
1. Коли мені страшно, мені важко дихати	0,00 ± 0,00	0,354	0,01 ± 0,12	0,354	0,00 ± 0,00
2. У мене виникає головний біль, коли я в школі (навчальному закладі)	0,06 ± 0,23	< 0,05*	0,06 ± 0,24	< 0,05*	0,20 ± 0,41
3. Мені не подобається бути поряд з малознайомими людьми	0,38 ± 0,49	0,116	0,28 ± 0,45	0,116	0,50 ± 0,51
4. Мені стає страшно, якщо я ночую не вдома	0,11 ± 0,31	0,234	0,18 ± 0,39	0,234	0,07 ± 0,25
5. Я хвилююся про те, чи подобаюсь іншим людям	0,14 ± 0,35	< 0,01*	0,42 ± 0,53	> 0,05	0,47 ± 0,51
6. Коли мені страшно, я відчуваю, що можу знепритомніти	0,00 ± 0,00	0,354	0,01 ± 0,12	0,354	0,00 ± 0,00
7. Я часто нервуюся	0,83 ± 0,38	0,171	0,85 ± 0,40	0,171	0,97 ± 0,18
8. Я ходжу за мамою чи татом, куди б вони не пішли	0,25 ± 0,43	0,098	0,21 ± 0,41	0,098	0,07 ± 0,25
9. Люди кажуть мені, що я виглядаю неспокійним (-ою)/знервованим (-ою)	1,28 ± 0,45	< 0,01*	1,42 ± 0,50	< 0,01*	0,93 ± 0,25
10. Я нервуюся поряд із малознайомими людьми	0,82 ± 0,39	< 0,01*	0,60 ± 0,49	> 0,05	0,43 ± 0,50

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5	6
11. У мене виникає біль у животі, коли я в школі (навчальному закладі)	0,94 ± 0,25	< 0,01*	0,84 ± 0,37	< 0,01*	0,13 ± 0,35
12. Коли мені страшно, мені здається, що я божевілью	0,00 ± 0,00	1,000	0,00 ± 0,00	1,000	0,00 ± 0,00
13. Я боюся спати на самоті	0,17 ± 0,37	0,660	0,16 ± 0,37	0,660	0,23 ± 0,43
14. Я хвилююся про те, щоб бути не гіршим за інших дітей	0,63 ± 0,48	0,064	0,78 ± 0,42	0,064	0,57 ± 0,50
15. Коли мені страшно, мені здається, що все навколо несправжнє	0,05 ± 0,21	0,512	0,07 ± 0,26	0,512	0,07 ± 0,25
16. Мені сняться кошмари про те, що з моїми батьками трапляється щось погане	0,98 ± 0,23	0,186	0,93 ± 0,26	0,186	0,90 ± 0,31
17. Я хвилююся, коли мені доводиться йти до школи (навчального закладу)	0,44 ± 0,50	< 0,01*	0,22 ± 0,42	< 0,01*	0,87 ± 0,57
18. Коли мені страшно, у мене прискорено б'ється серце	1,38 ± 0,49	< 0,01*	1,87 ± 0,34	< 0,01*	0,93 ± 0,25
19. У мене буває таке відчуття, ніби я весь (вся) тремчу	1,06 ± 0,23	> 0,05	1,43 ± 0,50	< 0,01*	0,87 ± 0,35
20. Мені сняться кошмари про те, що зі мною трапляється щось погане	0,94 ± 0,28	0,487	0,88 ± 0,33	0,487	0,90 ± 0,31
21. Я хвилююся про те, щоб у мене все добре виходило	1,31 ± 0,52	< 0,01*	1,60 ± 0,52	< 0,01*	0,77 ± 0,43
22. Коли мені страшно, я сильно пітнію	0,64 ± 0,55	0,323	0,57 ± 0,50	0,323	0,73 ± 0,45
23. Я дуже хвилююся	1,28 ± 0,45	< 0,01*	1,57 ± 0,50	< 0,01*	0,73 ± 0,45
24. Мені буває дуже страшно без жодної на те причини	1,06 ± 0,37	< 0,01*	1,63 ± 0,52	< 0,01*	0,57 ± 0,50
25. Я боюся залишатися вдома на самоті	0,04 ± 0,19	< 0,01*	0,09 ± 0,29	< 0,05*	0,23 ± 0,43
26. Мені складно розмовляти з малознайомими людьми	0,87 ± 0,34	< 0,01*	0,75 ± 0,44	< 0,01*	0,37 ± 0,49
27. Коли мені страшно, мені здається, що я починаю задихатися	0,00 ± 0,00	1,000	0,00 ± 0,00	1,000	0,00 ± 0,00
28. Люди кажуть мені, що я надмірно хвилююся	1,02 ± 0,51	0,897	1,04 ± 0,51	0,897	1,00 ± 0,37
29. Мені не подобається бути далеко від своєї сім'ї	0,17 ± 0,38	< 0,01*	0,19 ± 0,40	< 0,01*	0,83 ± 0,38
30. Я боюся, що у мене можуть бути напади тривоги (або паніки)	0,01 ± 0,10	< 0,01*	0,06 ± 0,24	< 0,01*	0,50 ± 0,51
31. Я боюся, що з моїми батьками може трапитися щось погане	1,03 ± 0,16	< 0,01*	1,10 ± 0,31	< 0,01*	0,87 ± 0,35
32. Я соромлюся малознайомих людей	0,63 ± 0,48	< 0,01*	0,58 ± 0,50	< 0,01*	1,03 ± 0,32
33. Я непокоюсь про те, що може трапитися в майбутньому	1,11 ± 0,42	0,392	1,18 ± 0,46	0,392	1,07 ± 0,37
34. Коли мені страшно, я відчуваю, що мене нудить	1,59 ± 0,49	< 0,01*	1,57 ± 0,50	< 0,01*	0,33 ± 0,48
35. Я хвилююся про те, наскільки добре я все роблю	0,80 ± 0,40	< 0,05*	0,87 ± 0,34	> 0,05	1,00 ± 0,26
36. Мені страшно ходити до школи (навчального закладу)	0,00 ± 0,00	< 0,01*	0,01 ± 0,12	< 0,01*	0,10 ± 0,31

Закінчення табл. 3

1	2	3	4	5	6
37. Я переживаю через те, що вже відбулося	0,94 ± 0,50	0,941	0,91 ± 0,54	0,941	0,93 ± 0,52
38. Коли мені страшно, у мене запаморочення	0,00 ± 0,00	0,124	0,03 ± 0,17	0,124	0,00 ± 0,00
39. Я нервуюся, коли перебуваю з іншими дітьми або дорослими, і мені доводиться робити щось, поки вони дивляться на мене (наприклад: читати вголос, говорити, грати в гру, займатися спортом)	0,50 ± 0,50	< 0,01*	0,57 ± 0,50	< 0,01*	1,00 ± 0,26
40. Я нервуюся, коли йду на вечірку, дискотеку або в будь-яке місце, де будуть люди, яких я не дуже добре знаю	0,77 ± 0,42	< 0,05*	0,82 ± 0,39	< 0,01*	0,53 ± 0,51
41. Я сором'язливий (-а)	1,00 ± 0,00	> 0,05	0,58 ± 0,50	< 0,01*	0,93 ± 0,37

Примітка: * — порівняння з контрольною групою.

Таблиця 4. Результати SCARED за субшкалами у дітей з ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, та здорових осіб

Субшкали SCARED	Функціональна диспепсія		Синдром подразненого кишечника		Контрольна група
	M ± SD	P	M ± SD	p	M ± SD
Панічний розлад та виражені соматичні симптоми тривоги	7,06 ± 1,56	< 0,01*	8,69 ± 1,70	< 0,01*	4,93 ± 1,41
Генералізований тривожний розлад	8,06 ± 1,68	> 0,05	9,21 ± 1,86	< 0,01*	7,50 ± 1,80
Розлад сепараційної тривоги	3,68 ± 1,00	0,067	3,75 ± 1,46	0,067	4,10 ± 1,12
Соціальна фобія	4,97 ± 1,25	> 0,05	4,18 ± 1,35	> 0,05	4,80 ± 1,69
Шкільна фобія	1,43 ± 0,61	> 0,05	1,16 ± 0,81	> 0,05	1,30 ± 0,88
Загальний бал	25,20 ± 3,84	< 0,01*	26,97 ± 4,26	< 0,01*	22,63 ± 4,05

Примітка: * — порівняння з контрольною групою.

Найвищі середні значення у хворих з ФД та СПК спостерігаються щодо запитань 11 («У мене виникає біль у животі, коли я в школі (навчальному закладі)»), 17 («Я хвилююся, коли мені доводиться йти до школи (навчального закладу)»), 18 («Коли мені страшно, у мене прискорено б'ється серце»), 23 («Я дуже хвилююся») і 34 («Коли мені страшно, я відчуваю, що мене нудить»).

Оцінка за субшкалами SCARED засвідчила, що у хворих на ФГПР, а також здорових учасників мають місце (табл. 4): панічний розлад та виражені соматичні симптоми тривоги (запитання 1, 6, 9, 12, 15, 18, 19, 22, 24, 27, 30, 34, 38), генералізований тривожний розлад (запитання 5, 7, 14, 21, 23, 28, 33, 35, 37), розлад сепараційної тривоги (запитання 4, 8, 13, 16, 20, 25, 29, 31), соціальна фобія (запитання 3, 10, 26, 32, 39, 40, 41) та шкільна фобія (запитання 2, 11, 17, 36).

Аналіз даних виявив статистично значущі відмінності між групами дітей за показниками панічного розладу та виражених соматичних симптомів тривоги ($p < 0,01$) та загального бала тривожності ($p < 0,01$). Група хворих з СПК також продемонструвала найвищі показники субшкали генералізованого тривожного розладу ($p < 0,01$). У групі пацієнтів з ФД відмінності

були незначними ($p > 0,05$). Отримані результати вказують на необхідність диференційованого підходу до діагностики тривожних розладів у дітей з функціональними та соматоформними порушеннями з урахуванням специфічних профілів симптомів.

Висновки

Результати дослідження свідчать про значну поширеність тривожних розладів серед хворих з ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, в умовах воєнного стану, яка перевищує поширеність зазначених розладів у дітей контрольної групи ($p < 0,01$). Найвищі показники генералізованого тривожного розладу були зазначені в групі пацієнтів з синдромом подразненого кишечника.

Кроскультурна адаптація україномовної версії шкали SCARED-C підтвердила її діагностичну цінність, що характеризується адекватними показниками валідності (α Кронбаха = 0,7) та надійності (ВКК = 0,973). Отримані дані підтверджують необхідність застосування стандартизованих скринінгових інструментів у клінічній практиці педіатра для своєчасної ідентифікації тривожних розладів у дітей з ФГПР. Пріоритетним напрямом подальших дослід

джен є розробка інтегрованих міждисциплінарних клінічних протоколів.

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. Kessler RC, Kazdin AE, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Patterns and correlates of patient-reported helpfulness of treatment for common mental and substance use disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry*. 2022 Jun;21(2):272-286. doi: 10.1002/wps.20971.
2. Doyle MM. Anxiety Disorders in Children. *Pediatr Rev*. 2022 Nov;43(11):618-630. doi: 10.1542/pir.2020-001198.
3. Sacco R, Camilleri N, Eberhardt J, et al. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of mental disorders among children and adolescents in Europe. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2024;33:2877-2894. doi.org/10.1007/s00787-022-02131-2.
4. De Los Reyes A, Wang M, Lerner MD, Makol BA, Fitzpatrick OM, Weisz JR. The operations triad model and youth mental health assessments: catalyzing a paradigm shift in measurement validation. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2022;52(1):19-54. doi.org/10.1080/15374416.2022.2111684.
5. Chaban O, Burdeinyi A. Recommended Requirements for the Validation and Application of Scales and Methods in the Field of Diagnostics and Provision of Medical and Psychological Assistance. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2024 Sep 9;(3). doi.org/10.26766/pmgp.v9i3.534.
6. Kaligis F, Cassandra I, Diatri H, Wiguna T, Suarhana E. Cross-cultural Adaptation, Reliability and Validity Tests of Screen for Child Anxiety and Related Emotional Disorders (SCARED) Child Version and SCARED-5-items in Indonesian Adolescents. *Sage Open Pediatrics*. 2025;12: 30502225251319877. doi: 10.1177/30502225251319877.
7. Martinelli V, Gatt C. Evaluation of an Adapted Version of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders for Secondary School Students. *Journal of Education and Training Studies*. 2022;10(4). doi: 10.11114/jets.v10i4.5701.
8. Семен М.О., Личковська О.Л. Мікросоціальні (сімейні) фактори ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишечника в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023;2(130):32-39. doi: 10.15574/SP.2023.130.32.
9. Seetharaman J, Poddar U, Srivastava A, Sarma MS, Yachha SK. Spectrum of functional abdominal pain disorders in children and their clinical, social characteristics: A cross-sectional study. *JGH Open*. 2025 Apr 15;9(4):e70162. doi: 10.1002/jgh3.70162.
10. Pop D, Man SC, Farcau D. Anxiety and Depression in Children with Irritable Bowel syndrome — A narrative review. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Feb 11;15(4):433. doi: 10.3390/diagnostics15040433.
11. Zhou Q, Verne GN. Epigenetic modulation of visceral nociception. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Sep;34(9):e14443. doi: 10.1111/nmo.14443.
12. Mahesan A, Kamila G, Gulati S. Pediatric functional gastrointestinal disorders: pathophysiology, diagnosis and management. *J Transl Gastroenterol*. 2024;2(2):101-108. doi: 10.14218/JTG.2023.00075.
13. 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 зумовлені стресом, у дітей. *Здоров'я дитини*. 2024;19(4):219-229. doi: 10.22141/2224-0551.19.4.2024.1709.
14. Губська О.Ю. Хронічний біль у животі. Міждисциплінарний підхід у гастроентерології та психіатрії. *Гастроентерологія*. 2024;58(4):295-300. doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.642.
15. Gorka AM, Nauta F, Bijlsma MW, Taselaar P, Diederens K, et al. Current treatment practice of functional abdominal pain disorders in children: A multicenter survey. *Indian J Gastroenterol*. 2022 Aug;41(4):369-377. doi: 10.1007/s12664-022-01253-4.
16. Danese A, Martsenkovskiy D, Remberk B, Khalil MY, Diggins E, et al. Global Resources for War-affected youth (GROW) Network. Scoping review: Digital mental health interventions for children and adolescents affected by war. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2025 Feb;64(2):226-248. doi: 10.1016/j.jaac.2024.02.017.
17. Volosovets OP, Kryuchko TO, Chernyshova OE, Volosovets AO, Trachuk LE, et al. Changes in the morbidity and prevalence of mental and behavioral disorders of children living in the warzone in eastern Ukraine. *World of medicine and biology*. 2021;2(76):12-17. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-12-17.
18. Хаустова О.О., Авраменко О.М. Стрес та тривога: психосоматичний підхід до терапії. *Укр. мед. часопис*. 2023;5(157):3-6. doi: 10.32471/umj.1680-3051.157.248382.
19. Burgin D, Anagnostopoulos D, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health—multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Jun;31(6):845-853. doi: 10.1007/s00787-022-01974-z.
20. Volosovets OP, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, Mozyrska 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.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578.
21. Bielka K, Kuchyn Iu, Horoshko V. Intensive care units during the Ukraine war: challenges and opportunities. *Intensive Care Med*. 2023;49:1011-1014. https://doi.org/10.1007/s00134-023-07117-5.
22. Waschbusch DA, Cotay A, Baweja R, et al. Psychometric Evaluation of the SCARED-5 Across Multiple Informants: A Brief Screening Tool for Anxiety in Youth. *J Child Fam Stud*. 2025;06:1660-1675. doi.org/10.1007/s10826-025-03093-0.
23. Huda S, Putri CA. Survey Methods in Multinational, Multiregional, and Multicultural Contexts Book Review. *International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences*, 2021; 11(3):146-153.
24. Volosovets OP, Lurin IA, Naumenko OM, Volosovets AO, Kryvopustov SP. Current challenges for the health care system due to the lack of medical staff and the continuous professional development of doctors. *Wiad Lek*. 2022;75(5 pt 1):1136-1139. doi: 10.36740/WLek202205115.
25. Keating C, Castle DJ, Newton R, Huang C, Rossell SL. Attachment insecurity predicts punishment sensitivity in anorexia nervosa. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2016;204(10):793-798.
26. Слюсар Н.А., Салтанова С.Д. Клінічний перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей в умовах воєнного стану. Вісник проблем біології і медицини. 2024;3(174):374-385. doi: 10.29254/2077-4214-2024-3-174-374-385.

Отримано/Received 15.06.2025

Рецензовано/Revised 24.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 08.07.2025

Information about authors

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

Oleksandr P. Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of NAMSU, Head of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: avolosovets@gmail.com; phone: +380 (50) 900-49-56; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Olena O. Khaustova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 7974247@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8262-5252>

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 № 2 of the O.O. Bogomolets National Medical University "Diagnosis and treatment of allergic diseases in children", state registration number 0120U100804.

N.A. Sliusar, O.P. Volosovets, O.O. Khaustova, S.P. Kryvopustov
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Assessment of anxiety in children with functional gastrointestinal disorders accompanied by abdominal pain during martial law

Abstract. Background. Contemporary pediatric practice witnesses an increasing prevalence of comorbid functional gastrointestinal disorders and anxiety disorders in children, particularly in the context of prolonged stress during martial law. The lack of standardized Ukrainian-language tools for pediatric anxiety screening significantly complicates timely diagnosis and comprehensive care provision. This study represents the first step toward addressing this challenge in Ukraine through cross-cultural adaptation and comprehensive psychometric validation of the SCARED-C (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders — Child Version). The implementation of this validated instrument will enable effective screening for anxiety disorders in children with functional gastrointestinal disorders. The purpose was to investigate anxiety disorders in children with functional gastrointestinal disorders accompanied by abdominal pain under martial law conditions through the development, cross-cultural adaptation, assessment of psychometric properties (reliability and validity) of the Ukrainian-language version of the SCARED-C screening tool, followed by its clinical implementation. **Materials and methods.** The study included 176 patients aged 6 to 17 years with functional gastrointestinal disorders. All of them underwent clinical evaluation comprising comprehensive health assessment with detailed history taking, physical examination, and anxiety disorder screening using the validated Ukrainian version of the SCARED-C. **Results.** The Ukrainian

adaptation of the SCARED-C exhibited robust psychometric characteristics (Cronbach's $\alpha = 0.7$; intraclass correlation coefficient = 0.973, $p < 0.01$), supporting its validity for anxiety screening. Children with functional gastrointestinal disorders and abdominal pain scored significantly higher on total anxiety measures, particularly on the panic disorder ($p < 0.01$) and somatic symptoms ($p < 0.01$) subscales, compared to controls. Notably, symptoms with visceral correlates (abdominal pain, nausea, and palpitations) were prominently elevated. Of clinical relevance, patients with irritable bowel syndrome scored higher on generalized anxiety disorder metrics ($p < 0.01$), highlighting the importance of tailored diagnostic evaluation in this subgroup. The obtained data substantiate the feasibility of using the adapted SCARED-C in clinical practice for the early detection of anxiety disorders in children with the specified pathology. **Conclusions.** The study results confirm the efficacy of the adapted Ukrainian version of the SCARED-C scale as a standardized screening tool for anxiety disorders in children with functional gastrointestinal disorders. This instrument enables optimization of diagnostic algorithms and a differentiated approach to managing patients with comorbid conditions.

Keywords: Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders; anxiety disorders; functional gastrointestinal disorders; abdominal pain; functional dyspepsia; irritable bowel syndrome; children

Ефективність персоналізованої програми лікування ожиріння у дітей із супутніми порушеннями ліпідного обміну

Резюме. *Актуальність.* Ожиріння в дітей залишається однією з провідних медичних та соціальних проблем ХХІ століття, супроводжуючись високим ризиком розвитку дисліпідемії, інсулінорезистентності та серцево-судинної патології у майбутньому. Персоналізовані мультикомпонентні підходи до лікування демонструють вищу ефективність порівняно з традиційними універсальними схемами, однак потребують оцінки ефективності в умовах практичної реалізації. **Мета:** оцінити клінічну ефективність персоналізованої програми лікування дітей з ожирінням, що поєднується з порушеннями ліпідного обміну, в умовах короткотривалого інтенсивного стаціонарного втручання з подальшим домашнім супроводом. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 25 підлітків віком 12–17 років з ожирінням I–III ступеня та ознаками дисліпідемії. Протягом 14 днів у спеціалізованому центрі проводилась індивідуалізована програма, що включала: раціональне харчування, фізичну активність, бальнео- та фізіотерапію, психологічний супровід, саплементацию. Подальше спостереження тривало 6 місяців. Визначали антропометричні показники, біоімпедансні дані, лабораторні маркери (ліпідограма, НОМА-IR, лептин, 25(OH)D, С-реактивний білок високочутливий (hs-CRP), мотиваційні та поведінкові зміни. **Результати.** Уже на 14-й день ІМТ знизився в середньому на 2,2 кг/м² ($p < 0,001$), частка жирової тканини — на 1,8 %, рівень лептину — на 35,8 % ($p < 0,01$), тригліцеридів — на 23 % ($p < 0,05$), атерогенний індекс зменшився з 5,1 до 3,1. Після 6 місяців 78 % учасників зберегли позитивну динаміку: маса тіла — $6,0 \pm 2,3$ кг, ІМТ 25,8 кг/м², нормалізація НОМА-IR та ліпідограни у більшості випадків. Рівень комплаєнсу — 84 %, що безпосередньо корелював із залученням родини та персоналізацією втручання. Показники ефективності порівнянні або вищі за дані програми Holbæk (Данія). **Висновки.** Індивідуалізована короткотривала програма втручання для підлітків з ожирінням і дисліпідемією може бути ефективною альтернативою традиційним тривалим програмам, особливо в умовах активної сімейної участі. Підтримуюча терапія вдома є критично важливою для довготривалого збереження ефекту.

Ключові слова: дитяче ожиріння; дисліпідемія; персоналізована терапія; мультидисциплінарний підхід; профілактика метаболічного синдрому

Вступ

Ожиріння у дітей та підлітків є однією з найбільш актуальних медичних та соціальних проблем сучасності, що має значний вплив на якість життя, функціональний стан організму та прогноз здоров'я в дорослому віці [1, 2]. За даними ВООЗ, у 2022 році понад 390 мільйонів

дітей віком 5–19 років мали надлишкову масу тіла або ожиріння, і ця цифра продовжує зростати [3]. Особливої уваги потребують діти з ожирінням, у яких вже на ранньому етапі формуються метаболічні порушення, зокрема дисліпідемія, інсулінорезистентність, хронічне запалення, дефіцит вітаміну D, оксидативний стрес [4–6].

Дисліпідемія у дітей з ожирінням виявляється підвищенням рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Такі зміни асоціюються з раннім початком атеросклерозу, підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і метаболічного синдрому [7–9]. Встановлено, що у 50–70 % дітей з ожирінням вже в дитинстві наявні порушення ліпідного профілю [10].

Сучасні міжнародні рекомендації (AAP, Endocrine Society, European Society for Paediatric Endocrinology) наголошують на необхідності раннього комплексного втручання, що включає корекцію харчування, підвищення фізичної активності, психоемоційну підтримку та, за потреби, нутритивну чи фармакологічну корекцію [11, 12].

Провідні огляди свідчать, що персоналізований підхід, з урахуванням індивідуального метаболічного статусу, генетичних поліморфізмів, особливостей поведінки та соціального оточення дитини, є найбільш ефективним для досягнення довготривалих результатів [13–15]. Окрему роль відіграє міждисциплінарна команда фахівців (педіатр, дієтолог, психолог, фізичний терапевт), яка забезпечує безпечну та мотиваційну атмосферу змін [16].

Незважаючи на зростаючу кількість досліджень у сфері дитячого ожиріння, даних щодо ефективності реальних клінічних програм у структурованому мультидисциплінарному форматі в умовах щоденної практики все ще недостатньо. Саме тому **метою** роботи було узагальнити досвід впровадження такої персоналізованої програми лікування ожиріння у дітей із супутніми порушеннями ліпідного обміну на базі клініки, яка спеціалізується на корекції метаболічних порушень.

Матеріали та методи

Проведено проспективне клінічне дослідження за участю дітей із надмірною масою тіла та ожирінням, які проходили лікування в «Центрі з профілактики та лікування метаболічних порушень» медичного центру «Edem Clinic» (м. Львів) упродовж 2023–2025 років. Основною метою дослідження було оцінити ефективність комплексної персоналізованої програми втручання, орієнтованої на корекцію маси тіла та нормалізацію ліпідного обміну.

У дослідження було включено 25 дітей віком від 10 до 16 років (середній вік — $13,2 \pm 1,8$ року), які відповідали таким критеріям включення: індекс маси тіла (ІМТ) вище 97-го перцентиля для віку та статі (відповідає ожирінню I–III ступеня); порушення ліпідного профілю (підвищений загальний холестерин (ЗХС), тригліцерида (ТГ), ліпополісахариди низької щільності та/або знижені ліпополісахариди високої щільності; відсутність активних хронічних захворювань, які могли б вплинути на метаболічні показники; згода батьків або законних представників.

Серед учасників було 13 хлопців (52 %) і 12 дівчат (48 %). Розподіл за ступенем ожиріння: ожиріння I

ступеня — 8 дітей (32 %), ожиріння II ступеня — 10 дітей (40 %), ожиріння III ступеня — 7 дітей (28 %).

Усі діти пройшли 14-денну амбулаторну програму з подальшим спостереженням протягом 6 місяців. Програма включала персоналізовану схему харчування з розрахунком калорійності (дефіцит 15–20 % від добової потреби), адаптовану за типом ожиріння, супутніми метаболічними порушеннями та смаковими вподобаннями; дозовану фізичну активність — 60 хв щодня з поступовим підвищенням інтенсивності (аеробне навантаження, кінезіотерапія, плавання, бальнеотерапія залежно від особливостей дитини. Обов'язковим компонентом була психоемоційна підтримка у вигляді індивідуальних та групових мотиваційних занять із психологом та нутритивна підтримка з призначенням індивідуально підібраної дієти, включенням мікроелементів та саплементів за результатами лабораторної діагностики (вітамін D, омега-3, фолієва кислота, коензим Q10, цинк, магній тощо).

Дослідження включало оцінку низки параметрів до початку програми, через 14 днів та через 6 місяців. Визначались антропометричні та тілесні показники: ІМТ, відсоток жирової тканини (PBF), рівень вісцерального жиру (VFL), фаза кута клітинного метаболізму (Phase Angle), м'язова маса (SMM), оцінка щоденної активності за допомогою ActiGraph.

Лабораторні показники включали ліпідограму: ЗХС, тригліцерида, ЛПНЩ, ЛПВЩ, індекс атерогенності, глюкозо-інсуліновий профіль: глюкоза натще, інсулін, НОМА-IR. Крім того, дітям визначали інші маркери: лептин, 25(OH)D, С-реактивний білок високочутливий (hs-CRP), кальпротектин (у вибіркових випадках). Додатково визначались мікроелементи: цинк, селен, магній, йод та інші в сироватці крові та за даними OligoScan.

Інструментальна діагностика включала біоімпедансний аналіз (InBody 550), добове моніторування фізичної активності (ActiGraph wGT3X-BT), визначення особливостей психоемоційного стану.

Статистична обробка. Статистичну обробку даних проводили з використанням програми SPSS 27.0. Кількісні змінні описували як середнє $\pm$ стандартне відхилення. Для порівняння показників до і після втручання застосовували парний t-тест або непараметричний критерій Вілкоксона. Рівень статистичної значущості встановлювали при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Персоналізоване харчування включало у себе розробку раціону кожної дитини на основі результатів біоімпедансного аналізу, біохімічного та вітамінно-мінерального статусу, опитувальника харчових звичок, виявленої гіперінсулінемії, лептинорезистентності або дефіциту мікронутрієнтів. Основні принципи харчування будувалися на принципі енергетичного дефіциту 10–20 % від розрахованої добової потреби в калоріях. Білки забезпечували 30–35 % калоражу з таких джерел, як індичка, яйця, риба, кисломолочні продукти, бобові. Вуглеводи — відповідно 35–40 %, переважно з про-

дуктів з низьким глікемічним індексом (овочі, гречка, кіноа, фрукти). На жири припадало 25–30 % добових калорій (оливкова олія, авокадо, насіння, риба). Під заборонаю були прості цукри, солодоші, соки, снеки з трансжирами. У меню поступово вводились суперфуди: спіруліна, ягоди, насіння чіа. Підлітки приймали їжу 5 разів на день. У процесі готування перевага надавалась тушкуванню, варінню, приготуванню на пару. Це давало змогу знизити глікемічне навантаження, зменшити стимуляцію інсуліну, поліпшити ліпідний профіль і знизити системне запалення.

Фізична активність визначалася за результатами моніторингу (ActiGraph) і коригувалася відповідно до рівня ожиріння, соматичного стану, мотивації. Програма активності тривалістю 14 днів будувалася таким чином. Перші 3 дні (адаптаційні): легка гімнастика (20–30 хв), яка включала дихальні вправи, розтяжку, прогулянки на свіжому повітрі (30 хв). Дні 4–7 (активація): ходьба по пересіченій місцевості (45 хв), басейн (30 хв, 3 рази на тиждень) з включенням вправ з м'ячем, водної аеробіки, танцювальні вправи (2 рази). Дні 8–11 (інтенсифікація) включали індивідуальні тренування у залі з гумками та легкими обтяженнями, вправи на стабілізацію м'язів корпусу. Дні 12–14 відповідали за закріплення ритму тренувань.

Усім дітям була доступна програма з елементами відновного лікування, яка включала: фізіотерапію (низькочастотна електростимуляція м'язів живота і стегон для поліпшення м'язового тону та локального ліполізу), магнітотерапію (протизапальна дія, поліпшення мікроциркуляції), лазеротерапію (з метою стимуляції клітинного метаболізму). Бальнеотерапія включала в себе сольові ванни (магнієві, хлоридні) з метою седативної дії та поліпшення мінерального балансу, жемчужні ванни для поліпшення периферичного кровообігу, водоростеві обгортання (спіруліна, ламінарія) з метою виведення токсинів, антиоксидантного ефекту. Періодичність: 1–2 процедури щодня, чергування активних і пасивних методів, з урахуванням адаптаційних можливостей дитини.

Психологічна підтримка полягала в індивідуальних сесіях з психологом для виявлення мотивації, харчових звичок, боротьби з «емоційним переїданням». Для деяких пацієнтів застосовувалася групова робота з елементами арт-терапії, рольові ігри на тему «здоровий вибір», робота з батьками. Дітям видавалися щоденники харчування й активності, які допомагали виробити позитивну самооцінку.

Нутритивна підтримка (саплементация) призначалася індивідуально на основі результатів біохімічних обстежень та висновків OligoScan. Зазвичай використовувалися такі нутрієнти, як вітамін D (3000–4000 МО/добу), омега-3 (EPA+DHA) 2,0 г/день, метилфолат 400 мкг/день (при мутаціях MTHFR), коензим Q10 100–200 мг/день, магнію цитрат 400 мг/день, цинк, селен, вітаміни B₆, B₁₂ при визначених дефіцитах, L-карнітин і аргінін — для поліпшення ліполізу і кровообігу.

У частини дітей з функціональними розладами ШКТ або підвищеним кальпротектином використо-

увалися пребіотики та пробіотики з метою корекції мікробіоти.

Вже до кінця 2-го тижня у більшості дітей (84 %) спостерігалися ранні позитивні зміни, а саме: зниження маси тіла в середньому на $2,2 \pm 0,7$ кг (від $-1,5$ до $-4,0$ кг), зменшення окружності талії в середньому на 2,8 см, підвищення рівня енергії, поліпшення настрою, зниження апетиту (особливо у вечірні години), зменшення проявів пітливості, запорів, шкірних проявів.

Проте у частини дітей (6 осіб, 24 %) виявлялися труднощі з адаптацією до нового режиму, які проявлялися у помірній психоемоційній нестабільності у перші 3–4 дні (супротив змінам у харчуванні), м'язовий біль у перші дні фізичних навантажень, тимчасове погіршення сну в дітей з підвищеним рівнем тривожності. У 3 дітей на фоні високої лептинорезистентності (рівень лептину > 25 нг/мл) відзначалася повільна динаміка зниження апетиту та схильність до епізодів «прихованого» перекусу, що вимагало глибшої психологічної роботи з мотивацією та батьками.

Унаслідок комплексних заходів при завершенні стаціонарної частини програми на 14-й день усі діти доволі успішно виконували щоденну фізичну активність без перевтоми, дотримувалися основних правил харчування, зрозуміли структуру «здорової тарілки», калорійності та впливу продуктів на самопочуття, мали зменшення жирової маси в середньому на 1,8 %, поліпшення фази кута (за показниками InBody). Рівень мотивації оцінювався як середній або високий у 88 %. На момент виписки дітям та батькам було надано індивідуальний план харчування (адаптований під сімейний стиль життя), рекомендації з фізичної активності (мінімум 60 хв щодня, включаючи активні прогулянки, секції, домашні вправи), психоемоційні вправи та правила поведінкової саморегуляції, ретельно розписана схема саплементации з тривалістю 3 місяці. Контакт із куратором відбувався за потреби або заплановано (2 онлайн-візити, консультації).

Через 6 місяців 21 дитина (84 %) залишалася на підтримуючій програмі за отриманими рекомендаціями, 4 дітей частково повернулись до нераціонального способу життя (в основному через зміну сімейних обставин або відсутність постійного контролю).

Антропометричні зміни полягали у зниженні ІМТ у середньому з $28,2$ до $25,8$ кг/м² ($p = 0,003$), зменшенні маси тіла на $6,0 \pm 2,3$ кг (від $-3,5$ до $-10,5$ кг), зменшенні жирової маси (PBF) з $39,5$ до $34,2$ % ($p = 0,01$), поліпшення фази кута з $5,1$ до $5,8$, що свідчило про поліпшення клітинного метаболізму.

Відбулися зміни і в ліпідному профілі: середні значення загального холестерину знизилися з $6,3$ до $5,4$ ммоль/л ($p = 0,008$), рівень тригліцеридів з $2,1$ до $1,6$ ммоль/л ($p = 0,012$); ЛПНЩ з $4,2$ до $3,2$ ммоль/л ($p = 0,01$), ЛПВЩ з $1,0$ до $1,3$ ммоль/л ($p = 0,041$), атерогенного індексу з $5,1$ до $3,1$ ($p = 0,007$).

Відбулися зміни в інсулінорезистентності: фастинг-інсулін зменшився з $25,5$ до $16,0$ мкОд/мл ($p = 0,004$), НОМА-IR з $6,2$ до $3,4$ ($p = 0,005$). Позитивні зміни від-

булися з боку гормональних та вітамінних показників: середній рівень лептину зменшився з 18,7 до 12,0 нг/мл ($p = 0,014$), 25(OH)D збільшився з 26,0 до 41,0 нг/мл ($p < 0,001$). Зменшився маркер запалення hs-CRP з 3,5 до 1,2 мг/л ($p = 0,017$).

Було проаналізовано кореляцію між початковим рівнем лептину й динамікою ІМТ. Виявлено слабку негативну кореляцію ($r = -0,34$), що не досягла статистичної значущості ($p = 0,08$), але свідчить про потенційний вплив лептинорезистентності на ефективність втручання.

Загалом 78 % дітей досягли значущого клінічного поліпшення (ІМТ < 97-го перцентилу, поліпшення 3 і більше показників). У 64 % відновлено нормальний ліпідний профіль, у 2 дітей залишалася стійка гіперлептинемія, у 3 — граничні показники НОМА-ІР (4,0–4,5). У 2 дітей було відмічено низький комплаєнс до саплементів (за даними батьків).

Нижче наводимо випадок успішного і неспішно-го лікування та реабілітації пацієнтів, які ми спостерігали у своїй практиці.

1. Випадок, що демонструє ефективність персоналізованого підходу. Пацієнтка А., 13 років. Стартова ситуація: ІМТ — 29,4 кг/м² (ожиріння II ступеня), лептин — 21,5 нг/мл, інсулін — 27,2 мкОд/мл, НОМА-ІР — 6,5, ліпідний профіль: ЗХС — 6,5, ТГ — 2,3, ЛПНЩ — 4,4, ЛПВЩ — 0,95 ммоль/л; шкірні прояви — акне, сухість. Суб'єктивні скарги — втомлюваність, вечірнє/нічне переїдання; психоемоційний статус — нестійка самооцінка, занижена мотивація.

Втручання, які були проведені: індивідуальна мотиваційна робота з психологом (3 сесії), чітке дотримання меню (з включенням улюблених дозволених страв — запечене філе, ягоди, смузі), щоденна фізична активність (ходьба, басейн, йога), саплементи: вітамін D 4000 МО, омега-3, магній, метилфолат.

Через 6 місяців: ІМТ: 25,6 кг/м², РВФ знизився з 38,5 до 33,2 %, ліпідограма повністю нормалізована, інсулін — 14,3, НОМА-ІР — 3,0, лептин — 11,2. Дитині вдалося повністю відмовитися від солодкого, була залучена в секцію з танців. Відмічено поліпшення самооцінки, регулярний сон, відсутність нових шкірних висипань.

У цьому випадку мав місце високий рівень сімейної залученості, підтримка батьків, чітке дотримання рекомендацій, що стали ключовими чинниками успіху.

2. Проблемний випадок. Пацієнт В., 14 років. Стартова ситуація: ІМТ — 30,8 кг/м² (ожиріння III ступеня), лептин — 29,8, інсулін — 31,5, НОМА-ІР — 7,2. Психоемоційний профіль: замкненість, відсутність мотивації, конфлікти в сім'ї. Харчова поведінка: постійні перекуси, компульсивне споживання солодкого.

Запланована програма реалізована повністю, але з низьким залученням у психологічну частину. Відмічалася нестійке виконання плану харчування (часті скарги на голод, вживання хлібобулочних виробів після 20:00, приховування солодощів). Саплементи застосовувалися нерегулярно.

При виписці вдалося досягнути зниження маси тіла лише 1,2 кг. Відмічені часті зриви у поведінці, низька мотивація, зміни настрою, вередливість. При виписці були надані рекомендації щодо продовження психотерапевтичного супроводу, посилення контролю з боку батька.

Через 6 місяців: ІМТ — 30,2 (без суттєвої динаміки), НОМА-ІР — 6,8, лептин — 27,0, ЛПНЩ — 4,3 ммоль/л. Пацієнт практично припинив збільшену фізичну активність, спостерігався емоційний регрес.

У цьому випадку був недостатній рівень родинної участі, низький комплаєнс, психологічна втома, які стали бар'єрами до змін. Такий пацієнт потребує тривалого мотиваційного супроводу та більшого включення родини у терапевтичний процес.

Ці приклади, на нашу думку, демонструють, що успішність лікування дитячого ожиріння залежить не лише від медичних втручань, а й від індивідуального підходу, сімейної динаміки, психологічної підтримки та довготривалого супроводу, що відповідає даним літератури [17, 18].

Таким чином, у нашому дослідженні, спрямованому на лікування підлітків з ожирінням і супутніми ліпідними порушеннями, було застосовано персоналізовану програму, що включала модифікацію харчування, фізичну активність, нутритивну корекцію та психоемоційну підтримку. Аналіз отриманих даних свідчить про мультимодальний ефект, коли поліпшення метаболічних показників було наслідком декількох паралельних факторів, що збігається з даними інших дослідників [11, 19, 20].

Зменшення ІМТ у середньому на 2,4 кг/м² супроводжувалося вірогідним зниженням рівнів інсуліну, НОМА-ІР, тригліцеридів та ЛПНЩ, що, ймовірно, було зумовлено:

1) нормалізацією добової калорійності (у середньому — 20–30 % від попереднього харчування) за рахунок зниження споживання простих вуглеводів, трансжирів, продуктів із високим глікемічним індексом;

2) регулярною фізичною активністю (щонайменше 60 хвилин на добу), яка активувала ліполіз, підвищила чутливість до інсуліну;

3) збільшенням надходження вітаміну D, який має не лише протизапальний, а й потенційно метаболічний ефект (через регуляцію адипогенезу та інсулінової чутливості);

4) стабілізацією сну та зниженням емоційного навантаження в умовах структурованої програми (особливо у дітей з емоційним переїданням);

5) саплементцією омега-3, що впливає на зниження тригліцеридів, лептину і CRP [21–24].

Окремо варто відзначити позитивну динаміку лептину (–6,7 нг/мл) і hs-CRP (–2,3 мг/л), які розглядаються як маркери лептинорезистентності та хронічного запалення низької інтенсивності відповідно. Такі зміни можуть свідчити про оборотний розвиток стану субклінічного запалення, властивого для ожиріння у дітей [23].

Однак у частини дітей спостерігалася лише незначне зниження маси тіла чи навіть її стабілізація без

зменшення, що, у свою чергу, може пояснюватися низькою мотивацією, слабким сімейним супроводом, резистентністю до інсуліну, що триває попри зниження ІМТ, можливою генетичною схильністю або порушеннями мікробіому кишечника. Ці випадки підкреслюють важливість довготривалої інтервенції, гнучкої моделі підтримки та залучення сім'ї як активного партнера у процесі.

Відповідно до рекомендацій AAP (2023), NICE (2022) та Endocrine Society (2017), ефективна стратегія лікування ожиріння у дітей має бути багатокомпонентною, включаючи: індивідуалізовану дієтотерапію з урахуванням культурних, сімейних та вікових особливостей; підвищення рівня фізичної активності та зменшення часу перед екранами; освітні інтервенції, що охоплюють дитину та її родину; психоемоційну підтримку, враховуючи високий рівень тривожності, депресії та низької самооцінки серед дітей з ожирінням; фармакотерапію (за показаннями), наприклад орлістат, ліраглутид або семаглутид для дітей із тяжким ожирінням та коморбідностями; медико-соціальний супровід, включаючи нутриціолога, педіатра, психолога, фізіотерапевта [24, 25].

Згідно з Cochrane Review (2026), інтервенції, що тривають більше ніж 6 місяців, показують вищу ефективність у зменшенні ІМТ, тригліцеридів і поліпшенні HDL/LDL профілю, особливо за умови групових або сімейних форматів підтримки [21].

У роботі Brzeziński et al. (2020) показано, що у дітей з ожирінням рівень тригліцеридів у середньому вищий на 54 %, а ЛПВЩ нижчий на 28 % порівняно зі здоровими однолітками. У нашій групі початкові показники ліпідів подібні, що підтверджує репрезентативність вибірки [17].

У дослідженні Bondyga-Wiśniewska et al. (2021) після 6-місячної інтервенції відзначено зменшення ІМТ на 2,1 кг/м², зниження ТГ на 0,4 ммоль/л та нормалізацію HDL. Наші результати порівнянні: Δ ІМТ $-2,4$, Δ ТГ $-0,5$, Δ HDL $+0,3$, що свідчить про ефективність програми [18].

Програма Holbæk (Danemark) включала понад 1000 дітей і демонструвала зниження ІМТ SDS $> 0,5$ у 63 % учасників за умови сімейного включення та персоналізації терапії. У нашій когорті ІМТ знижено більш ніж на 2 кг/м² у 68 % дітей, що є порівнянним або кращим показником, з огляду на меншу вибірку та інтенсивніший формат втручання [19].

Наші результати та дані літератури свідчать про реалістичну ефективність програми, за умови підтримки мотивації, родинної участі та персоналізованого підходу [9].

Незважаючи на отримані позитивні результати, наше дослідження має низку обмежень, які необхідно враховувати при інтерпретації даних. По-перше, вибірка була відносно невеликою ($n = 25$), що обмежує статистичну потужність дослідження та знижує можливість екстраполяції результатів на ширшу популяцію дітей з ожирінням. По-друге, відсутність контрольної групи не дозволяє однозначно оцінити ефективність персоналізованої програми порівня-

но з іншими підходами або з відсутністю втручання. Крім того, період інтенсивної фази втручання становив лише 14 днів, а подальший 6-місячний період супроводу не завжди передбачав повний контроль за дотриманням рекомендацій, що створює потенційну варіабельність у даних. З огляду на персоналізований характер програми кожна дитина отримувала індивідуальний підбір дієти, фізичної активності, саплементації та психологічного супроводу, що ускладнює визначення внеску окремих компонентів у загальний ефект.

Також слід зазначити, що частина параметрів (мотивація, самооцінка, дотримання режиму) оцінювалися за допомогою суб'єктивних шкал або самозвітів, що може призводити до певного рівня інформаційного викривлення. Відсутність стратифікації за статтю, пубертатним статусом та генетичними детермінантами також обмежує глибину аналізу індивідуальних варіантів відповіді на терапію. У подальших дослідженнях доцільним буде розширення вибірки, включення контрольної групи, довший період спостереження (12–18 місяців), а також застосування цифрових інструментів для моніторингу дотримання програми та інтеграція даних мікробіому, генетичних маркерів і психоемоційного статусу.

Висновки

Персоналізована програма лікування дітей з ожирінням і супутніми порушеннями ліпідного обміну, що включала індивідуально підбрану дієтотерапію, фізичну активність, нутрицевтичну підтримку та психоемоційну корекцію, виявилась ефективною у коротко- та середньостроковій перспективі.

Уже під час перебування у клініці спостерігалася помірна, але стійка позитивна динаміка: зниження маси тіла, поліпшення самопочуття, зменшення ознак гіперінсулінемії та запального процесу. Після 6 місяців амбулаторного супроводу ефект поглиблювався з вірогідним поліпшенням біохімічних показників: зниження ІМТ у середньому на 2,4 кг/м², тригліцеридів — на 0,5 ммоль/л, ЛПНЩ — на 1,0 ммоль/л, HOMA-IR — на 2,8 одиниці, зростання ЛПВЩ і 25(OH)D, зменшення hs-CRP і лептину.

Основними факторами успішності програми були: інтенсивна фаза з міждисциплінарною підтримкою, участь родини, регулярна фізична активність, адресна корекція нутрієнтних дефіцитів і психоемоційна стабілізація.

Комплаєнс програми залишався викликом у частини дітей, особливо в умовах повернення додому. Це вимагає створення довготривалих моделей підтримки, залучення родини та шкільного середовища.

Отримані результати узгоджуються з міжнародними даними та демонструють, що нефармакологічне індивідуалізоване втручання може бути ефективною альтернативою медикаментозному лікуванню у значної частини дітей із метаболічними порушеннями.

Подальші перспективи включають розширення тривалості програми до 12–18 місяців, створення

цифрових інструментів супроводу (мобільні додатки, телемедицинні консультації) та дослідження впливу мікробіому, генетичних маркерів і психоемоційного профілю на відповідь до терапії.

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

Список літератури

1. Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
2. Zhang X, Liu J, Ni Y, et al. Global prevalence of overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2024;178(8):800–813. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.1576.
3. World Health Organization. Obesity and overweight. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005;111(15):1999–2012. doi: 10.1161/01.CIR.0000161369.71722.10.
5. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, et al. Leptin and obesity: role and clinical implications. *Front Endocrinol*. 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
6. Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(6):1363–1373. doi: 10.1016/j.pcl.2011.09.005.
7. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement. *Circulation*. 2003;107(10):1448–1453. doi: 10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2.
8. Hu K, Staiano AE. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the US, 2011–2020. *JAMA Pediatr*. 2022;176(10):1037–1039. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2052.
9. Baygi F, Qorbani M, et al. The effect of psychological interventions on overweight and obesity in school-aged children: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1478. doi: 10.1186/s12889-023-16339-7.
10. Safaei M, Sundararajan EA, et al. Understanding the causes and consequences of obesity: a review. *Comput Biol Med*. 2021;136:104754. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104754.
11. Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Pediatric obesity — assessment, treatment, and prevention. 2020. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
12. Weihrach-Blüher S, Wiegand S. Risk factors and implications of childhood obesity. *Curr Obes Rep*. 2018;7:254–259. doi: 10.1007/s13679-018-0320-0.
13. Pereira MMCE, Padez CMP, et al. Socio-ecological determinants of childhood obesity: a scoping review. *Int J Obes*. 2019;43:1883–1890. doi: 10.1038/s41366-019-0411-3.
14. Seidler AL, Hunter KE, Espinoza D, et al. Early childhood obesity prevention: prospective meta-analysis. *Trials*. 2021;22:78. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04984-x>.
15. Gidding SS, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;117(2):544–559. doi: 10.1542/peds.2005-2374.
16. Brown V, Moodie M, Sultana M, et al. Core outcome set for early intervention trials to prevent obesity in childhood (COS-EPOCH). *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(10):1867–1874. doi: 10.1038/s41366-022-01198-w.
17. Brzeziński M, Metelska P, Myśliwiec M, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Lipid disorders in children living with overweight and obesity. *Lipids Health Dis*. 2020;19:47. doi: 10.1186/s12944-020-01218-6.
18. Bondyra-Wisniewska B, Myszkowska-Rygiak J, Harton A. Impact of Lifestyle Intervention Programs on Lipid Profile in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2061. doi: 10.3390/ijerph18042061.
19. Lund JC, et al. Success in treatment against the odds: The Children's Obesity Clinic, Holbæk, Denmark. *EASO Blog*, Jan 2020. <https://easo.org/success-in-treatment-against-the-odds-the-childrens-obesity-clinic-holbaek-denmark/>.
20. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640.
21. Miniñane AM, et al. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Br J Nutr*. 2015;113 Suppl 2:S71–87. doi: 10.1017/S0007114515000837.
22. World Obesity Federation. Childhood Obesity Atlas. 2023. <https://www.worldobesity.org>.
23. Baygi F, Djalalinia S, Qorbani M, et al. Leptin is a potential biomarker of childhood obesity and an indicator of the effectiveness of weight-loss interventions. *Obesity Reviews*. 2023;25:e13807. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13807>.
24. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin resistance in adolescents: risk factors, screening, and treatment. *Curr Diab Rep*. 2016;16(8):64. doi: 10.1007/s11892-016-0755-2.
25. NICE. Obesity in children and young people: identification, assessment and management. Guideline NG7. London: National Institute for Health and Care Excellence. 2022.
26. Cochrane Review: Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022.
27. Holm JC, Gamborg M, Bille DS, et al. Chronic care treatment of obese children and adolescents. *Int J Pediatr Obes*. 2011 Oct;6(3–4):188–96. doi: 10.3109/17477166.2011.575152.

Отримано/Received 27.05.2025

Рецензовано/Revised 06.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.07.2025 ■

Information about authors

Marta Yatsula, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.yatsula@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>

Serhiy Nyankovskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; Professor, College of Medical Sciences, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

Oleksii Bashkirtsev, PhD in Medicine, Head Doctor, Medical Center "Edem Clinic", Lviv, Ukraine; e-mail: doctor@edem.com.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0558-7555>

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.S. Yatsula¹, S.L. Nyankovskyy^{1,2}, O.V. Bashkirtsev³

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²University of Rzeszow, Rzeszow, Poland

³Medical Center "Edem Clinic", Lviv, Ukraine

Effectiveness of a personalized obesity treatment program in children with concomitant lipid metabolism disorders

Abstract. Background. Childhood obesity remains one of the leading medical and social challenges of the 21st century, associated with a high risk of developing dyslipidemia, insulin resistance, and future cardiovascular pathology. Personalized, multicomponent treatment approaches demonstrate higher efficacy compared to traditional universal schemes but require effectiveness assessment under practical implementation conditions. The purpose was to evaluate the clinical effectiveness of a personalized treatment program for children with obesity and concomitant lipid metabolism disorders, delivered through a short-term intensive inpatient intervention followed by home-based support. **Materials and methods.** The study included 25 adolescents aged 12–17 years with grade I–III obesity and signs of dyslipidemia. During 14 days in a specialized center, an individualized protocol was implemented, including rational nutrition, physical activity, balneo- and physiotherapy, psychological support, supplementation. Follow-up continued for 6 months. Anthropometric data, bioimpedance measurements, and laboratory markers (lipid profile, HOMA-IR, leptin, 25(OH)D, high-sensitivity C-reactive protein) were as-

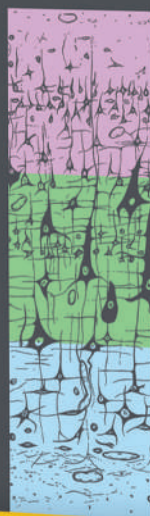
sessed, as well as motivational and behavioral changes. **Results.** By day 14, body mass index had decreased by an average of 2.2 kg/m² ($p < 0.001$), body fat percentage by 1.8 %, leptin levels by 35.8 % ($p < 0.01$), triglycerides by 23 % ($p < 0.05$), and the atherogenic index decreased from 5.1 to 3.1. After 6 months, 78 % of participants maintained positive dynamics: body weight was 6.0 ± 2.3 kg, BMI was 25.8 kg/m², with normalization of HOMA-IR and lipid profile in most cases. The compliance rate was 84 % that directly correlated with family involvement and the personalized nature of the intervention. The program's outcomes were comparable to or exceeded those of the Holbæk program (Denmark). **Conclusions.** A short-term, individualized intervention program for adolescents with obesity and dyslipidemia can serve as an effective alternative to traditional long-term treatment regimens, especially in the context of active family participation. Ongoing home-based support is critically important for long-term maintenance of therapeutic effects.

Keywords: childhood obesity; dyslipidemia; personalized therapy; multidisciplinary approach; metabolic syndrome prevention

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ТОПІЧНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



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

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

СЕДОБИЛ-М

Може сприяти поліпшенню адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень та скороченню часу, необхідного для засинання^[1-12]



1 мл
сиропу
містить

мелатонін	0,2 мг
магній	3 мг
триптофан	2,5 мг
гліцин	1,5 мг
вітамін В6	0,09 мг

від 1 до 3 років	по 5 мл (мл)	1 раз/добу
від 4 до 10 років	по 5 мл (мл)	1-2 рази/добу
від 11 років та дорослі	по 10 мл (мл)	1-2 рази/добу

- [1] Recommended Dietary Allowances: 10th Edition. National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234922/table/ttt00008/?report=objectonly>).
- [2] Рекомендовані рівні вживання харчових та біологічно активних речовин. Методичні рекомендації МР 2.3.1.1915-04.
- [3] Медичний інтернет-портал - <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1072/glycine>.
- [4] Наказ МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії».
- [5] Оцінки Об'єднаного комітету експертів FAO/WHO з харчових добавок (JECFA), <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/1098>.
- [6] Оцінки Об'єднаного комітету експертів FAO/WHO з харчових добавок (JECFA), <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/2724>.
- [7] Оцінки Об'єднаного комітету експертів FAO/WHO з харчових добавок (JECFA), <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/3594>.
- [8] Оцінки Об'єднаного комітету експертів FAO/WHO з харчових добавок (JECFA), <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/802>.
- [9] Оцінки Об'єднаного комітету експертів FAO/WHO з харчових добавок (JECFA), <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/2340>.
- [10] Допустима кількість амінокислот для харчових добавок людини: резюме та уроки з опублікованих рецензованих досліджень Франсуа Блеш'є, Енн Блейс, Раджавель Еланго, Куніаки Сайто, Йосіхору Шімомура, Мотоні Кадовакі і Хідекі Мацумото, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-021-03054-z>.
- [11] Закон України від 06.12.2018 № 2639 - VIII «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів», Додаток 9.
- [12] Національна медична бібліотека. Сполучених Штатів Америки, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534823/#:~:text=The%20FDA%20does%20not%20regulate,for%20the%20treatment%20of%20insomnia>.
- [13] Наказ МОЗ № 1114 від 19.12.2013.
- [14] Management of sleep disorders among children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A practical guide for clinicians. World Journal of W J C P Clinical Pediatrics. 2022 May 9; 11(3): 239-252.
- [15] Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleepwake phase disorder in children: an overview David Mantle, Marcel Smits, Myrthe Boss, Irene Miedema, Inge van Geijslijk. Sleep Medicine: X journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep.
- [16] The Safety of Melatonin in Humans Lars Peter Holst Andersen, Ismail Gö genur, Jacob Rosenberg, Russel J. Reiter, Springer International Publishing, Switzerland, 2015.

Виготовлено на замовлення: ТОВ «Ку&Ко», Україна, 08114, Київська обл., Бучанський р-н, с. Гориничі, вул. Академічна, буд. 12є, тел.: +380 50 327 41 17.
Виробник (відповідальний за інформацію про харчовий продукт): ТОВ «АКТИЛАЙФ НУТРИШН», Україна, 08296, Київська обл., Бучанський р-н, сел. Ворзель, вул. Курортна, 54-6.
ТУ У 10.8-44611672-001-2023

УДК 614.2:616-053.2-084

Бекетова Г.В.¹, Солдатов О.В.¹, Горячева І.П.¹, Шарікадзе О.В.¹, Кундик Р.П.²

¹Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів, м. Київ, Україна

Збереження здоров'я дітей і підлітків: на що звернути увагу педіатру та сімейному лікарю?

Резюме. Актуальність. У Глобальній програмі Організації Об'єднаних Націй «Цілі сталого розвитку» були ухвалені ключові напрямки розвитку країн світу до 2030 року через ефективне досягнення 17 глобальних цілей. Для реалізації третьої глобальної цілі, що стосується досягнення міцного здоров'я і благополуччя та запобігання найпоширенішим у світі хронічним захворюванням і дефіцитним станам була обґрунтована необхідність забезпечення добробуту людей будь-якого віку та дотримання здорового способу життя.

Мета дослідження: здійснити огляд наукових досліджень щодо впливу здорового способу життя на стан здоров'я дітей і підлітків у сучасних умовах та обґрунтувати необхідність усвідомленого дотримання його основних компонентів (збалансованого харчування, повноцінного сну, відповідної віку фізичної активності та відмови від шкідливих звичок (тютюнопаління і вживання алкоголю)) для профілактики розвитку неінфекційних захворювань, ожиріння, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та дефіциту вітаміну D.

Матеріали та методи. Огляд літературних джерел базувався на аналізі результатів опублікованих у відкритому доступі наукових досліджень з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та ResearchGate. Ми розглядали наукові дослідження, опубліковані переважно за останні 5 років. Для даної статті було відібрано 137 наукових публікацій. **Результати.** Виявлено, що недотримання збалансованого харчування, відповідної віку фізичної активності, недостатній сон на фоні вживання тютюну і алкоголю тісно пов'язані з порушеннями здоров'я та супроводжуються високим ризиком розвитку тяжкої соціально значущої неінфекційної патології (цукровий діабет, хронічні обструктивні респіраторні, онкологічні та серцево-судинні захворювання), а також надлишковою масою тіла/ожирінням, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, дефіцитними станами та значним рівнем смертності у дорослих. Результати багатьох досліджень та метааналізів підтвердили, що усвідомлене дотримання основних принципів здорового способу життя (нормалізація харчування і сну, підвищення фізичної активності, відмова від таких шкідливих звичок, як тютюнопаління і вживання алкоголю), контроль маси тіла, скринінг вітамінного та мінерального статусу і раннє консультування родин може поліпшити стан здоров'я та запобігти формуванню низки хронічних захворювань і життєво небезпечних дефіцитних станів. **Висновки.** Усвідомлене дотримання населенням принципів здорового способу життя з раннього дитинства є основою найбільш ефективних, безпечних та економічно обґрунтованих профілактичних стратегій, реалізація яких повинна здійснюватись спільними зусиллями міжнародних організацій, державних і недержавних структур із залученням громадськості, засобів масової інформації, професійних об'єднань, працівників освіти та медичної спільноти.

Ключові слова: здоров'я; здоровий спосіб життя; діти; підлітки; вітамін D; ожиріння; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; харчування; фізична активність; сон; тютюнопаління; алкоголь

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

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

Для кореспонденції: Бекетова Галина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docbeketova59@gmail.com; tel.: +380 (97) 487-48-00
For correspondence: Halyna V. Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00

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

Вступ

У 2015 році на саміті Організації Об'єднаних Націй (ООН) була прийнята Глобальна програма «Цілі сталого розвитку» та ухвалені ключові напрямки розвитку країн світу на найближчі 15 років [1]. У Резолюції Генеральної Асамблеї ООН «Перетворення нашого світу: порядок денний у сфері сталого розвитку на період до 2030 року» (Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development) були надані основні позиції розробленого плану дій, метою якого є виведення країн світу на траєкторію сталого і життєстійкого розвитку через ефективну реалізацію 169 завдань відповідно до 17 глобальних цілей, а саме:

- подолання бідності;
- подолання голоду;
- міцне здоров'я та благополуччя;
- якісна освіта;
- гендерна рівність;
- чиста вода та належні санітарні умови;
- доступна та чиста енергія;
- гідна праця та економічне зростання;
- промисловість, інновації та інфраструктура;
- скорочення нерівності;
- сталий розвиток міст і громад;
- відповідальне споживання та виробництво;
- пом'якшення наслідків зміни клімату;
- збереження морських ресурсів;
- захист і відновлення екосистем суші;
- мир, справедливість і сильні інститути;
- партнерство заради сталого розвитку [2].

Для реалізації третьої глобальної цілі, що стосується досягнення міцного здоров'я і благополуччя, була обґрунтована необхідність забезпечення добробуту людей будь-якого віку та дотримання здорового способу життя (ЗСЖ), якому серед компонентів системи впливів на здоров'я людини належить 50 % [3].

За визначенням Centers for Disease Control and Prevention (CDC) та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ЗСЖ включає:

- збалансоване (здорове) харчування (ЗХ);
- регулярну фізичну активність (ФА);
- відмову від шкідливих звичок (тютюнопаління, зловживання алкоголем);
- повноцінний сон;
- психоемоційну рівновагу (навички управління стресом, підтримка соціальних контактів, психологічна допомога);
- профілактичні огляди;
- вакцинацію [4].

Дотримання принципів ЗСЖ протягом усього життя дозволяє зберегти нормальну масу тіла (МТ), сприяє ефективній регуляції метаболічних процесів та психоемоційної рівноваги, зменшенню системного запалення і запобіганню таким соціально значущим патологічним станам, як дефіцит вітаміну D, а також значною мірою нівелює фактори ризику (ФР) неінфекційних захворювань (НІЗ) (цукрового діабету (ЦД), хронічних респіраторних, онкологічних та серцево-судинних захворювань (ССЗ)), ожиріння і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), зростання поширеності

яких спостерігається у світі серед усіх верств населення, зокрема дітей і підлітків, та є тривожною тенденцією останніх десятиліть [5].

Мета: здійснити огляд наукових досліджень щодо впливу ЗСЖ на стан здоров'я дітей і підлітків у сучасних умовах та обґрунтувати необхідність усвідомленого дотримання його основних компонентів (ЗХ, повноцінного сну, відповідної до віку ФА та відмови від шкідливих звичок (тютюнопаління та вживання алкоголю) для профілактики розвитку НІЗ, ожиріння, ГЕРХ та дефіциту вітаміну D.

Матеріали та методи

Огляд літературних джерел базувався на аналізі результатів опублікованих у відкритому доступі наукових досліджень з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та ResearchGate щодо ЗСЖ, профілактики НІЗ, ожиріння, ГЕРХ та дефіциту вітаміну D. Ми розглядали наукові дослідження, опубліковані переважно за останні 5 років. Для даної статті було відібрано 137 наукових публікацій.

Результати

Роль здорового харчування у збереженні здоров'я та запобіганні хронічним захворюванням

Здоровим вважається таке харчування, що забезпечує нормальне зростання і розвиток, достатню кількість енергії й життєдіяльність, запобігає формуванню НІЗ та інших захворювань і сприяє зміцненню здоров'я людини протягом усього її життя [6, 7]. Однак, за оцінками Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН, у 2021–2023 роках від 35,5 до 40 % населення планети (> 2,88 млрд осіб) не могли дозволити собі ЗХ. Це зокрема стосується держав з низьким рівнем доходу — 71,5 % — порівняно з країнами з доходом нижче (52,6 %) і вище середнього (21,5 %) [8]. Отже, серед ключових компонентів ЗСЖ, на відміну від ФА, здорового сну та відмови від шкідливих звичок, усвідомлене дотримання яких переважно залежить від конкретної людини, тобто є керованим, на забезпечення ЗХ здебільшого впливає низка соціальних і матеріальних чинників, а його реалізація часто є лише умовно керованою.

ЗХ передбачає гармонійне вживання людиною білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, макро-, мікро-, ультрамікроелементів, рослинної клітковини та фітотриєнтів — тих основних і життєво необхідних речовин, що містяться саме у харчових продуктах, оскільки, за даними ВООЗ, регулярне споживання фруктів та овочів [9], горіхів, цільнозернових продуктів, клітковини, жирної морської риби [10] та/або ω -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), рослинного білка й оливкової олії знижує ризики формування НІЗ та рівня смертності від них [11].

На сьогодні у світі прийняті 4 основні принципи, на яких базується ЗХ, що були сформульовані Продовольчою та сільськогосподарською організаціями ООН і ВООЗ:

— адекватність — забезпечення фізіологічної потреби організму в енергії та необхідних поживних речовинах для підтримки всіх його функцій;

— різноманітність — включення в харчовий раціон поживних компонентів, що є як всередині харчових груп, так і між ними, для формування та збереження розмаїття мікробіому травного тракту (ТТ) — однієї з основних умов для збереження здоров'я людини [12];

— збалансованість складу раціону харчування за білками, жирами, вуглеводами і мікронутрієнтами (вітамінами та мінералами) для забезпечення нормальної МТ, фізіологічних темпів зростання та розвитку людини, її активності та запобігання формуванню захворювань;

— помірність — наявність у харчовому раціоні тільки незначних кількостей компонентів, що можуть негативно впливати на здоров'я (дуже солона/солодка їжа, трансжири тощо) [13].

Як зазначають експерти ВООЗ, практика ЗХ формується вже на ранніх етапах життя людини і починається з повноцінного грудного вигодовування, яке сприяє здоровому зростанню дитини, поліпшує її когнітивний та психоемоційний розвиток і позитивно впливає на стан здоров'я в тривалій перспективі, знижуючи ймовірність розвитку НІЗ, надмірної маси тіла (НМТ) й ожиріння, ГЕРХ, дефіцитних станів тощо [11]. У такому контексті ВООЗ пропонує 5 ключових рекомендацій щодо ЗХ для збереження здоров'я та профілактики захворювань [11]:

— споживати приблизно таку кількість калорій, яку використовує організм для збереження нормальної МТ;

— уникати трансжирів та обмежити вживання жирів до 30 % від загальної калорійності, віддаючи перевагу ненасиченим жирам (особливо з високим вмістом ω -3-ПНЖК) з рослинних олій, горіхів, насіння, жирних сортів риби [14];

— щоденно вживати бобові (сочевицю, боби, горох, квасолу) та цільнозернові продукти, горіхи [15] і щонайменше 400 грамів фруктів та овочів (не враховуючи картоплю, батат, маніоку та інші крохмалисті коренеплоди) [16], оскільки недостатня кількість повноцінних компонентів рослинного походження у раціоні є причиною 2,8 % смертей у світі [11];

— обмежити споживання простих цукрів до 5–10 % від загальної калорійності [17];

— скоротити вживання натрію (харчової солі) до 5 грамів на добу, що може знизити ризик формування ССЗ [18].

При цьому спеціально для дітей розроблена низка таких обмежень, дотримання яких може сприяти профілактиці найпоширеніших соціально значущих захворювань (ожиріння, ЦД, ГЕРХ) і дефіцитних станів [20]:

— доданий цукор повинен становити менше 5 % калорій на день (100 ккал — приблизно 6 чайних ложок);

— дітям віком до 2 років уникати їжі та напоїв із доданим цукром;

— насичені жири повинні становити менше 10 % добового вживання калорій/день (починаючи з 2 років);

— дітям молодше 2 років уникати напоїв, що містять кофеїн (безалкогольні та спортивні напої, чай, кава), дозволена кількість якого становить для дітей:

— 4–6 років — ≤ 45 мг/добу;

— 7–9 років — $\leq 62,5$ мг/добу;

— 10–12 років — ≤ 85 г/добу;

— старше 13 років — $\leq 2,5$ мг/кг маси тіла на добу;

— харчову сіль (натрій) необхідно вживати дітям у таких кількостях (за винятком пацієнтів з муковісцидозом, а також захворюваннями, що супроводжуються втратою солей (наприклад, зневоднення)):

— 1–3 роки — 1200 мг/добу;

— 4–8 років — 1500 мг/добу;

— 9–13 років — 1800 мг/добу;

— старше 13 років — 2300 мг/добу;

— 100% фруктовий сік не слід вводити до раціону немовлят першого року життя без клінічних показань, і добова рекомендована його кількість становить:

— для малюків 1–3 років — 120 мл (1/2 склянки);

— дітей 4–6 років — 120–180 мл (1/2–3/4 склянки);

— 7–18 років — 240 мл (1 склянка).

Вказані рекомендації ВООЗ стали основою для розробки дієтичних рекомендацій багатьма професійними міжнародними організаціями для профілактики різних захворювань. Так, Американська асоціація серця, Всесвітній фонд дослідження раку та Американський інститут дослідження раку рекомендують дієту, що містить переважно необроблені рослинні та широкий асортимент цільнозернових і бобових продуктів, некрохмалистих овочів і фруктів різних кольорів, які є джерелом достатньої кількості вітамінів та мінералів природного походження, з обмеженням солодких напоїв, фастфуду, червоного м'яса, кокосової та пальмової олії [20]. Доведено, що таке харчування може забезпечити захист від деяких видів раку, ожиріння та ССЗ, покращити стан здоров'я і сприяти довголіттю [21].

У 2022 році Американське товариство профілактичної кардіології (American society of preventive cardiology (ASPC)) у схему ЗХ включило фрукти, овочі, бобові, горіхи, насіння, рослинний білок та жирну рибу зі зменшеним споживанням насичених жирів, солі та ультраоброблених продуктів [22, 23]. Позиції ASPC значною мірою збігаються з «Принципами здорового харчування» Національного фонду серця Австралії і включають велику кількість фруктів, овочів та цільного зерна з різноманітними джерелами білка, такими як риба та морепродукти, нежирна птиця, з обмеженням кількості червоного м'яса [24].

Результати низки міжнародних досліджень підтвердили, що рекомендований склад дієти вірогідно знижує ризик розвитку ССЗ, а також ожиріння, раку й атеросклерозу [21, 26, 27] та підтверджує профілактичну роль ЗХ як одного з ключових компонентів ЗСЖ.

Ще одним важливим аспектом ЗХ є вживання достатньої кількості рідини, добова потреба якої для дорослих становить приблизно 1/30–1/25 від МТ [28], а для дітей її об'єм залежить від віку за відсут-

ності чи незначного використання штучно підсолоджених напоїв.

Однак недотримання ЗХ як важливого компонента ЗСЖ може призводити до неоптимального харчового статусу або дефіциту поживних речовин (наприклад, недостатності/дефіциту вітаміну D та/або кальцію) [29], що негативно впливають на критично важливі функції організму та сприяють розвитку хронічних захворювань з негативними наслідками в майбутньому (остеомаліяція/остеопороз, порушення постави, НІЗ) [30].

При виявленні нутритивних дефіцитів необхідне поглиблене обстеження пацієнта та відповідна саплементация раціону вітамінами й мінералами. Особливу увагу необхідно приділяти профілактиці дефіциту кальцію та вітаміну D, рекомендації щодо споживання яких відрізняються залежно від країни. Так, згідно з настановами Endocrine Society Clinical Practice Guideline (США), дітям та підліткам рекомендують щоденне споживання 600–1000 МО вітаміну D для досягнення рівня $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл [31], а профілактика його дефіциту включає контроль нутритивного статусу, адекватну інсоляцію та саплементацию у групах ризику.

В Україні згідно зі Стандартом медичної допомоги щодо профілактики та лікування аліментарного рахіту [32] з профілактичною метою вітамін D призначається у дозах:

- 400 МО/добу (10 мкг) для усіх дітей віком від народження до 12 місяців незалежно від способу їх вигодовування;

- 600 МО/добу (15 мкг) вітаміну D повинні отримувати діти, старші 12 місяців, у складі дієти та/або додаткового прийому вітаміну;

- передчасно народжені — 400–700 МО/кг/добу (10–17,5 мкг/кг/добу) протягом перших місяців життя з максимальною дозою 1000 МО/добу (25 мкг/добу) для дітей з масою тіла менше 1800 г при народженні.

При цьому в Стандарті наголошується, що у дітей, старших 1 року, споживання кальцію з їжею менше 300 мг/добу підвищує ризик розвитку аліментарного рахіту незалежно від рівня вітаміну D у сироватці крові [32].

Вітамін D людина може отримати двома шляхами: споживаючи їжу з високим вмістом цього життєво необхідного мікронутрієнта (риб'ячий жир, жирна риба (форель, лосось, тунець і скумбрія), яловича печінка, яєчні жовтки та сир, збагачені вітаміном D харчові продукти (молоко, зернові пластівці, дитячі суміші), а також через вплив сонячного світла. Однак пора року, час доби, тривалість дня, хмарність, вміст меланіну в шкірі та інші фактори можуть впливати на синтез вітаміну D у шкірі. Деякі експертні організації та дослідники припускають, що перебування на сонці з 10-ї до 16-ї години (з відкритим обличчям, оголеними руками та ногами без використання сонцезахисного крему) протягом 5–30 хвилин щодня або двічі на тиждень зазвичай призводить до достатнього синтезу вітаміну D і засвоєння кальцію з досягненням оптимального піку кісткової маси у дітей і підлітків [19, 33, 34]. Основним джерелом кальцію є молочні продукти,

що забезпечують його потребу на 50–60 %, а білка — на 20–30 % [35].

Згідно з сучасними рекомендаціями добове споживання молока або еквіваленту молочних продуктів (1 чашка молока/йогурту, 45 г натурального чи 60 г плавленого сиру, 1/3 чашки тертого сиру) включає для дітей [19]:

- 1–2 років — не менше 480 мл незбираного коров'ячого молока/його еквіваленту;

- з 2 до 8 років — 480–720 мл знежиреного/нежирного молока/його еквіваленту;

- старше 9 років — 720 мл знежиреного/нежирного молока/його еквіваленту.

Таким чином, для забезпечення ЗХ щоденно необхідно споживати всі основні групи продуктів (так звана тарілка здорового харчування), до яких належать [19]:

- овочі, зокрема крохмалисті, всіх кольорів (темно-зелені, червоні, жовті, фіолетові і помаранчеві);

- фрукти (особливо цільні);

- зернові продукти, принаймні половина з яких є цільнозерновими;

- молочні продукти, включаючи молоко, йогурт і сир, та/або їх версії без лактози, збагачені соєві напої (як альтернатива);

- білкова їжа (нежирні сорти м'яса, птиця та яйця, морепродукти, квасоля, горох і сочевиця, горіхи, насіння, соєві продукти);

- рослинні олії та олії з морепродуктів і горіхів [36].

З огляду на зазначене зрозуміло, що основними сучасними профілактичними стратегіями у світі є усвідомлене дотримання принципів ЗХ протягом усього життя з формуванням здорових харчових звичок з раннього дитинства, обмеженням цукру, солі, насичених та трансжирів, заохоченням споживання ω -3-ПНЖК, рослинних білків і клітковини для фізіологічного збереження здоров'я та довголіття.

Здоровий сон та його роль у підтриманні здоров'я

Якісний та достатній за тривалістю сон для кожної вікової групи населення є також одним з важливих компонентів ЗСЖ, і його фізіологічна потреба становить для дорослих 7–9 годин, підлітків 13–18 років — 8–10 годин, дітей 6–12 років — 9–12 годин, 3–5 років — 10–13 годин, 1–2 роки — 11–14 годин, малюків 4–12 місяців — 12–16 годин та новонароджених і немовлят до 3 місяців життя — 14–17 годин на добу [37].

Сон є процесом, що характеризується повторюваними періодами (приблизно по 90 хвилин до 4–6 разів за ніч) з чергуванням 2 різних за фізіологічною суттю фаз: без швидких рухів очей і з швидкими рухами очей. Спершу настає нешвидкий (повільний, глибокий) сон, коли температура тіла та частота серцевих скорочень падають і мозок споживає менше енергії. Швидка (парадоксальна) фаза, що становить меншу частину загального часу сну, перебігає зі сновидіннями (жахами) і пов'язана із десинхронізованими та швидкими мозковими хвилями, рухами очей, втратою м'язового тону та сповільненням гомеостазу [38].

Цикл сон — неспання регулюється 2 взаємопов'язаними процесами: гомеостатичним процесом S, що працює як таймер через накопичення аденозину в крові та мозку і генерує гомеостатичний потяг до сну (потребу спати після неспання); циркадним процесом C, або циркадним годинником, що є складним циклічно фіксованим нейрохімічним процесом, який реалізує сигнали з навколишнього середовища для відтворення внутрішнього денно-нічного ритму, діє незалежно від тривалості періоду неспання і має прямий нейронний зв'язок з епіфізом через фізіологічний нічний синтез гормону сну мелатоніну та ранкове продукування його антагоніста кортизолу [39]. Отже, якість і тривалість сну значно залежать від кількості аденозину та фізіологічних циркадних рівнів мелатоніну та кортизолу протягом доби.

Дію циркадного годинника регулюють і встановлюють: регулярне перебування людини на денному світлі, раціон з достатньою кількістю продуктів, що містять мелатонін та його попередники (амінокислоту L-триптофан, а також гліцин і серотонін), магній, вітаміни групи B, а також відповідна віку і стану здоров'я ФА (але не перед сном!) та фізіологічні (без стресу) соціальні взаємодії.

Ускладнюють засинання і порушують роботу циркадного годинника: кофеїн та енергетичні напої, що блокують дію аденозину протягом 6–8 годин, інтенсивне освітлення вночі, включаючи світло синього спектра (телефон, телевізор, комп'ютер, холодне світло ламп), що затримує або зменшує синтез мелатоніну та підвищує рівень адреналіну, а також алкоголь, тютюнопаління та стрес, що стимулюють синтез кортизолу, який блокує продукування мелатоніну [39].

Ось чому для забезпечення якісного сну достатньої тривалості важливо дотримуватись таких підходів:

- мати у спальні доступ свіжого повітря 18–22 °C;
- за кілька годин до сну використовувати тільки червоне світло та уникати впливу його синього спектра [40];
- спати в цілковитій темряві [37];
- не вживати алкоголевмісних напоїв та уникати пізньої вечері, що суттєво погіршують якість сну, зменшуючи продукування мелатоніну та гормона росту соматотропін, синтез якого можливий тільки в фазу глибокого сну, що настає через годину після засинання. Соматотропін має широкий спектр фізіологічної дії та тісно пов'язаний з синтезом інших гормонів, дисбаланс яких негативно впливає на сон, стан здоров'я, активність, настрій та самопочуття людини;

— напої, що містять кофеїн, включаючи так звані енергетики, а також продукти спортивного харчування та деякі ліки (ноотропні препарати) доцільно вживати лише в першій половині дня;

— одразу після пробудження рекомендовано випивати склянку води [28] та побути декілька хвилин на сонці, яке активує фізіологічні системи організму, стимулює ранковий синтез кортизолу та аденозину, поліпшує самопочуття та настрої [41].

За необхідності для поліпшення засинання та збільшення тривалості сну у дітей всіх вікових груп та дорослих можна використовувати медикаментозні засоби/дієтичні добавки, до яких належить нейро-

протектор із седативним ефектом Седобіл М, що розроблений з урахуванням всіх найсучасніших підходів стосовно відновлення сну та підвищення стресостійкості.

У 5 мл його суспензії міститься оптимальна комбінація синергічних компонентів:

- терапевтично значуща доза мелатоніну (1 мг);
- амінокислоти — попередники мелатоніну (L-триптофан 12,5 мг) і серотоніну (гліцин 7,5 мг);
- біоорганічний магній бісгліцинат (15 мг) III покоління з додатковим біолігандом — вітаміном B₆ (0,45 мг).

Мелатонін та його синергічні компоненти сприяють скороченню часу засинання, підвищують стресостійкість дітей і дорослих та поліпшують їх адаптацію до емоційних, розумових і фізичних навантажень. Магній у поєднанні з вітаміном B₆ є природним транквілізатором, що поліпшує якість сну, зменшує негативні ефекти стресу (тривожність, депресію, безсоння), пригнічує надмірний синтез адренкортикотропного гормону і, відповідно, продукцію адреналіну та кортизолу (антагоніста мелатоніну), а також разом з гліцином регулює рівень гальмівної гамма-аміномасляної кислоти в мозку та забезпечує вітамін-B₆-залежний синтез з L-триптофану нейротрансмітера серотоніну («гормону соціалізації і щастя»), який є попередником мелатоніну, регулює апетит, настрій та сон. Таким чином, компоненти засобу Седобіл М, з одного боку, забезпечують достатню кількість мелатоніну в організмі (при прийомі суспензії ввечері перед засинанням), з іншого — контролюють фізіологічний рівень кортизолу, зменшуючи прояви стресу та підвищуючи стресостійкість, що призводить до відновлення тривалості і якості сну у дітей різних вікових груп, починаючи з 1 року, та дорослих.

Порушення сну, згідно з результатами сучасних досліджень, тісно пов'язані з психічним статусом людини та високим ризиком формування НІЗ [42]. Тому на сьогодні кожен лікар має усвідомлювати, що сон — це не пасивний стан, а життєво важливий процес відновлення та регуляції роботи мозку, на чому особливо наголошується в цілях програми «Здорові люди 2030» [43]. Саме визнання цього факту стало підставою для включення в 2022 році Американською асоціацією серця до довідника «Життя: 8 найважливіших життєвих потреб» ще одного компонента — тривалості та якості сну як життєво важливого показника кардіологічного здоров'я [44].

Результати низки наукових досліджень показують, що сучасний спосіб життя, активне використання гаджетів та соціальних мереж є причиною недостатньої тривалості сну не тільки у дорослих, а й у дітей та підлітків з негативним впливом на розвиток їхнього мозку, психічне здоров'я та стан судин [45]. Недостатній сон порушує критичні нейронні процеси та когнітивні функції [46, 47] і тісно пов'язаний з психічними, поведінковими розладами та проблемами фізичного розвитку у дітей. За даними [48], тривалість сну, що не відповідає певному віку, вірогідно частіше мали діти з психоповедінковими розладами та порушен-

нями розвитку, особливо із сімей з низьким соціально-економічним статусом. При цьому, згідно з [49], саме батькам/опікунам належить вирішальна роль у забезпеченні умов щодо збереження здорового сну у їхніх дітей.

На сьогодні особливе занепокоєння викликає проблема порушення сну у підлітків, які є найуразливішою категорією населення в силу їх вікових нейроендокринних та психосоціальних особливостей розвитку, наявності розумових перевантажень, недостатньої ФА, значного поширення шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю та інших психоактивних речовин) і неоптимального харчування [50, 51]. Порушення засинання і недостатній за тривалістю сон у підлітків найчастіше супроводжуються психоемоційними розладами з проявами депресії та суїцидальними думками і спробами. У дослідженні [52] були проаналізовані дані опитування 2021 року щодо наявності ризикової поведінки у підлітків і молоді з Флориди (США), які мали недостатній за тривалістю сон. Автори підтвердили, що в учнів старших класів, які спали менше 8 годин, частіше було почуття смутку або безнадії, думки про самогубство та навіть суїцидальні спроби порівняно з однолітками, які мали здоровий сон. Отримані результати дослідження свідчать про те, що розлади сну є актуальною проблемою сучасного життя і модифікованим фактором ризику порушень психічного здоров'я у підлітків, що обґрунтовує важливість її вирішення спільними зусиллями спеціалістів мультидисциплінарних команд (педіатр/лікар загальної практики, психолог, невролог, сомнолог, психіатр (за необхідності)) [52].

Ще одним важливим висновком за результатами дослідження [53] є те, що здоровий сон як один з ключових компонентів ЗСЖ має потужну стреслімітуючу дію і може зменшувати фізичні та психологічні прояви стресу, покращувати загальний стан здоров'я і запобігати виникненню захворювань, що також асоційовані зі стресом (НІЗ, ГЕРХ, ожиріння тощо).

Отже, виявлення порушень сну у представників усіх верств населення, включаючи дітей і підлітків, та розробка комплексних стратегій щодо його поліпшення через дотримання ЗСЖ (ЗХ, достатня ФА, відсутність шкідливих звичок, навички управління стресом) та, за необхідності, медикаментозну корекцію стали для багатьох країн світу національним завданням з серйозними економічними та медичними наслідками [54].

Вплив регулярної фізичної активності на здоров'я людини

Згідно з висновками експертів ВООЗ регулярна ФА протягом життя позитивно впливає на стан здоров'я людини [55] і є одним із ключових факторів фізіологічного розвитку, сприяє зменшенню постпрандіального рефлюксу та запобігає формуванню ГЕРХ [34, 56], стимулює когнітивний розвиток і сон. Доведено, що фізично активні люди всіх вікових категорій живуть довше, є епігенетично молодшими, мають нижчий ризик формування НІЗ та великих депресивних розладів [57, 58], синдрому подразненого кишечника

[59], а також НМТ й ожиріння, оскільки через збільшення витрат енергії ФА стає ключовим регулятором МТ [60, 61].

ФА також стимулює нейрогенез, пам'ять, розумову працездатність, нейропластичність і нейропротекторний потенціал за рахунок поліпшення кровотоку в мозку, підвищення у ньому рівня нейротрофічного фактора та інших факторів росту [62] і реалізує такі позитивні впливи на здоров'я:

- поліпшує стан серцево-судинної й опорно-рухової систем, формування скелета, постави, м'язової сили й витривалості;
- гармонізує психоемоційну сферу, зменшує рівень депресії та тривоги;
- сприяє запобіганню НІЗ та підвищує ефективність його лікування;
- активує процеси мислення, навчання та прийняття рішень;
- забезпечує здорове зростання та розвиток у дітей та підлітків;
- поліпшує загальне самопочуття та настрій [62].

ФА (поведінка) може бути різної інтенсивності:

- малорухлива поведінка (сидячи, лежачи, стоячи нерухомо);
- легка ФА (повільна ходьба);
- середня ФА (швидка ходьба, біг підтюпцем, плавання, підйом сходами);
- енергійна (висока) ФА (швидкий біг/плавання, швидка їзда на велосипеді, спринт, заняття спортом) (рис. 1).

Доведено, що фізично активні люди мають вірогідно нижчі ризики смертності від усіх природних причин, тому ФА була кваліфікована як життєвий показник (ЖПФА), що запропонований як скринінговий інструмент на первинній ланці медичної допомоги для виявлення пацієнтів, які мають хронічні захворювання чи підвищений ІМТ [63]. ЖПФА оцінюється за допомогою медичної анкети, яку пацієнт заповнює самостійно [63]. Отримані дані дозволяють лікарю призначати режим ФА відповідно до віку та стану здоров'я дорослого пацієнта згідно з Глобальними рекомендаціями ВООЗ [64]: 150 хвилин аеробної ФА помірної або 75 хвилин високої інтенсивності, або еквівалентна їх комбінація; аеробні вправи слід виконувати періодами протягом 10 хвилин; для отримання додаткової користі для здоров'я можна збільшити аеробну ФА помірної інтенсивності до 300 хвилин на тиждень або

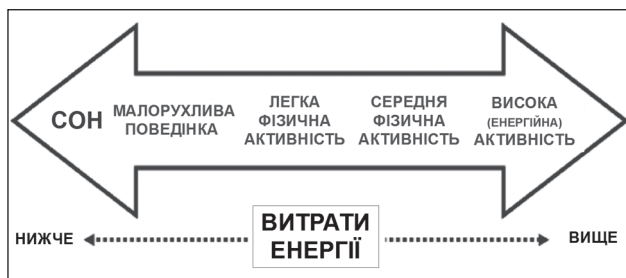


Рисунок 1. Інтенсивність ФА (від малорухливої поведінки до високої (енергійної) активності)

високої інтенсивності до 150 хвилин на тиждень, або забезпечити їх еквівалентну комбінацію; вправи для зміцнення м'язів слід виконувати 2 або більше днів на тиждень, залучаючи основні групи м'язів; при обмеженій мобільності необхідно мати ФА для поліпшення рівноваги та запобігання падінням 3 або більше днів на тиждень; якщо особи не можуть реалізувати рекомендовану ФА через стан здоров'я, вони повинні бути настільки фізично активними, наскільки це можливо.

Сучасні педіатричні рекомендації ВООЗ і CDC передбачають такі варіанти ФА протягом дня для дітей у віці:

— 1–3 роки — 180 хвилин ФА будь-якої інтенсивності (ігри, прогулянки, повзання, лазіння);

— 3–5 років — 180 хвилин, з них щонайменше 60 хвилин — ФА середньої/високої інтенсивності;

— 6–11 років — мінімум 60 хвилин переважно аеробної ФА та принаймні 3 дні на тиждень вправи на зміцнення м'язів і кісток (заняття спортом, ходьба та катання, піші прогулянки, їзда на велосипеді, уроки фізкультури у школі, швидка ходьба, біг, гра в м'яч, плавання, танці);

— 12–17 років — не менше 60 хвилин на день з акцентом на аеробні й силові навантаження 3 рази на тиждень [65, 66], а обсяг ФА понад 60 хвилин може забезпечити додаткові переваги для здоров'я [67].

Отже, регулярна ФА як значущий компонент ЗСЖ сприяє поліпшенню стану здоров'я та знижує ризик формування НІЗ, а також НМТ й ожиріння, що робить її важливим, ефективним і фізіологічним елементом профілактичних стратегій [68].

Шкідливі звички та їх вплив на здоров'я людини і розвиток хронічних захворювань та дефіцитних станів

Дотримання ЗСЖ для збереження здоров'я та запобігання хронічним захворюванням і дефіцитним патологічним станам включає також і усвідомлену відмову від шкідливих звичок, зокрема вживання тютюну [69, 70] та алкоголю [71].

Вживання тютюну та здоров'я людини

Згідно з даними ВООЗ, на сьогодні у світі палять тютюн більше 1,1 млрд осіб, починаючи з дитячого і особливо підліткового віку, використовуючи його як спосіб формування самоідентичності та самосприйняття [72]. При цьому найбільша у світі кількість осіб, які палять тютюн, проживає у Китаї [73], а в Індії найбільше тих, хто жує тютюн, і ця шкідлива звичка щогодини забирає життя 154 індійців [74].

24 червня 2025 року на Всесвітній конференції з контролю над тютюнопалінням у Дубліні генеральний директор ВООЗ доктор Т.А. Hebreysus оприлюднив результати аналізу, проведеного Інститутом показників та оцінки здоров'я при Вашингтонському університеті, що базувалися на даних дослідження «Глобальний тягар хвороб», відповідно до якого у 2023 році вживання тютюну призвело до загибелі понад 7 млн людей у всьому світі, з них до 1,3 млн — внаслідок пасивного куріння [75]. Ця проблема у світо-

вому масштабі стала значним економічним тягарем для систем охорони здоров'я, оскільки щорічні витрати на її вирішення сягнули 1,4 трлн доларів США [76]. Тютюнопаління визнане одним із основних ФР смерті серед чоловіків (5,59 млн) та 7-м за значущістю серед жінок (1,77 млн). І хоча з 1990 року кількість смертей, пов'язаних з тютюнопалінням, в багатьох високорозвинених країнах невинно знижується, в інших країнах її рівень стрімко зростає, що призвело до збільшення на 24,4 % глобального показника. Тому в сучасному світі прогрес у вирішенні цієї проблеми, незважаючи на посилення регулювання, залишається нестійким, оскільки тютюнова промисловість продовжує розвиватись і просуває все більше нових продуктів, орієнтуючись переважно на молодь [77].

Численними дослідженнями доведено, що тютюновий дим містить понад 5000 ідентифікованих токсичних хімічних речовин, 98 з яких пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ССЗ, а 69 є канцерогенами [78]. Ідеться, зокрема, про акролеїн, формальдегід, акрилонітрил, 1,3-бутадиєн, ацетальдегід, оксид етилену, ізопрен, які ушкоджують ДНК [79]. Ось чому зараз не викликає сумніву несприятливий вплив тютюнопаління на здоров'я людини з високим ризиком розвитку соціально значущої патології: бронхіальної астми [80], хронічних обструктивних захворювань легень [81], ССЗ [82, 83], ревматоїдного артрити [84], раку різної локалізації [85, 86], ЦД [87], порушення параметрів крові [88] та якості життя [89] з вірогідним збільшенням рівня смертності [90, 91].

Вказане обґрунтовує необхідність об'єднання зусиль ООН, ВООЗ та інших міжнародних організацій, державних і недержавних установ, засобів масової інформації та медичної спільноти для вирішення цієї медико-психосоціальної проблеми через активне впровадження ЗСЖ з усвідомленою відмовою курців від вживання тютюну. Однак за рік у світі лише 1 % цих осіб можуть самостійно відмовитись від тютюнопаління, що зумовлює необхідність надання їм медичної та психологічної підтримки. Освіта і консультування дітей та підлітків лікарями і психологами виявилися ефективними у зменшенні вживання тютюну. На сьогодні експерти ВООЗ вважають, що 5,6 млрд людей (71 % населення планети) захищені принаймні однією політикою профілактики вживання тютюну [92].

Вплив алкоголю на здоров'я людини

Ще однією шкідливою звичкою, що негативно впливає на здоров'я дорослих, а особливо дітей та підлітків, є вживання алкоголю (етанолу) [93]. Доведено, що етанол навіть у малих дозах [94] має низку негативних наслідків для здоров'я — як короткострокових (сп'яніння та зневоднення), так і довгострокових (порушення метаболізму, ураження печінки, мозку та інших органів і систем організму), що суттєво скорочують тривалість життя людини. Тому зловживання алкоголем було визнано ООН глобальною проблемою, а боротьбу з ним зі щорічним моніторингом — пріоритетом у Порядку денному сталого розвитку на період до 2030 року [95].

Вживання алкоголю вірогідно підвищує ризик розвитку низки хвороб і специфічних алкоголь-асоційованих порушень у дорослих [96] і особливо у підлітків, оскільки у них ще тривають вікові процеси нейрогенезу [97], що призводить до високого рівня захворюваності, травмування і смертності. Згідно з даними Звіту ВООЗ про стан здоров'я населення та вживання алкоголю, щороку від його шкідливого впливу помирає більше 3 млн людей, що становить понад 5 % від загальної кількості захворювань у світі [98]. Це стосується 72 % випадків раку голови та шиї [86], життєво загрозливих гіпоглікемій у пацієнтів з ЦД, які приймають інсулін чи сульфонілсечовину [99], психічних розладів [100], травм, ССЗ [101–103], НМТ й ожиріння [104], уражень печінки (цироз) [105] та соціально значущих інфекцій (туберкульоз, ВІЛ/СНІД) [98].

Етанол також вважається потужним тератогеном, що підвищує ризик розвитку розладів фетального алкогольного спектра (фетальний/частковий фетальний алкогольний синдром, розлад нейророзвитку, статична енцефалопатія та вроджені вади розвитку, пов'язані з алкоголем) [106].

Саме тому у 2018 році ВООЗ започаткувала ініціативу SAFER (акронім, визначений зі списку запланованих дій), щоб зменшити кількість смертей, захворювань та травм, спричинених зловживанням алкоголем [101]. Використовуючи набір інструментів та ресурсів ВООЗ, ініціатива SAFER включає низку втручань з урахуванням економічної ефективності для зменшення/запобігання зловживанню алкоголем, а саме:

- посилення обмеження на доступність алкоголю;
- вдосконалення та забезпечення дотримання заходів протидії кермуванню в нетверезому стані;
- сприяння доступу до скринінгу, короточасних втручань та лікування;
- запровадження заборони/комплексних обмежень на рекламу, спонсорство та просування алкоголю;
- підвищення цін на алкоголь за допомогою акцизів та цінової політики.

Значною проблемою сучасного суспільства стало вживання алкоголю підлітками. Хоча більшість підлітків розуміє негативний вплив вживання великої кількості алкоголю за один раз, багато хто вважає, що невелика його доза є не такою вже й ризикованою. Проте згідно зі статистичними даними підлітки, які вживають алкоголь, в середньому споживають його більше за один раз, ніж більшість дорослих [107], і не тільки швидше п'яніють, але й наслідки сп'яніння у них є гіршими для здоров'я. Це тяжкі травми, незапланована вагітність та ранні аборти, інфекції, що передаються статевим шляхом, ураження печінки та формування небезпечних для життя патологічних дефіцитних станів, швидкий розвиток алкоголізму та зловживання іншими психоактивними речовинами у зв'язку з необоротними пошкодженнями мозку в процесі його розвитку [108].

Вказане підтверджує доцільність і важливість відмови від шкідливих звичок як важливого компонента ЗСЖ для збереження здоров'я і життя та профілакти-

ки соціально значущих захворювань у всіх верств населення, включаючи дітей і підлітків.

Соціально значущі хронічні захворювання та патологічні стани, асоційовані з недотриманням ЗСЖ

Однією з основних сучасних причин погіршення здоров'я дорослих та дітей всіх вікових груп, особливо підлітків, у світі є ожиріння, яке визнане неінфекційною епідемією ХХІ століття і глобальною медико-психосоціальною проблемою, ключовим компонентом вирішення якої є впровадження принципів ЗСЖ у населення на державному рівні [109]. За останніми оцінками експертів ВООЗ, один з 8 жителів планети страждає на ожиріння [110]. Кожна п'ята дитина у світі має НМТ або ожиріння, а у підлітків поширеність захворювання сягає у деяких країнах рівня 20–25 % і навіть 33 % [111]. Наслідком ожиріння може стати розвиток асоційованих з ним тяжких хронічних соціально значущих хвороб та станів (НІЗ, метаболічний синдром, ГЕРХ, ерозивний езофагіт, стравохід Барретта, порушення опорно-рухового апарату, метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, жовчнокам'яна хвороба, дефіцит вітаміну D тощо) [112].

Також у більшості дітей, зокрема підлітків, з ожирінням формуються психоемоційні проблеми (зниження самооцінки, високий рівень тривожності, депресія, розлади сну), оскільки вони часто стають об'єктами для насмішок з боку однолітків і стикаються з булінгом або кіберзалякуванням, що може призводити до самоізоляції та навіть суїцидальних спроб [113]. Саме підлітковий вік є критичним періодом для формування звичок та встановлення стійких патернів поведінки, зокрема харчової, тому дія несприятливих факторів (надмірне споживання калорій, гіподинамія та недостатнє перебування на свіжому повітрі, порушення сну, шкідливі звички, стрес тощо) може призвести до формування низки патологічних станів, що поглиблюються протягом подальшого життя. Це стосується, зокрема, розвитку недостатності/дефіциту жиророзчинного вітаміну D, який виявляють у 30–60 % дітей і підлітків з ожирінням, що призводить до порушень в опорно-руховій системі, підвищує ризик розвитку інфекційних, аутоімунних та метаболічних захворювань [114]. Доведено, що у 80 % підлітків з ожирінням за наявності дефіциту вітаміну D зберігається висока ймовірність тяжкого ожиріння в дорослому віці, що асоціюється зі значною частотою госпіталізацій та високим рівнем смертності внаслідок інфекційних хвороб та НІЗ [115].

На сьогодні дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою охорони здоров'я [116], що тісно пов'язана з порушенням ЗСЖ. Вказане стосується й ожиріння, що було підтверджено результатами метааналізу [117].

Відповідно до сучасних уявлень жиророзчинний вітамін D є прегормоном, що регулює кальцієво-фосфорний обмін, забезпечує формування та мінералізацію кісток [118, 119], бере участь у модуляції імунної відповіді, секреції інсуліну, розвитку нервової тканини та регуляції клітинного росту, тому його дефіцит підвищує ризик формування рахіту, остеомаліції,

остеопорозу, інсулінорезистентності, ожиріння, ЦД, метаболічного синдрому, сприяє захворюваності на гострі респіраторні інфекції [120, 121].

Вітамін D існує у двох формах: вітамін D₂ (ерго-кальциферол) та вітамін D₃ (холекальциферол), який утворюється в дермальному шарі шкіри під впливом ультрафіолетового випромінювання спектра В (довжина хвилі — 290–315 нм), а також міститься у жирних сортах риби. Метаболічно активні форми цього есенціального мікронутрієнта утворюються внаслідок реакцій ферментативного гідроксилування у печінці та нирках [33].

Оцінка статусу вітаміну D заснована на визначенні його концентрації в крові [122]: достатньою є кількість 75–125 нмоль/л (30–50 нг/мл); недостатньою — 50–75 нмоль/л (20–30 нг/мл), дефіцитом є концентрація < 50 нмоль/л (нижче від 20 нг/мл).

Основними причинами дефіциту вітаміну D визнано недостатнє його утворення шкірою під дією сонячних променів, знижене споживання відповідних продуктів; регіон проживання; вплив культурних і релігійних традицій; соціально-економічний статус [123]; а також діти 1-го року життя на виключно грудному вигодовуванні, які не отримують профілактичну дозу вітаміну D (400 МО); діти на штучному вигодовуванні, які не отримують 1000 мл адаптованої суміші, збагаченої вітаміном D; діти на елімінаційній безмолочній дієті (алергія на білок коров'ячого молока, лактазна недостатність); вегетаріанці та вегани; особи, у раціоні яких мало продуктів, збагачених вітаміном D; люди, які недостатньо перебувають на сонці, темношкірі діти; хворі на муковісцидоз, целиацію, запальні захворювання кишечника, остеопороз, ожиріння, хронічні захворювання нирок та печінки (внаслідок порушення утворення активних метаболітів вітаміну D); особи, які тривало отримують протиепілептичні лікарські засоби, що посилюють інактивацію активних метаболітів вітаміну D [124].

При ожирінні через нефізіологічні метаболічні процеси в організмі накопичуються неактивні форми вітаміну D, які стають недоступними для реалізації його біологічних ефектів [125].

Результати наукових досліджень та аналітичних оглядів останніх років підтвердили, що діти і підлітки з ожирінням мають вірогідно нижчі концентрації вітаміну D у сироватці крові [117, 126, 127]. Поясненням цього може бути теорія накопичення вітаміну D у жировій тканині, що призводить до зниження його біодоступності. А низька ФА з недостатнім перебуванням дитини на сонці призводить до порушення регуляції секреції лептину та адипонектину [114, 128, 129] зі збільшенням синтезу низки прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, IL-6, IL-1β), формуванням запалення й інсулінорезистентності [130]. Тому при ожирінні рекомендована саплементация харчового раціону дозами вітаміну D, які удвічі, а іноді навіть утричі більші, ніж для пацієнтів з нормальною МТ [131], оскільки активна форма 25(OH)D знижує синтез прозапальних цитокінів [114] та лімітує розвиток хронічного запалення. Тому пацієнтам з ожирінням необхід-

но дотримуватися збалансованого харчування, мати достатній сон і ФА на свіжому повітрі відповідно до віку за відсутності шкідливих звичок [127], тобто протягом усього життя дотримуватись ЗСЖ [132], який вважається найефективнішим і економічно доцільним профілактичним підходом [133].

Окремий науковий інтерес становлять також асоціації між ожирінням та дефіцитом вітаміну D, що негативно впливають на тонус нижнього стравохідного сфінктера, секрецію кислоти в шлунку та чутливість слизової оболонки стравоходу до її пошкоджуючої дії, сприяючи вірогідно частішому виникненню епізодів патологічного рефлюксу та розвитку ГЕРХ [134]. На сьогодні ГЕРХ визнана захворюванням, що асоційоване з ожирінням та належить до найпоширеніших у світі уражень верхніх відділів ТТ, на яке страждає у світі більше 1 млрд дорослих, дітей та підлітків [135].

Висновки

1. ЗСЖ в сучасних умовах є важливим та ефективним інструментом для збереження благополуччя і здоров'я населення планети, що включений в третю глобальну ціль програми ООН «Цілі сталого розвитку» до 2030 року та рекомендований для впровадження на державному рівні у всіх країнах.

2. Світовою громадськістю та медичною спільнотою визнано, що недотримання ЗСЖ асоціюється з порушеннями здоров'я і вірогідно збільшує ризик формування НІЗ, іншої поширеної хронічної патології (ожиріння, ГЕРХ), дефіцитних станів, а також підвищує рівень смертності всіх верств населення, включаючи дітей і підлітків.

3. Науковими дослідженнями та даними метааналізів доведено, що усвідомлене дотримання населенням принципів ЗСЖ з раннього дитинства є основою найбільш ефективних, безпечних та економічно обґрунтованих профілактичних стратегій, реалізація яких повинна здійснюватись спільними зусиллями ООН, ВООЗ та інших міжнародних організацій, державних і недержавних структур із залученням громадськості, засобів масової інформації, професійних об'єднань, працівників освіти та медичної спільноти.

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

Список літератури

1. *The 17 Goals. Sustainable Development Goals. UN. Retrieved 10 August 2022.*
2. *United Nations Resolution adopted by the General Assembly on 6 July 2017, Work of the Statistical Commission pertaining to the 2030 Agenda for Sustainable Development (A/RES/71/31).*
3. *Goal 3: Good health and well-being. UNDP. Archived from the original on 30 December 2020. Retrieved 13 April 2017.*
4. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthy Living. https://www.cdc.gov/healthyweight/healthy_eating/index.html.*
5. *Oster H, Chaves I. Effects of Healthy Lifestyles on Chronic Diseases: Diet, Sleep and Exercise. Nutrients. 2023 Oct 31;15(21):4627. doi: 10.3390/nu15214627. PMID: 37960280. PMCID: PMC10650398.*

6. *Nutritional health: strategies for disease prevention. Part of the book series: Nutrition and Health (NH).* [S.l.]: Humana. Editors: Temple NJ, Wilson T, Jacobs DR, Bray Jr GA. 2023. ISBN 3-031-24662-4. OCLC 13661242497.
7. Humphries DL, Scott ME, Vermund SH. *Nutrition and infectious diseases: shifting the clinical paradigm. Part of the book series: Nutrition and Health (NH).* 2021. Cham. ISBN 978-3-030-56913-6. OCLC 1228650322.
8. FAO; IFAD; UNICEF; WFP; WHO. *The State of Food Security and Nutrition in the World 2024.* doi: 10.4060/cd1254en. ISBN 978-92-5-138882-2.
9. Fan H, Han X, Shang X, et al. *Fruit and vegetable intake and the risk of cataract: insights from the UK Biobank study.* *Eye (eng).* 2023;1-9. doi: 10.1038/s41433-023-02498-9. ISSN 1476-5454.
10. Hustad KS, Rundblad A, Ottestad I, et al. *Comprehensive lipid and metabolic profiling in healthy adults with low and high consumption of fatty fish: a cross-sectional study.* *British Journal of Nutrition.* 2021;125(9):1034-1042. doi: 10.1017/S0007114520002305. ISSN 0007-1145.
11. WHO (World Health Organization). *Healthy Diet.* 29 April 2020.
12. Vijay A, Valdes AM. *Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review.* *European Journal of Clinical Nutrition.* 2022;76(4):489-501. doi: 10.1038/s41430-021-00991-6. ISSN 1476-5640.
13. *The quest for healthy diets. What are healthy diets? WHO. FAO.* 25 October 2024. doi: 10.4060/cd1587en. ISBN 978-92-5-139116-7.
14. Tsugane S. *Why has Japan become the world's most long-lived country: insights from a food and nutrition perspective.* *Eur J Clin Nutr.* 2021 Jun;75(6):921-928. doi: 10.1038/s41430-020-0677-5. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661353. PMCID: PMC8189904.
15. Rolands MR, Hackl LS, Bochud M, Lê KA. *Protein Adequacy, Plant Protein Proportion, and Main Plant Protein Sources Consumed Across Vegan, Vegetarian, Pescovegetarian, and Semivegetarian Diets: A Systematic Review.* *J Nutr.* 2025 Jan;155(1):153-167. doi: 10.1016/j.tjnut.2024.07.033. Epub 2024 Aug 6. PMID: 39117040.
16. Sandri E, Cerdá Olmedo G, Piredda M, Werner LU, Dentamaro V. *Explanatory AI Predicts the Diet Adopted Based on Nutritional and Lifestyle Habits in the Spanish Population.* *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 2025 Jan 24;15(2):11. doi: 10.3390/ejihpe15020011. PMID: 39997075. PMCID: PMC11854735.
17. WHO guideline: sugar consumption recommendation. World Health Organization. Retrieved 6 January 2018.
18. WHO — Unhealthy diet. who.int.
19. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition.* December 2020. Available at DietaryGuidelines.gov.
20. Coconut Oil. *The Nutrition Source. The President and Fellows of Harvard College.* 24 July 2018. Retrieved 8 August 2022.
21. *Heart-healthy eating patterns.* Heart Foundation. Archived from the original on 28 March 2023.
22. Touvier M, da Costa Louzada ML, Mozaffarian D, et al. *Ultra-processed foods and cardiometabolic health: public health policies to reduce consumption cannot wait.* *BMJ.* 2023;383:e075294. doi: 10.1136/bmj-2023-075294. PMC 10561017. PMID 37813465.
23. Lane MM, Gamage E, Du S, et al. *Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses.* *BMJ.* 2024 Feb 28;384:e077310. doi: 10.1136/bmj-2023-077310. PMID: 38418082. PMCID: PMC10899807.
24. Jennings GL, Audehm R, Bishop W, et al. *National Heart Foundation of Australia: position statement on coronary artery calcium scoring for the primary prevention of cardiovascular disease in Australia.* *Med J Aust.* 2021 May;214(9):434-439. doi: 10.5694/mja2.51039. Epub 2021 May 7. PMID: 33960402. PMCID: PMC8252756.
25. Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. *Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis.* *Cardiovascular Research.* 2021;118(5):1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173. PMID: 34229346.
26. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. *Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity.* *Nutrients.* 2021;13(6):2028. doi: 10.3390/nu13062028. PMC 8231595. PMID 34204683.
27. Hidalgo-Mora JJ, García-Vigara A, Sánchez-Sánchez ML, et al. *The Mediterranean diet: A historical perspective on food for health.* *Maturitas.* 2020;132:65-69. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.12.002. PMID 31883665. S2CID 209510802.
28. Liska D, Mah E, Brisbois T, et al. *Narrative Review of Hydration and Selected Health Outcomes in the General Population.* *Nutrients.* 2019 Jan 1;11(1):70. doi: 10.3390/nu11010070. PMID: 30609670. PMCID: PMC6356561.
29. Gropper SS. *The Role of Nutrition in Chronic Disease.* *Nutrients.* 2023 Jan 28;15(3):664. doi: 10.3390/nu15030664. PMID: 36771368. PMCID: PMC9921002.
30. Li G, Li L, Adachi JD, et al. *Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Recurrent Stroke.* *Nutrients.* 2022;14:1908. doi: 10.3390/nu14091908.
31. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. *A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jul 12;109(8):1961-1974.
32. Наказ МОЗ України від 17.04.2023 р. № 730 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Профілактика та лікування аліментарного рахіту».
33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. *Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Sep 16;109(10):e1991. doi: 10.1210/clinem/dgae373. PMID: 21646368.
34. Proia P, Amato A, Drid P, et al. *The Impact of Diet and Physical Activity on Bone Health in Children and Adolescents.* *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:704647. doi: 10.3389/fendo.2021.704647.
35. Rizzoli R. *Dairy products and bone health.* *Aging Clin Exp Res.* 2022 Jan;34(1):9-24. doi: 10.1007/s40520-021-01970-4. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34494238. PMCID: PMC8794967.
36. *Scientific Report of the 2025 Dietary Guidelines Advisory Committee.* [https://www.fmi.org/governmentaffairs/regulatory/comments/view/comments-filed/2025/02/10/hhs-usda--dietary-guidelines-advisorycommittescientific-report-\(february-10--2025\)](https://www.fmi.org/governmentaffairs/regulatory/comments/view/comments-filed/2025/02/10/hhs-usda--dietary-guidelines-advisorycommittescientific-report-(february-10--2025)).
37. Mason IC, Grimaldi D, Reid KJ, et al. *Light exposure during sleep impairs cardiometabolic function.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022 Mar 22;119(12):e2113290119. doi: 10.1073/pnas.2113290119. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35286195. PMCID: PMC8944904.
38. Nelson R. *The Dichotomy Of Sleep: REM And Non-REM Stages, And Their Impact On Human Health.* *Quantify Sleep.* 2021. Retrieved 15 July 2023.
39. Hatori M, Panda S, Hirota T. *Circadian Clocks.* *Neuromethods.* Springer US. 2023;429. ISBN 9781071625774.
40. Figueiro MG, Pedler D. *Red light: A novel, non-pharmacological intervention to promote alertness in shift workers.* *Journal of Safety Research.* 2020;74:169-177. doi: 10.1016/j.jsr.2020.06.003. ISSN 0022-4375.

41. Rivera AM, Huberman AD. Neuroscience: A Chromatic Retinal Circuit Encodes Sunrise and Sunset for the Brain. *Current biology*. 2020;30(7):R316–R318. doi: 10.1016/j.cub.2020.02.090. PMCID: PMC8407369. PMID: 32259506.
42. Hale L, Troxel W, Buysse DJ. Sleep health: an opportunity for public health to address health equity. *Annu Rev Public Health*. 2020;41(1):81–99. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040119-094412>.
43. Ramar K, Malhotra RK, Carden KA, et al. Sleep is essential to health: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(10):2115–2119. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9476>.
44. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):e18–e43. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001078>.
45. Foster RG. Sleep, circadian rhythms and health. *Interface Focus*. 2020;10(3):20190098. doi: 10.1098/rsfs.2019.0098.
46. McConnell BV, Kronberg E, Medenblik LM, et al. The rise and fall of slow wave tides: vacillations in coupled slow wave/spindle pairing shift the composition of slow wave activity in accordance with depth of sleep. *Front Neurosci*. 2022;16:915934. doi: 10.3389/fnins.2022.915934.
47. Pulver RL, Kronberg E, Medenblik LM, et al. Mapping sleep's oscillatory events as a biomarker of Alzheimer's disease. Preprint posted online February 16, 2023. doi: 10.1101/2023.02.15.528725.
48. Claussen AH, Dimitrov LV, Bhupalam S, et al. Short sleep duration: children's mental, behavioral, and developmental disorders and demographic, neighborhood, and family context in a nationally representative sample, 2016–2019. *Prev Chronic Dis*. 2023;20:E58. doi: 10.5888/pcd20.220408.
49. Bird M, Neely KC, Montemurro G, Mellon P, MacNeil M, Brown C, et al. Parental perspectives of sleep in the home: shaping home-school partnerships in school-based sleep promotion initiatives. *Prev Chronic Dis*. 2023;20:E38. doi: 10.5888/pcd20.22039.
50. Milenkova V, Nakova A. Personality Development and Behavior in Adolescence: Characteristics and Dimensions. *Societies*. 2023;13(6):148. <https://doi.org/10.3390/soc13060148>.
51. Metin Karaaslan M, Basaran B. Dietary Acrylamide Exposure and Its Correlation with Nutrition and Exercise Behaviours Among Turkish Adolescents. *Nutrients*. 2025;7(15):2534. <https://doi.org/10.3390/nul17152534>.
52. Gunderson J, McDaniel K, DiBlanda A. Association between insufficient sleep, depressive symptoms, and suicidality among Florida high school students. *Prev Chronic Dis*. 2023;20:E59. doi: 10.5888/pcd20.220403.
53. Morey BN, Ryu S, Shi Y, Lee S. The mediating role of sleep disturbance on the association between stress and self-rated health among Chinese and Korean immigrant Americans. *Prev Chronic Dis*. 2023;20:E04. doi: 10.5888/pcd20.220241.
54. Ramos AR, Wheaton AG, Johnson DA. Sleep Deprivation, Sleep Disorders, and Chronic Disease. *Prev Chronic Dis*. 2023 Aug 31;20:E77. doi: 10.5888/pcd20.230197. PMID: 37651644. PMCID: PMC10487788.
55. Physical activity (eng). World Health Organization (WHO). 2020.
56. Yu C, Wang T, Gao Y, et al. Association between physical activity and risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci*. 2024 Sep;13(5):687–698. doi: 10.1016/j.jshs.2024.03.007. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38552714. PMCID: PMC11282378.
57. Costa SA, Willumsen J, Meheus F, et al. The cost of inaction on physical inactivity to public health-care systems: a population-attributable fraction analysis. *The Lancet Global Health*. 2022;11(1):E32–E39. doi: 10.1016/S2214–109X(22)004648. PMID: 36480931. PMCID: PMC9748301.
58. Grellier J, White MP, De Bell S, et al. Valuing the health benefits of nature-based recreational physical activity in England. *Environment International*. 2024;187:108667. doi: 10.1016/j.envint.2024.108667. ISSN 0160-4120.
59. Costantino A, Pessarelli T, Vecchiato M, Vecchi M, Basilisco G, Ermolao A. A practical guide to the proper prescription of physical activity in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2022 Nov;54(11):1600–1604. doi: 10.1016/j.dld.2022.08.034. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36153192.
60. Fenech A, Chockalingam N, Formosa C, Gatt A. Longitudinal effects of evidence-based physical education in Maltese children. *Child and Adolescent Obesity*. 2021;4(1):98–116. doi: 10.1080/2574254X.2021.1915041. S2CID 237846270.
61. Milton K, Cavill N, Chalkley A, et al. Eight Investments That Work for Physical Activity. *Journal of Physical Activity and Health*. 2021;1:625–630. doi: 10.1123/jpah.2021-0112. hdl: 1983/8805dde9-3053-4103-aa70-314da5fd30cc.
62. Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. Office of Disease Prevention and Health Promotion. Retrieved 2020-12-04.
63. Lin CY, Gentile NL, Bale L, et al. Implementation of a Physical Activity Vital Sign in Primary Care: Associations Between Physical Activity, Demographic Characteristics, and Chronic Disease Burden. *Preventing Chronic Disease*. 2022;19:E33. doi: 10.5888/pcd19.210457. PMCID: PMC11272163. PMID: 35749145. S2CID: 249965817.
64. Global Recommendations on Physical Activity for Health, 2009. World Health Organization. Geneva, Switzerland. Accessed 13-07-2018. Available at: <http://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/en/>.
65. World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>.
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Physical Activity Facts, 2022. <https://www.cdc.gov/healthyschools/physicalactivity/facts.htm>.
67. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million adolescents. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019;4(1):23–35. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30323. ISSN 2352-4642. PMC6919336. PMID: 31761562.
68. Usmani D, Ganapathy K, Patel D, et al. The role of exercise in preventing chronic diseases: current evidence and recommendations. *Georgian Med News*. 2023 Jun;339:137–142. PMID: 37522789.
69. Cheney MK, Song H, Bhochhibhoya S, Lu Y. Chronic disease as a risk factor for cigarette and e-cigarette use from young adulthood to adulthood. *Prev Med Rep*. 2023 Oct 14;36:102473. doi: 10.1016/j.pmedr.2023.102473. PMID: 37881176. PMCID: PMC10594544.
70. Zhu H, Xu P, Wei Y, et al. Smoking cessation improves health status of patients with chronic diseases: evidence from a longitudinal study of older adults in China. *BMC Public Health*. 2025;25:957. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22203-7>.
71. Bryazka D, Reitsma MB, Griswold MG, et al.; GBD 2020 Alcohol Collaboration. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *The Lancet*. 2022;400(10347):185–235. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00847-9. PMC9289789. PMID: 35843246.

72. World Health Organization. "Tobacco". WHO. World Health Organization. Archived from the original on 30 January 2023. Retrieved 30 January 2023.
73. Tobacco in China. World Health Organization. Archived from the original on 2022-08-03. Retrieved 2022-09-04.
74. Dubey D. Data Dive: Tobacco Kills 3,700 People Every Day, Causes 27 % of Cancer Cases. 2022. Factchecker.in. Retrieved 2022-09-04.
75. Tobacco. www.who.int. 2024-07-31. Retrieved 2024-10-04.
76. CDC Tobacco Free. 2021-08-16. Global Tobacco Control. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved 2024-02-24.
77. Lay K. Tobacco exposure killed more than 7m people in 2023, study finds. *The Guardian*. 24 June 2025.
78. Harmful Chemicals in Tobacco Products. www.cancer.org. Retrieved 2024-02-23.
79. Just one cigarette a day can cause serious heart problems. *New Scientist*. 3 February 2020. Archived from the original on 22 December 2020. Retrieved 6 May 2020.
80. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette smoking and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2783-2797. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.04.034>.
81. Wang Z, Qiu Y, Ji X, Dong L. Effects of smoking cessation on individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2024;12:1433269. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1433269>.
82. Wang S, Shen C, Yang S. Analysis of health-related quality of life in elderly patients with stroke complicated by hypertension in China using the EQ-5D-3L Scale. *J Multidiscip Healthc*. 2024;17:1981-97. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S459629>.
83. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, et al. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(8):CD014936. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014936.pub2>.
84. Alfredsson L, Klareskog L, Hedström AK. Influence of smoking on disease activity and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: results from a Swedish case-control study with longitudinal follow-up. *Arthritis Care Res*. 2023;75(6):1269-77. <https://doi.org/10.1002/acr.25026>.
85. Anjum F, Zohaib J. *Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Definitions (Updated ed.)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. doi: 10.32388/G6TG1L. PMID: 33085415. S2CID: 229252540. Bookshelf ID: NBK563268. Archived from the original on 11 June 2021. Retrieved 7 February 2021.
86. Gormley M, Creaney G, Schache A, et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *British Dental Journal*. 2022;233(9):780-786. doi: 10.1038/s41415-022-5166-x. ISSN 0007-0610. PMC9652141. PMID: 36369568.
87. Smoking and Diabetes. Centers for Disease Control and Prevention. 23 April 2018. Archived from the original on 24 August 2019. Retrieved 4 November 2019.
88. Shakiba E, Moradinazar M, Rahimi Z, et al. Tobacco smoking and blood parameters in the Kurdish population of Iran. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):401. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03433-2>.
89. Jing Z, Li J, Wang Y, et al. Association of smoking status and health-related quality of life: difference among young, middle-aged, and older adults in Shandong. *China Qual Life Res*. 2021;30(2):521-30. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02645-9>.
90. Cho ER, Brill IK, Gram IT, et al. Smoking cessation and short- and longer-term mortality. *NEJM Evid*. 2024;3(3):EVIDoa2300272. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300272>.
91. Share of deaths from smoking. *Our World in Data*. Archived from the original on 17 March 2020. Retrieved 5 March 2020.
92. Seven out of 10 people protected by at least one tobacco control measure. World Health Organization. Retrieved 2023-08-15.
93. Shield K, Manthey J, Rylett M, et al. National, regional, and global burdens of disease from 2000 to 2016 attributable to alcohol use: a comparative risk assessment study. *Lancet Public Health*. 2020 Jan;5(1):e51-e61. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30231-2. PMID: 31910980.
94. www.euro.who.int. Retrieved 8 February 2023.
95. Rehm J, Crépault JF, Wettlaufer A, et al. What is the best indicator of the harmful use of alcohol? A narrative review. *Drug Alcohol Rev*. 2020 Sep;39(6):624-631. doi: 10.1111/dar.13053. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32250491.
96. The risks of drinking too much. NHS. Retrieved 23 July 2024.
97. Risks of Adolescent Alcohol Use. HHS.gov. 19 January 2018. Archived from the original on 22 March 2019. Retrieved 3 June 2020.
98. Management of Substance Abuse Team, World Health Organization (14 February 2019). *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva: World Health Organization. ISBN 978-92-4-156563-9. OCLC 1089229677.
99. Alcohol & Diabetes — ADA. American Diabetes Association. Retrieved 30 November 2022.
100. Palzes VA, Parthasarathy S, Chi FW, et al. Associations Between Psychiatric Disorders and Alcohol Consumption Levels in an Adult Primary Care Population. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2020;44(12):2536-2544. doi: 10.1111/acer.14477. PMC7756330. PMID: 33151592.
101. WHO launches SAFER alcohol control initiative to prevent and reduce alcohol-related death and disability. World Health Organization (Press release). Archived from the original on 1 October 2018. Retrieved 21 November 2019.
102. van de Luitgaarden IAT, van Oort S, Bouman EJ, et al. Alcohol consumption in relation to cardiovascular diseases and mortality: a systematic review of Mendelian randomization studies. *Eur J Epidemiol*. 2022 Jul;37(7):655-669. doi: 10.1007/s10654-021-00799-5. Epub 2021 Aug 22. PMID: 34420153. PMCID: PMC9329419.
103. Ding C, O'Neill D, Bell S, et al. Association of alcohol consumption with morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease: original data and meta-analysis of 48,423 men and women. *BMC Med*. 2021 Jul 27;19(1):167. doi: 10.1186/s12916-021-02040-2. PMID: 34311738. PMCID: PMC8314518.
104. Patra J, Buckley C, Kerr WC, et al. Impact of body mass and alcohol consumption on all-cause and liver mortality in 240,000 adults in the United States. *Drug Alcohol Rev*. 2021 Sep;40(6):1061-1070. doi: 10.1111/dar.13265. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33682957. PMCID: PMC9383267.
105. Chrystoja BR, Rehm J, Manthey J, et al. A systematic comparison of the global comparative risk assessments for alcohol. *Addiction*. 2021 Aug;116(8):2026-2038. doi: 10.1111/add.15413. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33449382.
106. Chung DD, Pinson MR, Bhenderu LS, et al. Toxic and Teratogenic Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Fetal Development, Adolescence, and Adulthood. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8785. doi: 10.3390/ijms22168785. PMC8395909. PMID: 34445488.
107. Teen Alcohol Consumption: 5 Dangerous Trends Parents Need to Know. 7 April 2020.
108. Alcohol harms the brain in teen years — before and after that, too. 15 January 2021.
109. World Health Organization. *Obesity and overweight*. Geneva: WHO; 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

110. One in eight people are now living with obesity. World Health Organization. 1 March 2024. Retrieved 1 March 2024.
111. Prevalence of obesity among children and adolescents, BMI > +2 standard deviations above the median, 2022. World Health Organization. Retrieved 04, February 2025.
112. Acceleration plan to support Member States in implementing the recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, 2022. World Health Organization A75/10 Add.6. Annex 12-27 April 2022.
113. Prieto-Latorre C, Lopez-Agudo LA, Marcenaro-Gutierrez OD. Influence of Body Mass Index on Health Complaints and Life Satisfaction. *Quality of Life Research*. 2024;33(3):705-19. doi: 10.1007/s11136-023-03557-0.
114. Lee MJ. Vitamin D Enhancement of Adipose Biology: Implications on Obesity-Associated Cardiometabolic Diseases. *Nutrients*. 2025;17(3):586. Published 2025 Feb 6. doi: 10.3390/nu170305866.
115. Gombart AF, Pierre A, Maggini SA. Review of Micronutrients and the Immune System — Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12:236. doi: 10.3390/nu12010236 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7019735>.
116. Kamińska W, Bobrzyk A, Lyko G, et al. Supplementation of vitamin D in children with obesity and vitamin D deficiency — review of outcomes in terms of obesity parameters and comorbidities. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 2023;44(1):322-332. [Accessed 18 May 2025]. doi: 10.12775/jehs.2023.44.01.021.
117. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;97(3):273-279. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.0y06 PMID: 33022267. PMCID: PMC9432231.
118. Karimian P, Ebrahimi HK, Jafarnejad S, Delavar MA. Effects of vitamin D on bone density in healthy children: A systematic review. *J Family Med Prim Care*. 2022 Mar;11(3):870-878. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2411_20.
119. Karlsson MK, Rosengren BE. Exercise and peak bone mass. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18:285-290.
120. Wu F, Fuleihan GE, Cai G, et al. Vitamin D supplementation for improving bone density in vitamin D-deficient children and adolescents: systematic review and individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2023 Sep;118(3):498-506. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.05.028.
121. Van Daal MT, Folkerts G, Garssen J, Braber S. Pharmacological Modulation of Immune Responses by Nutritional Components. *Pharmacol Rev*. 2021;73:198-232. doi: 10.1124/pharmrev.120.000063.
122. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):30-41. doi: 10.1159/000505635.
123. National institutes of health. Vitamin D. Fact Sheet for Health Professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#ref>.
124. Viraraghavan VR, Seth A, Aneja S, et al. Effect of high dose vitamin D supplementation on vitamin D nutrition status of pre-pubertal children on anti-epileptic drugs — A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Feb;29:36-40. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.11.007. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30661698.
125. Alzohily B, AlMenhali A, Gariballa S, et al. Unraveling the complex interplay between obesity and vitamin D metabolism. *Sci Rep*. 2024;14:7583. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58154-z>.
126. Hajhashemy Z, Lotfi K, Heidari Z, Saneei P. Serum Vitamin D Levels in Relation to Abdominal Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2022;9:806459. Published 2022 Feb 16. doi: 10.3389/fnut.2022.806459.
127. Bennour I, Haroun N, Sicard F, et al. Vitamin D and Obesity/Adiposity — A Brief Overview of Recent Studies. *Nutrients*. 2022;14(10):2049. Published 2022 May 13. doi: 10.3390/nu14102049.
128. Lu S, Cao ZB. Interplay between Vitamin D and Adipose Tissue: Implications for Adipogenesis and Adipose Tissue Function. *Nutrients*. 2023;15(22):4832. Published 2023 Nov 18. doi: 10.3390/nu15224832.
129. Park SY, Han SN. Vitamin D and obesity. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2024;109:221-247. doi.org/10.1016/bs.afnr.2023.12.006.
130. Corsello A, Macchi M, D'Oria V, et al. Effects of vitamin D supplementation in obese and overweight children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2023;192:106793. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106793>.
131. Pludowski P, Kos-Kudla B, Walczak M, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023;15(3):695. Published 2023 Jan 30. doi: 10.3390/nu15030695.
132. NHANES 2019-2020. CDC. Atlanta; 2022. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.html>.
133. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/non-communicable-diseases>.
134. Mărginean CO, Meliț LE, Borka Balas R, et al. The Crosstalk between Vitamin D and Pediatric Digestive Disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 27;12(10):2328. doi: 10.3390/diagnostics12102328. PMID: 36292016. PMCID: PMC9600444.
135. Dewa NWI, Wayan WDN. Gastroesophageal Reflux Disease and Obesity [Internet]. *Gastroesophageal Reflux Disease — A Growing Concern*. IntechOpen. 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.106528>.

Отримано/Received 02.07.2025

Рецензовано/Revised 17.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2025

Information about authors

Halyna Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbuketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Oksana Soldatova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: osoldatova097@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9283-5691>

Iryna Horiacheva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: rutenia@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6666-5775>

Olena Sharikadze, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute of Postgraduate Education, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sharikadzelena@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>

Roman Kundyk, Deputy Director for International Development of the State Scientific and Control Institute of Microbiology and Strains of Microorganisms, Kyiv, Ukraine; e-mail: roman.kundik777@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.

H.V. Bekeťova¹, O.V. Soldatova¹, I.P. Horiacheva¹, O.V. Sharikadze¹, R.P. Kundyk²

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Scientific and Control Institute of Microbiology and Strains of Microorganisms, Kyiv, Ukraine

Maintaining the health of children and adolescents: what should a pediatrician and family doctor pay attention to?

Abstract. Background. The United Nations Global Agenda “Sustainable Development Goals” adopted key directions for the development of the world’s countries by 2030 through the effective achievement of 17 global goals. To implement the third global goal, which concerns the achievement of good health and well-being and the prevention of the most common chronic diseases and deficiencies, the need to ensure the well-being of people of all ages and maintain a healthy lifestyle was substantiated. Objective: to review scientific research on the impact of a healthy lifestyle on the health of children and adolescents in modern conditions and to substantiate the need for conscious adherence to its main components (balanced nutrition, adequate sleep, age-appropriate physical activity, and breaking bad habits (smoking and alcohol consumption)) to prevent the development of non-communicable diseases, obesity, gastroesophageal reflux disease, and vitamin D deficiency. **Materials and methods.** The literature review was based on the analysis of the results of published open-access scientific studies from PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar and ResearchGate. We reviewed scientific studies published primarily in the last 5 years. 137 scientific publications were selected for this article. **Results.** It has been found that failure to maintain a balanced diet, age-appropriate physical activity, and sufficient sleep,

combined with tobacco and alcohol use, are closely related to health disorders and are accompanied by a high risk of developing severe socially significant non-communicable diseases (diabetes mellitus, cancer, chronic obstructive respiratory, and cardiovascular diseases), as well as overweight/obesity, gastroesophageal reflux disease, deficiencies and significant mortality in adults. The results of many studies and meta-analyses have confirmed that conscious adherence to the basic principles of a healthy lifestyle (normalization of nutrition and sleep, increased physical activity, breaking bad habits such as smoking and alcohol consumption), weight control, screening for vitamin and mineral status, and early family counseling can improve health and prevent the development of a number of chronic diseases and life-threatening deficiencies. **Conclusions.** Population’s conscious adherence to the principles of a healthy lifestyle from early childhood is the basis of the most effective, safe and economically sound preventive strategies whose implementation should be carried out by joint efforts of international organizations, state and non-state structures with the involvement of the public, media, professional associations, educators, and the medical community.

Keywords: health; healthy lifestyle; children; adolescents; vitamin D; obesity; gastroesophageal reflux disease; nutrition; physical activity; sleep, smoking; alcohol



Двадцять шостого листопада 2025 року педіатрична та неонатологічна громада України вітатиме із 75-річним ювілеєм відомого вченого, члена-кореспондента Національної академії медичних наук України, доктора медичних наук, завідувача кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету професора Миколи Леонідовича Аряєва.

Микола Леонідович Аряєв народився у родині лікаря-хірурга, полковника медичної служби, засновника першої кафедри анестезіології та реанімації в Україні професора Леоніда Миколайовича Аряєва. Мати Зінаїда Гаврилівна Аряєва закінчила політехнічний інститут, працювала інженером. Син Леонід Аряєв продовжує лікарські традиції сім'ї на посаді завідувача відділення багатoproфільного медичного центру у Німеччині.

М.Л. Аряєв закінчив середню школу № 117 м. Одеси з золотою медаллю у 1967 році. У 1973 році він закінчив з відзнакою Одеський медичний інститут ім. М.І. Пирогова. З 1973 до 1976 року працював науковим співробітником у відділі клінічної фармакології Науково-дослідного інституту очних хвороб та тканинної

терапії ім. В.П. Філатова. З 1976 року почав працювати в Одеському медичному інституті ім. М.І. Пирогова і пройшов шлях від асистента до професора кафедри педіатрії, а з 1997 року і до сьогодні очолює кафедру педіатрії Одеського національного медичного університету. Захистив дисертацію кандидата медичних наук у 1978 році, дисертацію доктора медичних наук — у 1985 році. У 2003 році був обраний членом-кореспондентом Національної академії медичних наук України за фахом «Педіатрія».

Наукові інтереси Миколи Леонідовича різноманітні і включають актуальні питання неонатології, пульмонології, ендокринології, біопсихосоціальної педіатрії (біоетика; синдром жорстокого поводження, синдром раптової смерті у дітей; первинна педіатрична допомога). М.Л. Аряєв — координатор та керівник більш ніж 20 конкурсних вітчизняних та міжнародних дослідницьких програм та грантів МОЗ України, «Відродження», Matra, Lien-Tacis, AІHA, IOS, UNICEF, WHO, MSF, ECAS, ICCPS та ін. Праці М.Л. Аряєва з вивчення молекулярно-біохімічних механізмів мембранопатоло-

гічних процесів у пульмонології є основоположними у новому науковому напрямку — педіатричній клінічній мембранології з фармакологією мембранопротекторних препаратів. Міжнародне визнання отримали роботи з профілактики трансмісії ВІЛ від матері до дитини та мультидисциплінарного ведення ВІЛ-інфікованих дітей. Першорядні результати досягнуті у галузі біопсихосоціальної педіатрії у вигляді концепцій профілактики синдрому раптової смерті у дітей, протидії жорсткому поводженню з дитиною, психологічної підтримки дітей у кризових станах, регіональної первинної медико-санітарної допомоги дітям. М.Л. Аряєв визначив біоетичні проблеми низки соціально значущих захворювань дітей та започаткував викладання біоетики у вищих навчальних медичних та фармацевтичних закладах як автор типових навчальних програм МОЗ України та національного підручника «Біоетика та біобезпека».

Професор М.Л. Аряєв створив провідну школу педіатрів та неонатологів, підготував 2 докторів медичних наук, 27 кандидатів медичних наук, 1 доктора філософії. Очолює Одеську асоціацію лікарів-педіатрів та неонатологів, член правління Української асоціації неонатологів. Автор понад 500 наукових робіт, зокрема 25 монографій, 15 підручників (2 національних) та 29 навчальних посібників. Отримано патенти на корисні моделі та свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір. Неодноразово мав усні та стендові презентації на міжнародних конгресах з педіатрії та неонатології, зокрема як запрошений доповідач і доповідач з програмною доповіддю.

М.Л. Аряєв — голова профільної робочої групи з розробки розділу 14 «Неонатологія. Лікарські засоби» Державного формуляру лікарських засобів, голова консультативно-експертної комісії «Неонатологія. Лікарські засоби» Державного експертного центру МОЗ України, член редакційних рад та колегій багатьох медичних наукових журналів. Тривалий час працював проректором з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків ОНМедУ, експертом ВАК. Виконував обов'язки члена Центральної виборчої комісії Верховної Ради України.

М.Л. Аряєв — визнаний лікар-педіатр і неонатолог, неперевершений лектор. Він усе життя працює на ниві освіти та охорони здоров'я дітей, передає свої знання молодому поколінню, лікарям. Активно впроваджує інноваційні методи організації навчального процесу, прогресивні освітні технології з використанням симуляційного обладнання в процесі підготовки здобувачів вищої освіти та професійного удосконалення лікарів. Його виступи на клінічних, патологоанато-

мічних конференціях, конгресах, з'їздах — перлини у заходах з навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів. Ерудиція Миколи Леонідовича безмежна, він не тільки глибоко розбирається у питаннях педіатрії та неонатології, вільно володіє англійською мовою, але і легко цитує класиків літератури — поетів та прозаїків. М.Л. Аряєв протягом років своєї праці характеризується як високопорядна, відповідальна людина з високими морально-етичними якостями, сумлінно ставиться до своїх обов'язків.

Вдячний учень, М.Л. Аряєв організував і підтримує проведення щорічних науково-практичних конференцій «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвячених пам'яті його вчителя — видатного педіатра, академіка НАМН України Б.Я. Резника.

М.Л. Аряєв — дійсний член Польської медичної академії, Міжнародної медичної академії ім. А. Швейцера (Польща), Ради Європейського Союзу психосоматичної медицини (Швейцарія), Академії наук вищої школи України. Лауреат рейтингової премії Уряду України та Інституту відкритого суспільства (США) за програмою «Вчені та викладачі» (Соросівський професор). Почесний професор Університету охорони здоров'я та освіти Саншайн-Кост, Маручидор (Австралія). Нагороджений Олімпійською медаллю Гіппократа (Греція), Золотою медаллю Польської медичної академії, медаллю Міжнародної медичної академії ім. А. Швейцера (Польща), орденом Української православної церкви Агапіта Печерського II ступеня, трьома почесними грамотами МОЗ України. Удостоєний звання «Відмінник охорони здоров'я» та прослави ордена Святого Пантелеймона.

Відповідно до ліцензійних вимог МОН України від 30.12.2015 р. № 1187 за рейтингом науково-педагогічних працівників Одеського національного медичного університету у 2022–2024 рр. професор М.Л. Аряєв посідав перше місце.

Співробітники Одеського національного медичного університету, колеги кафедри педіатрії ОНМедУ, лікарі НП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР, учні, друзі, пацієнти та їх батьки щиро вітають Вас, дорогий Миколо Леонідовичу, з ювілеєм! Від усієї душі бажають Вам міцного здоров'я, щастя, творчої наснаги, багато років плідної сумлінної праці на благо медичної науки і практичної медицини, нових звершень і перемог, достойних учнів та нащадків!

Колектив Одеського національного медичного університету, співробітники кафедри педіатрії, лікарі НП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР, колеги, друзі, учні ■





*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

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

AKSIMED.UA



(044) 390-0055