

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

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

# Здоров'я

## ДИТИНИ

Том 21, № 2, 2026

ZASLAVSKY  
Publishing house  
mif-ua.com

Том 21, № 2, 2026

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



---

Дніпровський державний медичний університет  
Донецький національний медичний університет

---



Здоров'я дитини  
Child's Health

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

**Том 21, № 2, 2026**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

*Scopus,*

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



mif-ua.com



Open Journal System

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

**Том 21, № 2, 2026**

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



Співзасновники:

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

Завідуюча редакцією  
*Купріненко Н.В.*

Розміщення реклами та інформації  
про лікарські засоби  
[v\\_iliyna@ukr.net](mailto:v_iliyna@ukr.net)

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

*Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного медичного університету від 26.03.2026 р., протокол № 4*

*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. 7,90  
Зам. 2026-сн-152. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

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

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

### Наукові консультанти

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

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

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

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



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

**Volume 21, № 2, 2026**

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)



Co-founder:

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

Managing Editor

*Kuprinenko N.V.*

Advertising and Drug Promotion Department

*v\_iliyna@ukr.net*

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

*Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 26.03.2026, Protocol № 4*

*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 7.90.  
Order 2026-ch-152. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

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

www.mif-ua.com

https://childshealth-journal.com

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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, 2026  
© Donetsk National Medical University, 2026  
© Zaslavsky O.Yu., 2026

## Зміст

## Оригінальні дослідження

- Мосієнко А.С., Шешукова О.В., Поліщук Т.В.,  
Марченко А.В., Ніколішина Е.В., Лохматова Н.М.,  
Попело Ю.В.  
Гігієна порожнини рота, харчові звички  
й ознаки тривожності в дітей внутрішньо  
переміщених осіб під час воєнного стану ..... 5
- Hussein A. Alsalkhi  
Кардіоензими порівняно з МРТ серця  
для ранньої діагностики міокардиту в дітей ..... 12
- Eman A. Sakr, Hadil M. Aboelenin,  
Ahmed Elsayed Wageeh, Nermin Ahmed,  
Ashraf A. Elsharkawy, Mohammad Alhaggar  
Цитокератин 18 як новий маркер діагностики  
неалкогольної жирової хвороби печінки  
в дітей із синдромом Дауна ..... 20
- Mohammed H. Mahdi  
Оцінка сприйняття, обізнаності та методів  
підтримки, що застосовуються вчителями  
до дітей з інвалідністю в початкових  
школах Багдада ..... 26

## Лікарю, що практикує

- Adinda Paramitha Sukma Damayanti,  
Prisillia Brigitta, I Putu Oka Kresna Jayadi  
Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> у немовляти на виключно  
грудному вигодовуванні, народженого  
від матері-веганки: клінічний випадок ..... 33
- Gabriella Tandipayuk, Seruni Estari, Dominicus Husada,  
Leny Kartina, Dwiyantri Puspitasari  
Тяжка дифтерія з міокардитом:  
клінічний випадок ..... 38
- Samuel Sembor, Diah Ayu Pitaloka  
Вроджений сифіліс, пов'язаний із грудним  
вигодовуванням, у немовляти від серонегативної  
матері: клінічний випадок ..... 45

## Огляд літератури

- Буднік Т.В., Хайтович М.В., Балацька Н.І.  
ANCA-асоційовані нефрити у дітей:  
сучасні погляди на діагностику та лікувальну  
тактику (огляд літератури) ..... 49
- Каримджанов І.А., Азімова Р.А., Мавлонова Д.Х.,  
Юсупова Г.А., Ісраїлова Н.А.  
Сучасна діагностика та лікування бронхіоліту  
в дітей: огляд літератури ..... 63

## Contents

## Original Researches

- A.S. Mosiienko, O.V. Sheshukova, T.V. Polishchuk,  
A.V. Marchenko, E.V. Nikolishyna, N.M. Lokhmatova,  
Yu.V. Popelo  
Oral hygiene, dietary habits, and signs  
of anxiety in internally displaced children  
during martial law ..... 5
- Hussein A. Alsalkhi  
Cardiac enzymes versus cardiac MRI  
for early diagnosis of myocarditis in children ..... 12
- Eman A. Sakr, Hadil M. Aboelenin,  
Ahmed Elsayed Wageeh, Nermin Ahmed,  
Ashraf A. Elsharkawy, Mohammad Alhaggar  
Cytokeratin 18 as a new marker for nonalcoholic  
fatty liver disease diagnosis in Down syndrome  
children ..... 20
- Mohammed H. Mahdi  
Assessment of teachers' perceptions,  
awareness, and reported supportive practices  
toward children with disabilities in primary  
schools in Baghdad city ..... 26

## Practicing Physician

- Adinda Paramitha Sukma Damayanti,  
Prisillia Brigitta, I Putu Oka Kresna Jayadi  
Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in an exclusively  
breastfed infant born to a vegan mother:  
a case report ..... 33
- Gabriella Tandipayuk, Seruni Estari, Dominicus Husada,  
Leny Kartina, Dwiyantri Puspitasari  
Severe faucial diphtheria with myocarditis:  
a case report ..... 38
- Samuel Sembor, Diah Ayu Pitaloka  
Breastfeeding-associated congenital syphilis  
in an infant of a seronegative mother:  
a case report ..... 45

## Review of Literature

- T.V. Budnik, M.V. Khaitovych, N.I. Balatska  
ANCA-associated nephritis in children:  
current perspectives on diagnosis  
and treatment strategies (literature review) ..... 49
- I.A. Karimdzhanov, R.A. Azimova, D.H. Mavlonova,  
G.A. Yusupova, N.A. Israilova  
Current diagnosis and treatment of bronchiolitis  
in children: a narrative literature review ..... 63

## Oral hygiene, dietary habits, and signs of anxiety in internally displaced children during martial law

**Abstract. Background.** Dental caries remains one of the most widespread health issues in childhood, reflecting the influence not only of biological but also psychosocial factors. Under the war conditions, the impact of forced displacement, stress, and lifestyle changes on oral health of children becomes particularly significant. **Materials and methods.** A cross-sectional comparative study was conducted involving 330 children aged 6–7 years: 230 internally displaced children (group I) and 100 local children (group II). Data were collected using a custom questionnaire and clinical indices, including oral hygiene (hygiene index), enamel resistance (TER test), periodontal status (PMA), and caries indices (dmft + DMFT). Due to non-normal data distribution, non-parametric tests (Mann-Whitney U,  $\chi^2$ ) and FDR correction for multiple comparisons were applied. **Results.** Children in group I were found to have poorer oral hygiene ( $1.52 \pm 0.03$  vs.  $1.42 \pm 0.02$ ,  $p = 0.031$ ) and lower enamel resistance (TER:  $4.24 \pm 0.18$  vs.  $2.64 \pm 0.12$ ,  $p < 0.001$ ,  $r = 0.23$ ). Caries prevalence was higher among internally displaced children (79.6 vs. 68.0 %;  $\chi^2 = 5.12$ ,  $p = 0.024$ ), with greater lesion severity (dmft + DMFT:  $3.31 \pm 0.21$  vs.  $1.91 \pm 0.21$ ,  $p < 0.001$ ). Internally displaced children also demonstrated higher levels of chronic anxiety, sleep disturbances, and attention difficulties, along with irregular eating patterns, higher consumption of sweets and carbonated drinks, and lower parental supervision of oral hygiene (60.9 vs. 80.0 %,  $p = 0.001$ ). **Conclusions.** Internally displaced children demonstrated higher caries prevalence, poorer oral hygiene, and lower enamel resistance. These findings support the hypothesis that psychosocial stressors and limited access to dental care contribute significantly to poor oral health outcomes in displaced pediatric populations.

**Keywords:** dental caries; internally displaced children; martial law; oral hygiene; psychosocial stress

### Introduction

Dental caries remains one of the most widespread medical and social issues among children, reflecting the complex interplay of biological, behavioral, and social factors. This multifactorial disease is characterized by demineralization and destruction of the hard dental tissues due to acids resulted from the metabolism of carbohydrates by dental plaque microorganisms [1–3].

According to recent epidemiological studies, the prevalence of caries among children worldwide remains high. This is supported by a meta-analysis involving over 80,000 children across five continents, with a mean age of  $9.96 \pm 3.50$  years, which showed that caries in primary teeth occurs in 46.2 % of cases, while the prevalence in permanent teeth is even higher, 53.8 % [4]. These findings highlight the global

nature of the problem and the urgent need to develop effective preventive strategies, especially for early school-age children.

In addition to the generally recognized risk factors for dental caries, such as excessive carbohydrate consumption, inadequate oral hygiene, and a high bacterial load, increasing attention in recent years has been paid to psychosocial stress. Stress affects the body not only through the psycho-emotional sphere but also through endocrine changes, particularly an increase in cortisol levels. The literature already contains data suggesting a possible link between chronic stress and increased incidence of caries; however, this mechanism remains insufficiently studied.

In contemporary context, increasing attention is being paid to the impact of psychosocial stressors such as war,

forced displacement, violence, and financial instability. These factors can significantly elevate the risk of dental caries in children, particularly among refugee and internally displaced people (IDP). Existing studies indicate that war and related crises affect oral health primarily indirectly, through chronic stress, disruption of dietary and hygiene routines, limited access to dental care, and heightened social vulnerability [5, 6]. A systematic review, aligned with the United Nations Sustainable Development Goals, supports a potential association between war, migration, violence, and the increased prevalence of caries in children who have experienced traumatic events [7].

Thus, dental caries represents a multifaceted health issue that requires a comprehensive approach to prevention and treatment, one that takes into account both biological and psychosocial factors, particularly in the context of global and local crises.

The hypothesis of our study is that forced displacement of children during wartime, combined with chronic psycho-emotional stress and disruption of daily routines, is associated with poorer oral hygiene, less healthy dietary habits, and more pronounced signs of anxiety. Collectively, these factors may account for the higher prevalence and severity of caries observed in this group compared to peers living in relatively stable conditions.

**The purpose** of our research was to assess oral hygiene practices, dietary habits, and signs of anxiety in internally displaced children, in comparison with local children during martial law.

## Materials and methods

### *Study design and participant characteristics*

The study employed a cross-sectional, comparative, observational design and was conducted at the Department of Pediatric Dentistry, Poltava State Medical University. Data collection took place six months after the displacement of children from active combat zones.

A total of 612 children aged 6 to 11 years were examined. For more detailed analysis, 330 children aged 6–7 years who met the inclusion criteria were selected and divided into two independent groups: group I consisted of 230 internally displaced children, while group II included 100 local children from Poltava (comparison group).

Inclusion criteria were age between 6 and 7 years, presence of erupted first permanent molars, absence of concomitant somatic diseases, and written informed parental consent for participation in the study.

To minimize the influence of socio-economic factors, only children whose parents had comparable levels of education, similar socio-economic status, and complete family structure were included. Exclusion criteria were as follows: the presence of psychoneurological disorders, systemic illnesses, recent dental treatment, or the use of medications that could affect the antioxidant system or hormonal status.

### *Questionnaire*

Data were collected using the original questionnaire “Oral hygiene, dietary habits, and symptoms of anxiety in children during martial law” (Certificate of Copyright Registration dated March 7, 2023). The questionnaire was de-

veloped in accordance with recommendations from leading dental organizations and drew upon children’s oral health related to education and socio-economic status, as specified in the EGOHID II Project (2008) and the WHO Oral Health Questionnaire for Children (2013) [8–13]. The questionnaire included modules related to the child’s personal information, oral hygiene practices, dietary habits, and symptoms of anxiety.

### *Clinical examination*

The clinical examination involved a comprehensive assessment of the oral and dental health parameters listed below. The level of oral hygiene was evaluated using the Fedorov-Volodkina Hygiene Index (1968), which allowed for quantification of plaque accumulation and oral cleanliness; the condition of the hard dental tissues was assessed through the test of enamel resistance (TER-test), with results recorded in points; periodontal status was determined using the PMA index, modified by Parma (1960), which measures the extent of gingival inflammation. To evaluate caries experience, three indices were used: the dmft index for primary (deciduous) teeth, the DMFT index for permanent teeth, and a combined dmft + DMFT index to capture overall caries burden.

Caries prevalence was defined as the percentage of children with one or more carious lesions relative to the total number of participants examined.

### *Statistical analysis*

Statistical processing was performed using IBM SPSS Statistics, version 27.0. The normality of distribution for continuous variables (hygiene indices, TER, dmft + DMFT, PMA) was assessed using the Shapiro-Wilk test, along with visual inspection (histograms and Q-Q plots). Since most variables did not follow a normal distribution ( $p < 0.05$ , Shapiro-Wilk), the non-parametric Mann-Whitney U test was applied for comparisons between independent groups. Quantitative data are presented primarily as median (Me) with interquartile range [Q1; Q3], with mean  $\pm$  standard error ( $M \pm SE$ ) also provided for consistency with existing literature. Categorical variables were compared using Pearson’s  $\chi^2$  test, with attention to expected cell frequencies ( $\chi^2$  not applied where  $> 20\%$  of cells had expected counts  $< 5$ ). Where applicable,  $\chi^2$  values, degrees of freedom (df), and exact p-values are reported.

Given the large number of independent comparisons ( $n = 24$ , including questionnaire items and clinical indicators), the Benjamini-Hochberg procedure was used to control for false discovery rate (FDR = 0.05). This method was selected as the most powerful correction for descriptive and exploratory studies in which not all comparisons are based on primary hypotheses. Results were considered statistically significant at an adjusted  $p \leq 0.05$  (FDR-corrected). Where relevant for interpretation, both unadjusted and adjusted p-values are reported in the text.

Effect sizes were calculated to complement statistical significance testing. For continuous variables,  $r$  was used as the effect size measure, serving as an equivalent to Cohen’s  $d$  for the Mann-Whitney U test. For categorical variables,  $\phi$  or Cramér’s  $V$  were applied, depending on the structure

of the contingency table. 95% confidence intervals (CIs) for differences in means, medians, and proportions were estimated using bootstrapping with 1000 iterations, ensuring robust interval estimates.

The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$  (unadjusted) and  $FDR \leq 0.05$  (adjusted). All  $p$ -values are reported with a precision of three decimal places.

### Ethical considerations

The study was conducted in accordance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and received formal approval from the Ethics Committee of the Poltava State Medical University (Protocol No. 224, dated April 22, 2024). All procedures involving children were carried out in strict adherence to ethical standards for research with human participants. Rigorous measures were taken to ensure confidentiality and protect personal data. The study was conducted with full respect for the rights, dignity, and well-being of participants, upholding the highest standards of scientific integrity.

### Results

An analysis of socio-demographic characteristics revealed that the parents of the participating children generally had higher education and comparable levels of material well-being. Due to forced displacement, 79 % of families were living in rented housing, while 21 % resided with relatives. The mean age of children in group I was  $6.47 \pm 0.03$  years, and in group II —  $6.53 \pm 0.05$  years. According to parents or guardians, all children were somatically healthy.

### Clinical dental indicators

According to our findings, the oral hygiene index in group I was 1.52 [1.40; 1.65] ( $M \pm SE = 1.52 \pm 0.03$ ), while in group II it was 1.42 [1.35; 1.50] ( $M \pm SE = 1.42 \pm 0.02$ ). Both values fall within the “good hygiene” range according to the Fedorov-Volodkina Index, although a tendency toward poorer hygiene was observed among the internally displaced children. Results from the Mann-Whitney U test indicated a statistically significant difference between the groups ( $U = 9784$ ,  $z = -2.154$ ,  $p = 0.031$ ;  $r = 0.12$ ), corresponding to a small effect size (Fig. 1).

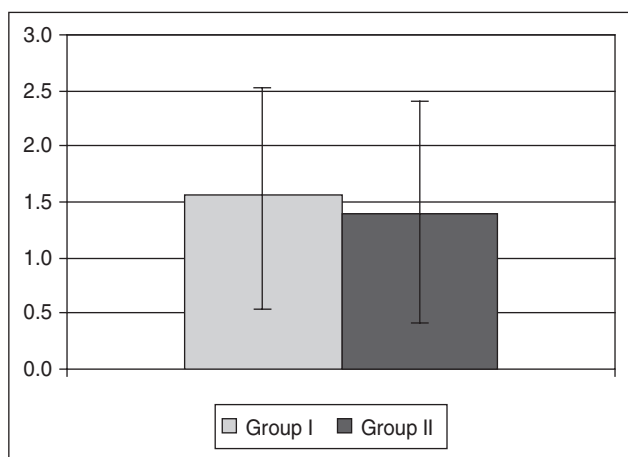


Figure 1. Oral hygiene index among examined children, points

TER-test values in internally displaced children were significantly higher than those observed in local children, indicating lower enamel acid resistance. The recorded values were 4.24 [3.50; 5.20] ( $M \pm SE = 4.24 \pm 0.18$ ) in group I versus 2.64 [2.00; 3.40] ( $M \pm SE = 2.64 \pm 0.12$ ) in group II. Results of the Mann-Whitney U test demonstrated a statistically significant difference between the groups ( $U = 7537$ ,  $z = -4.12$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = 0.23$ ), corresponding to a small-to-moderate effect size (Fig. 2). It was determined that TER-test scores were 1.6 times higher in internally displaced children, suggesting reduced enamel resistance to acidic challenges. According to the TER grading scale, local children exhibited a high level of enamel resistance, whereas internally displaced ones had a moderate level, indicating a greater susceptibility to enamel demineralization and the subsequent development of dental caries (Fig. 2).

The PMA index (%) in group I was 0 [0; 0] ( $M \pm SE = 0.17 \pm 0.05$ ), while in group II it was 0 [0; 1] ( $M \pm SE = 0.45 \pm 0.12$ ), indicating less pronounced inflammation of periodontal tissues among internally displaced children. The median PMA index value was 0 in both groups. According to the Mann-Whitney U test, this difference was not statistically significant ( $U = 11.534$ ,  $z = 0.04$ ,  $p = 0.97$ ) (Fig. 1).

In contrast, the prevalence of dental caries, based on the combined dmft + DMFT index, was notably higher among internally displaced children. Specifically, 183 children (79.6 %) in group I had carious lesion compared to 68 (68.0 %) in group II ( $\chi^2 = 5.12$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.024$ ,  $\chi^2 = 0.124$ ), with the difference remaining significant after FDR correction. The proportion of children free of caries was 20.4 % ( $n = 47$ ) in group I versus 32.0 % ( $n = 32$ ) in group II.

The intensity of caries, as measured by the total dmft + DMFT index, was significantly higher in internally displaced children: 3.31 [1.5; 5.2] ( $M \pm SE = 3.31 \pm 0.21$ ) in group I compared to 1.91 [0.8; 3.2] ( $M \pm SE = 1.91 \pm 0.21$ ) in group II. This difference was statistically significant ( $U = 8669.5$ ,  $z = -3.553$ ,  $p = 0.00038$ ;  $r = 0.20$ ), corresponding to a small-to-moderate effect size, and reflects both greater prevalence and higher intensity of caries in the internally displaced group.

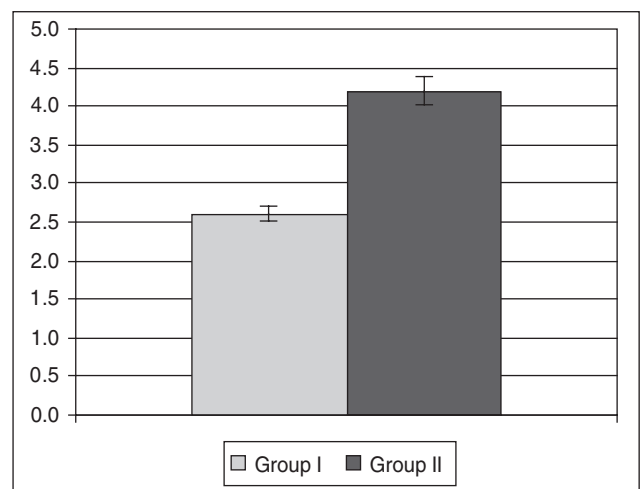


Figure 2. Enamel resistance indicators (TER-test) in children, points

## Results

The questionnaire consisted of 24 questions divided into four modules: the child module including demographic data and health status; the parental module covering educational level and social status, dental care practices, and dental visits; the anxiety module including responses to anxiety, sleep patterns, and the child's mood; the dietary and behavioral habits module involving issues of diet, meal frequency, and preferred beverages.

Questions from different modules were interrelated and complemented one another. This article presents only selected questions, which, in our opinion, deserve particular attention.

### Dental care and dental visits

*Reasons for dental visits.* In group I, 23.5 % of parents indicated that the visit was part of a routine dental check-up, while a significantly higher proportion, 45.7 %, brought their children to the dentist due to toothache, 1.3 % of parents reported bleeding or painful gums, and 29.6 % noted concerns related to an improper bite (malocclusion). In group II, a substantially greater share of parents (81.0 %) reported that the visit was for preventive purposes; only 11.0 % cited toothache as the primary reason for the visit, and 8.0 % mentioned tooth discoloration. No parents in this group reported gum-related symptoms or malocclusion. The markedly lower rate of preventive visits among internally displaced children (23.5 vs. 81.0 %,  $\chi^2 = 95$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.537$ , FDR-significant) correlates with the higher caries prevalence observed in this group (79.6 vs. 68.0 %). This trend reflects both limited access to preventive dental care and reduced motivation, potentially influenced by challenging social and living conditions. A significantly higher proportion of internally displaced children visited the dentist due to toothache compared to local children (45.7 vs. 11.0 %,  $\chi^2 = 36.71$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.333$ , FDR-significant).

*Frequency of dental visits during martial law.* In group I, 28.3 % of parents stated that the frequency of dental visits remained unchanged, 10.0 % reported more frequent visits, 23.9 % visited the dentist less frequently, and 37.8 % indicated they had no opportunity to visit a dentist at all. In group II, 84.0 % of parents reported no change in visit frequency, 12.0 % visited less frequently, and 3.0 % were unable to attend dental appointments; notably, no parents in this group reported increased visit frequency. A significantly higher proportion of internally displaced parents reported being unable to access dental care (37.8 vs. 3.0 %,  $\chi^2 = 42.42$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.358$ , FDR-significant), or reported reduced frequency of visits (23.9 vs. 12.0 %,  $\chi^2 = 7.33$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.007$ ,  $\phi = 0.149$ , FDR-significant). These findings align with the observed higher prevalence of dental caries in displaced children and support the interpretation that limited access to preventive dental services may be a contributing factor.

### Oral hygiene habits

*Toothbrushing frequency* varied significantly between the two groups. In group I, 23.0 % brushed their teeth once per day, 27.8 % twice daily, 4.3 % did not brush at all, 4.8 % were

not supervised by parents, and 40.0 % reported brushing "whenever possible". In group II, 35.0 % brushed teeth once daily, 52.0 % twice daily, 2.0 % did not brush, 8.0 % were unsupervised, and only 3.0 % brushed "when possible". The higher proportion of children brushing teeth twice daily in group II (52.0 vs. 27.8 %,  $\chi^2 = 16.4$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.223$ , FDR-significant) corresponds with better oral hygiene outcomes and lower caries prevalence. The high percentage of children in group I who brushed their teeth only "when possible" (40.0 %) likely reflects the unstable living conditions experienced by displaced families.

*Parental supervision of toothbrushing.* In group I, 60.9 % of parents reported actively supervising their child's brushing, 13.0 % indicated no supervision at all, and 26.1 % supervised only occasionally. In group II, 80.0 % of parents provided regular supervision, 9.0 % did not supervise, and 11.0 % did so occasionally. The higher level of parental supervision in group II (80.0 vs. 60.9 %,  $\chi^2 = 13.15$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.200$ , FDR-significant) reflects greater parental involvement in maintaining children's oral hygiene, which may explain the more favorable dental outcomes observed among local children.

### Signs of anxiety

The anxiety module aimed to assess the psychological and emotional state of children under conditions of martial law.

*Anxiety responses.* Internally displaced children were far more likely to exhibit chronic fearfulness regardless of specific triggers, with 73.9 % showing persistent anxious behavior compared to only 20.0 % of local children ( $\chi^2 = 82.93$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.501$ , FDR-significant). This suggests a higher baseline level of anxiety in group I, likely linked to psychosocial stress associated with forced displacement and war-related circumstances. Situational anxiety during actual air raid alerts or alarms was more common in group II (71.0 vs. 26.1 %,  $\chi^2 = 58.7$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.422$ , FDR-significant), indicating a less persistent and more context-dependent form of anxiety in this group.

*Sleep patterns* were also affected. Sleep disturbances, such as difficulty falling asleep, were significantly more frequent among internally displaced children (41.3 vs. 15.0 %,  $\chi^2 = 21.7$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.256$ , FDR-significant), reflecting a deeper impact of wartime stress. Restless sleep was more frequently reported in local children (68.0 vs. 58.7 %), although the difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 2.74$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.11$ ,  $\phi = 0.091$ , not FDR-significant). These findings indicate that children affected by displacement experience more chronic and severe psychological symptoms, particularly in relation to baseline anxiety levels and sleep quality.

*Difficulties with concentration* were significantly more common in group I, with 55.7 % of parents reporting problems with attention and focus compared to only 15.0 % in group II ( $\chi^2 = 46.9$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.377$ , FDR-significant). This may be attributed to the effects of chronic anxiety and stress, which are known to impair cognitive functions.

Regarding emotional state, *mood deterioration* during anxiety episodes was also more pronounced among inter-

nally displaced children (54.3 vs. 26.0 %;  $\chi^2 = 23.7$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.268$ , FDR-significant), as was irritability (41.3 vs. 18.0 %;  $\chi^2 = 16.81$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.226$ , FDR-significant). These findings suggest a higher degree of emotional lability in group I.

**Mood improvement using sweets.** Significantly higher percentage of internally displaced parents reported using sweets to improve their children's mood (54.3 vs. 13.0 %;  $\chi^2 = 48.97$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.385$ , FDR-significant). While this may serve as a short-term emotional coping strategy, it may also contribute to an increased risk of dental caries due to more frequent sugar consumption.

### Dietary habits

**Meal patterns.** In group I, 10.9 % of children had two meals per day, 47.8 % had three meals, 19.6 % reported snacking, and 41.3 % ate on demand. In group II, 11.0 % had two meals daily, 65.0 % ate three times, 9.0 % had four meals, 12.0 % reported snacking, and 14.0 % ate on demand. A higher percentage of internally displaced children reported eating on demand (41.3 vs. 14.0 %;  $\chi^2 = 23.49$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.267$ , FDR-significant), while the proportion of children adhering to a three-meal-per-day routine was significantly lower (47.8 vs. 65.0 %;  $\chi^2 = 8.25$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.004$ ,  $\phi = 0.158$ , FDR-significant). These findings suggest a more irregular eating pattern among displaced children, possibly due to less parental control over structured mealtimes.

**Dietary changes during martial law.** In group I, 52.2 % of children increased intake of sweets, 5.2 % decreased it, and 42.6 % reported reduced consumption of fruits and vegetables. In group II, 32.0 % increased sweet intake, 9.0 % decreased it, 21.0 % increased consumption of fruits and vegetables, 13.0 % decreased it, and 25.0 % reported no change. A higher proportion of internally displaced children reported an increased consumption of sweets (52.2 vs. 32.0 %;  $\chi^2 = 11.41$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.186$ , FDR-significant) and a reduction in fruit and vegetable intake (42.6 vs. 13.0 %;  $\chi^2 = 27.37$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.288$ , FDR-significant), both of which are known risk factors for dental caries.

**Preferred beverages.** In group I, 32.6 % of children preferred carbonated drinks compared to 15.0 % in group II ( $\chi^2 = 10.89$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.182$ , FDR-significant). In contrast, only 4.3 % of children in group I preferred water compared to 33.0 % in group II ( $\chi^2 = 50.49$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001$ ,  $\phi = 0.391$ , FDR-significant). These patterns indicate a clear association between IDP status and increased consumption of sugary beverages, which may further elevate the risk of dental caries in displaced children.

## Discussion

Armed conflict in Ukraine has been ongoing since 2014, with a full-scale invasion beginning on February 24, 2022. As a result, the conflict has now persisted for over a decade, exerting a profound impact on all segments of the population. Millions of Ukrainians have become IDP within their own country that has led to the mixing of various groups of children and adolescents affected by the war. Disruptions in the healthcare system and social infrastructure, along with

the economic crisis caused by the war, have limited access to general medical and dental care for a significant portion of the population.

The results obtained indicate differences in oral health status and related behavioral factors between internally displaced children and local children aged 6–7 years. Internally displaced children demonstrated poorer oral hygiene ( $1.52 \pm 0.03$  vs.  $1.42 \pm 0.02$ ), lower enamel resistance (TER  $4.24 \pm 0.18$  vs.  $2.64 \pm 0.12$ ), a lower frequency of brushing teeth twice a day (27.8 vs. 52.0 %), and a lower level of parental supervision (60.9 vs. 80.0 %). Similar associations between social vulnerability and oral health indicators have been described in systematic reviews [14].

The prevalence of dental caries among internally displaced children was 79.6 % compared to 68.0 % among local children. At the same time, 37.8 % of parents of displaced children reported being unable to visit a dentist, while this figure was only 3.0 % among local children. Such barriers as financial constraints, transportation difficulties, and unstable housing conditions are identified as typical for IDP in Ukraine [15]. Moreover, in regions of Ukraine significantly affected by military actions, high levels of caries intensity have been reported (DMFT  $9.93 \pm 6.21$ ), with a large proportion of untreated lesions, which aligns with the high burden of dental disease in wartime conditions [16].

The identified differences in dietary behavior also deserve attention: internally displaced children consumed sweets (52.2 vs. 32.0 %), carbonated drinks (32.6 vs. 15.0 %) more frequently, and fruits and vegetables less often (42.6 vs. 13.0 %). Slightly more than half of the parents (54.3 %) reported using sweets as a way to provide emotional support to the child. Similar patterns have been described among children affected by armed conflicts in other countries [17].

Psychological and emotional indicators among internally displaced children also differed from those of local children: a higher frequency of constant anxiety (73.9 vs. 20.0 %), sleep disturbances (41.3 vs. 15.0 %), and difficulties with concentration (55.7 vs. 15.0 %) were observed. Scientific literature describes associations between chronic stress and oral health outcomes [18, 19]. Similar patterns have also been noted among adult Ukrainian refugees in Germany, where high levels of stress and anxiety correlated with poorer self-assessed oral health and barriers to accessing dental care [20]. Given the cross-sectional design of the study, the results allow us to speak only about the existence of associations, without establishing causal relationships. Comparable caries prevalence rates have also been reported among Ukrainian refugee children in European countries (84 %; DMFT/dmft  $3.5 \pm 2.5$ ), indicating a persistent high burden of dental disease among children affected by war [21].

Thus, the obtained data complement existing Ukrainian research and highlight the increased vulnerability of internally displaced children in terms of oral health indicators and access to dental care during wartime.

### Study limitations

This study has several limitations. First, convenience sampling and unequal group sizes (230 internally displaced children vs. 100 local children) may introduce selection bias.

The cross-sectional design limits the ability to establish causal relationships, allowing only for the identification of associations. Control over confounding variables such as detailed socio-economic status, duration of displacement, exposure to trauma, and prior access to dental care was limited. Data regarding hygiene habits and anxiety symptoms were based on parental report, which is subject to information bias, including recall bias and social desirability bias. Furthermore, the single-center design (Poltava) restricts the generalizability of the findings to broader populations. Finally, the large number of statistical comparisons ( $n = 24$ ), despite applying FDR correction, increases the risk of false-positive results.

## Conclusions

The findings of this study highlight the urgent need to strengthen integrated medical, psychological, and dental support for the child population of Ukraine amidst the ongoing armed conflict. The identified patterns of oral hygiene and dietary habits, limited access to preventive dental check-ups, and elevated levels of psycho-emotional stress among internally displaced children point to the necessity of developing and implementing comprehensive preventive programs. Such programs should not only focus on the early detection and prevention of dental caries, but also aim to foster consistent oral hygiene behaviors, encourage healthier dietary practices, and provide psychoeducational support for both children and their parents.

Further research is needed to better understand the long-term impact of living under war conditions on oral health outcomes in children. Moreover, children affected by armed conflict, particularly those residing in IDP camps or temporary settlements, should be recognized as priority target groups for oral health promotion and intervention programs.

## References

- Özdemir Z. *The multifactorial etiology of dental caries disease (master's thesis)*. Vilnius: Vilniaus Universitetas; 2024. Available from: <https://epublications.vu.lt/object/elaba:210541843/>.
- Faustova MO, Ananieva MM, Basarab YO, Dobrobolska OV, Vovk IM, Loban' GA. Bacterial factors of cariogenicity (literature review). *Wiad Lek*. 2018;71(2 Pt 2):378-382.
- Ananieva MM, Faustova MO, Basarab IO, Loban GA. *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae*, *Leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora. *Wiad Lek*. 2017;70(2 Pt 2):296-298.
- Kazemina M, Abdi A, Shohaimi S, et al. Dental caries in primary and permanent teeth in children worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis. *Head Face Med*. 2020;16(1):22. doi: 10.1186/s13005-020-00237-z.
- Hamamra B, Mahamid F, Mayaleh A. Childhood under siege: battling malnutrition, disease, and despair during genocide in Gaza. *J Health Popul Nutr*. 2025;44(1). doi: 10.1186/s41043-025-00948-6.
- Boiko DI, Shyrai PO, Mats OV, et al. Mental health and sleep disturbances among Ukrainian refugees in the context of the Russian-Ukrainian war: preliminary results from an online survey. *Sleep Med*. 2023. doi: 10.1016/j.sleep.2023.12.004.
- United Nations. *Sustainable Development Goal 16 Review: Peace, Justice and Strong Institutions*. New York: United Nations; 2023. Available from: <https://unstats.un.org/sdgs/report/2023/>.
- Kovalecz G, Márton S, Gáll T, Mahrouseh N, Varga O. Childhood caries management in the European Union: a cross-sectional study. *Heliyon*. 2021;7(3):e06198. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06198.
- Hummel R, Bruers J, van der Galiën O, et al. Outcome measures for oral health based on clinical assessments and claims data: feasibility evaluation in practice. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):125. doi: 10.1186/s12903-017-0410-5.
- D'Elia G, Floris W, Marini L, et al. Methods for evaluating the effectiveness of home oral hygiene measures: a narrative review of dental biofilm indices. *Dent J (Basel)*. 2023;11(7):172. doi: 10.3390/dj11070172.
- World Health Organization. *Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030*. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/364538>.
- Righolt AJ, Sidorenkov G, Faggion CM Jr, Listl S, Duijster D. Quality measures for dental care: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019;47(1):12-23. doi: 10.1111/cdoe.12429.
- Choi SE, Fayyad R, Normand SL. Racial disparities in quality of dental care among publicly insured children. *Med Care*. 2025;63(9):646-655. doi: 10.1097/MLR.0000000000002184.
- Barma MD, Bhadauria US, Purohit B, Malhotra S, Agarwal D, Priya H. Impact of war on oral health: a systematic review. *Evid Based Dent*. 2024;25(3):167-168. doi: 10.1038/s41432-024-01006-6.
- Sheshukova OV, Mosiienko AS, Polishchuk TV, Lokhmato-va NM, Bauman SS, et al. Armed conflicts as a risk factor for the development of dental caries in children. *Child's Health*. 2025;20(4):264-270. doi: 10.22141/2224-0551.20.4.2025.1847 (in Ukrainian).
- Yen ET, Chiu SH, Tsai WD, Lin GM, Tsai KZ. Dental caries prevalence and age-related patterns among populations remaining in war-affected regions of Ukraine. *J Dent Sci*. 2026;21(1):620-623. doi: 10.1016/j.jds.2025.4003.
- Habal W, Alkattan R, Hajeer MY, Alkhouli M, Al-Nerabieah Z, et al. Impact of Syrian conflict on the oral health of adolescents: a cross-sectional study. *Cureus*. 2024;16(2):e54613. doi: 10.7759/cureus.54613.
- Sangeeta Devi M, Devi TD, Sorokhaibam B, Ranjan R. Reflection of stress in the oral cavity. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2021;15(1):1847-1852. doi: 10.37506/ijfnt.v15i1.13579.
- Mohammad R. *The relationship of traumatic exposure, perceived stress, and resilience with salivary cortisol and salivary alpha-amylase diurnal rhythm in Palestinian children aged 10–12 years exposed to chronic war violence (dissertation)*. 2009.
- Ponomarenko M, Kaifje A. Oral health, stress and barriers to accessing dental health care among war-affected Ukrainian refugees in Germany. *BMC Oral Health*. 2023;23:804. doi: 10.1186/s12903-023-03513-x.
- Cianetti S, Viarchi A, Lombardo G, et al. Real-world dental health of Ukrainian war refugee children and adolescents in Umbria, Italy: preliminary data. *BMC Oral Health*. 2025;25:512. doi: 10.1186/s12903-025-05543-z.

Received 20.12.2025

Revised 09.02.2026

Accepted 21.02.2026

### Information about authors

Anna Mosiienko, Assistant, Department of Pediatric Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: [anna.moss90@gmail.com](mailto:anna.moss90@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2129-8304>  
 Olga Sheshukova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: [oldista@gmail.com](mailto:oldista@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Tetiana Polishchuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: tatapolishkyk09@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1114-5830>

Alla V. Marchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute of Postgraduate Education, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: a.marchenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2178-6383>,

Ella V. Nikolishyna, PhD, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: e.nikolishyna@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7345-4183>

Nataliia Lokhmatoва, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgical Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: n.lokhmatova@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7800-0516>

Yulia Popelo, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgical Dentistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: yu.popelo@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0002-366X>

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

**Information about funding.** No external funding was obtained for this study.

**Authors' contribution.** A.S. Mosiienko — conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, data curation, original draft; O.V. Sheshukova — formal analysis, validation, original draft; T.V. Polishchuk — formal analysis; A.V. Marchenko, E.V. Nikolishyna — original draft; N.M. Lokhmatoва, Yu.V. Popelo — investigation, data curation.

Мосієнко А.С., Шешукова О.В., Поліщук Т.В., Марченко А.В., Ніколішина Е.В., Лохматова Н.М., Попело Ю.В.  
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

### Гігієна порожнини рота, харчові звички й ознаки тривожності в дітей внутрішньо переміщених осіб під час воєнного стану

**Резюме. Актуальність.** Карієс залишається однією з найпоширеніших проблем дитячого віку, що відображає вплив не лише біологічних, а й психосоціальних чинників. В умовах війни особливого значення набуває вплив вимушеного переміщення, стресу та змін у способі життя на стоматологічне здоров'я дітей. **Матеріали та методи.** Проведено перехресне порівняльне дослідження 330 дітей віком 6–7 років: 230 внутрішньо переміщених осіб (ВПО, I група) та 100 місцевих дітей (II група). Використовували анкету й клінічні індекси: гігієни порожнини рота, резистентності емалі (TER-тест), стану пародонта (РМА) та карієсу (dmft + DMFT). Через ненормальний розподіл даних застосовано непараметричні тести (U-критерій Манна — Уїтні,  $\chi^2$ ) та корекцію FDR для множинних порівнянь. **Результати.** Діти I групи мали гіршу гігієну порожнини рота ( $1,52 \pm 0,03$  проти  $1,42 \pm 0,02$ ,  $p = 0,031$ ) та нижчу резистентність емалі (TER:  $4,24 \pm 0,18$

проти  $2,64 \pm 0,12$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,23$ ). Поширеність карієсу була вищою серед ВПО (79,6 проти 68,0 %;  $\chi^2 = 5,12$ ,  $p = 0,024$ ), із більшою інтенсивністю уражень (dmft + DMFT:  $3,31 \pm 0,21$  проти  $1,91 \pm 0,21$ ,  $p < 0,001$ ). Діти ВПО мали вищий рівень хронічної тривожності, порушень сну та концен-трації уваги, нерегулярний режим харчування, споживали більше солодощів і газованих напоїв. Батьківський контроль за гігієною рота також був нижчим у I групі (60,9 проти 80,0 %,  $p = 0,001$ ). **Висновки.** Діти ВПО мали вищу поширеність карієсу і гірші показники гігієни рота й резистентності емалі. Ці дані узгоджуються з гіпотезою щодо впливу психосоціальних факторів та обмеженого доступу до стоматологічної допомоги на погіршення здоров'я ротової порожнини в переміщених дітей.

**Ключові слова:** карієс; внутрішньо переміщені діти; воєнний стан; гігієна порожнини рота; психосоціальний стрес

Hussein A. Alsalkhi

Najaf Cardiac Center, Faculty of Medicine, University of Kufa, Kufa, Iraq

## Cardiac enzymes versus cardiac MRI for early diagnosis of myocarditis in children

**Abstract. Background.** Diagnosis of myocarditis in children is still difficult because of nonspecific clinical presentation and lack of any specific tool. Cardiac troponins are not disease-specific and cardiac magnetic resonance imaging (CMR) offers detailed myocardial tissue characterization. This study was designed to determine the diagnostic performance of high-sensitivity cardiac troponin and CMR using the 2018 Lake Louise Criteria (LLC) in children with suspected acute myocarditis, and to evaluate the incremental benefit of both tests used together. **Materials and methods.** This was a prospective diagnostic study performed at the Najaf Cardiac Center from January 2024 to January 2026. One hundred children (ages 6 months to 16 years) with clinical suspicion of acute myocarditis were enrolled. All patients underwent serial high-sensitivity cardiac troponin testing within the first 24 h and a standardized CMR read based upon the 2018 LLC. CMR was used as the standard of reference. Diagnostic accuracy measures (receiver operating characteristic analysis, agreement testing) and correlations between troponins and CMR parameters were calculated. **Results.** CMR confirmed myocarditis in 30 % of patients. High-sensitivity troponin demonstrated high sensitivity (93.3 %) and negative predictive value (96.4 %) but lower specificity (87.1 %) and positive predictive value (77.8 %). CMR showed high specificity (97.1 %) and overall diagnostic accuracy. Agreement between troponin and CMR was substantial (Cohen's  $\kappa = 0.78$ ). Troponin levels correlated significantly with myocardial edema, injury, and extent of late gadolinium enhancement on CMR but not with left ventricular ejection fraction. Combined use of troponin and CMR achieved 100 % sensitivity and negative predictive value. **Conclusions.** High-sensitivity cardiac troponin is a useful early screen for suspected pediatric myocarditis; however, it does not have adequate specificity alone. CMR with the 2018 LLC gives better diagnostic verification. There is significant improvement in diagnostic performance and confidence of troponin screening with targeted CMR translation by using a combined stepwise approach for early troponin screening followed by selective CMR.

**Keywords:** myocarditis; cardiac troponin; cardiac magnetic resonance imaging; Lake Louise Criteria; diagnostic accuracy; myocardial inflammation

### Introduction

Myocarditis in children represents a clinically relevant, albeit diagnostically challenging entity and is responsible for a sizable proportion of acute heart failure, cardiac arrhythmias, and sudden-onset heart dysfunction in the pediatric population. Its clinical picture is often rather nonspecific and may include flu-like symptoms, as well as chest pain, syncope or cardiogenic shock that may hinder timely recognition and management. An early and correct diagnosis, therefore, is very important, as it directly affects clinical decisions in relation to the need for hospitalization, immunomodulation therapy, intensity of physical activity restrictions and long-term prognosis. Modern pediatric as well

as international guidelines are based on a multimodal approach to diagnosis, which includes the clinical phenotype, electrocardiography (ECG), echocardiography, laboratory-based biomarkers and advanced imaging methods when available [1, 2].

Cardiac enzymes, most commonly cardiac troponins, are often used as initial diagnostic modalities in suspected pediatric myocarditis, since they are readily available, have a fast turnaround time, and are sensitive indicators of myocardial injury. High troponin has been correlated with myocardial inflammation and necrosis, and numerous pediatric researches indicate its role as an early screening marker. Cardiac enzymes are non-specific for disease and can be

normal early in the course or with mild myocarditis, whereas they may be elevated in other processes such as sepsis, tachyarrhythmias and systemic inflammatory states. Such issues limit their reliability as a sole diagnostic modality and have implications for false-negative and false-positive interpretations in children [3–5].

Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is now recognized as the single most important noninvasive technique to diagnose myocarditis, given its ability to directly characterize myocardial edema, hyperemia, necrosis and fibrosis. The updated 2018 Lake Louise Criteria (LLC) have augmented the diagnostic capability of CMR by integrating parametric T1 and T2 mapping methods with late gadolinium enhancement (LGE), with improved sensitivity but preserved specificity for acute myocardial inflammation. Validation of these criteria has further supported the role of CMR as a diagnostic reference standard for myocarditis in both adults and children, especially when image acquisition is early during illness [1, 6–8].

While CMR has proven to be a useful diagnostic tool in the pediatric population, its application in pediatrics is limited by availability, cost, protocol diversity and frequent requirement for sedation of young children. Hence, clinicians frequently use only cardiac enzymes as a “screening” test at presentation, particularly in acute care. This underscores a critical diagnostic shortcoming in the early pediatric myocarditis, namely the comparative utility of CMR vs cardiac enzymes and the added value that combining techniques may have for optimal diagnosis. Comparing these two modalities is thus clinically pertinent, and, in line with current international guidelines, represents the basis of this study [7–9].

**Research objectives.** The purpose of this study was to compare the diagnostic value of cardiac enzymes and CMR in early detection of myocarditis in pediatric patients. More specifically, it aims to assess the diagnostic accuracy for cardiac enzymes and CMR using the 2018 Lake Louise Criteria (the use of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT)), examine concordance between these tests at initial presentation, and explore whether their joint application increases early diagnostic certainty. Furthermore, the correlation between myocardial damage on magnetic resonance imaging (MRI) and cardiac enzyme levels are examined. It helps recognize the patient population in which serum cardiac enzyme evaluation may be inadequate and support early CMR assessment.

## Materials and methods

### Study design and setting

This is a diagnostic prospective study that included patients attended Najaf Cardiac Center (Najaf, Iraq) starting from January 1, 2024, to January 1, 2026. The study included 115 children with suspected acute myocarditis. Fifteen patients were excluded because of labs, CMR, or follow-up issues. A diagnosis of acute myocarditis is suspected based on clinical features and ECG, as well as echocardiography results.

### Study population (patients)

#### Inclusion criteria:

- age: 6 months to 16 years;

- presentation suggestive of acute myocarditis, i.e. 1 or more of:

- 1) symptoms of acute heart failure, acute chest pain, dyspnea, palpitations, syncope, or unexplained fatigue and/or

- 2) new ECG signs (sinus tachycardia, ST-T changes, arrhythmia or conduction disorders), and/or

- 3) new echocardiographic findings (left ventricular (LV) dysfunction, global or regional wall motion abnormality, valvular regurgitation, and pericardial effusion) and/or

- 4) inflammation markers elevated [1, 2];

- availability of cardiac enzymes (hs-cTnT), and CMR.

#### Exclusion criteria:

- reported congenital heart disease of hemodynamic significance;

- preexisting cardiomyopathy, or previous diagnosis of myocarditis;

- the principal diagnosis was acute coronary anomalies/ischemia;

- severe chronic kidney disease or MRI/gadolinium contraindication;

- insufficient reference or index test(s) data (lack of essential biomarker or incomplete CMR series).

### Index tests (cardiac enzymes, hs-cTnT)

Hs-cTnT is a biomarker of myocardial injury, not a disease-specific diagnosis and should be interpreted with caution in the context of age/gender. Hs-cTnT assays measure extremely low troponin concentrations (ng/L) and allow interpretation against the 99<sup>th</sup> percentile upper reference limit (URL) of each assay. Sampling must include a value on presentation and a repeat at 3–6 hours in order to demonstrate an expression of acute myocardial injury as evidenced by rise and/or fall (delta change); a single isolated value is less informative. Hs-cTnT level is increased in 65–90 % pediatric myocarditis patients. However, levels are not consistently related to severity, LV function or long-term prognosis and a normal level does not exclude myocarditis. False-positive elevations are frequent and may be attributed to non-myocarditis cardiac causes (heart failure, tachyarrhythmias, pulmonary hypertension, cardioversion, post-cardiac procedures) or non-cardiac conditions (sepsis, severe hypoxia shock/renal disease; renal insufficiency, seizures/stroke/pulmonary embolism), as well as rarely encountered analytical interferences (heterophile antibodies). False negatives can be found with very early sampling, late/chronic disease or limited myocardial necrosis. In general, hs-cTnT should be interpreted alongside ECG findings, echocardiography, inflammatory markers and CMR [4, 5].

Besides the random sampling in our study, blood was drawn at fixed times during therapy (median ranges): T0 (at admission/initial assessment), T6–12 and T24 hours (in order to adjust for dynamic troponin release).

The primary biomarker (hs-cTnT) was measured in absolute form and classified as normal or elevated by manufacturer-derived reference limits, hosted on the basis of test cut-offs (i.e. > 99<sup>th</sup> percentile URL).

Using the fifth-generation electrochemiluminescence immunoassay of the Roche Elecsys® hs-cTnT assay platform

at Roche Diagnostics (Mannheim, Germany), hs-cTnT was measured. This assay has a limit of detection of 5 ng/L and cut-off of 14 ng/L for adult. For pediatric patients, interpretation was based on age-specific 99<sup>th</sup> percentile reference ranges derived from published pediatric data. Measurements that exceed the 99<sup>th</sup> percentile reference cut-off were considered significant.

### Reference standard (CMR)

All patients had CMR with a standardized myocarditis protocol, comprising cine imaging (ventricular function), imaging based on T2 (edema imaging and T2 mapping), T1-based tissue characterization (native T1 mapping and/or extracellular volume), several parametric T1 maps acquired pre/post contrast, late gadolinium enhancement (LGE) imaging.

CMR: collection and interpretation as per the 2018 revised Lake Louise Criteria. Myocarditis is supported if  $\geq 1$  T2-based criterion (edema) and  $\geq 1$  T1-based criterion (injury/fibrosis) are met, with associated features (e.g., pericardial effusion, LV dysfunction) noted as secondary findings [6, 7].

To assess the consistency of readings, a second blinded observer independently evaluated scans to determine inter-rater reliability.

### Blinding and bias control

Patients are managed according to standard of care with labs/CMR ordered by the clinicians. For analysis, interpretation of the biomarkers (index test) was done without any knowledge of the final categorization by CMR and reading physicians who read CMR were blinded to levels of cardiac enzymes, in order to avoid incorporation/observer bias. Recruitment was in series to reduce selection bias.

No CMR examinations were classified as uninterpretable or indeterminate. When initial hs-cTnT measurement was borderline, repeat testing at 6–12 and 24 hours was performed, and the highest reported value was considered for statistical analysis. There were no missing data for either the reference standard or the index test. Consequently, the whole enrolled study cohort was used in the final diagnostic accuracy evaluation.

To improve transparency and quality of our study, we followed the 2015 Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies guidelines [10].

### Outcomes and statistical analysis

Primary outcome: diagnostic accuracy of cardiac enzymes for early myocarditis in comparison to CMR as reference standard (CMR-positive versus CMR-negative, according to the 2018 LLC).

Secondary outcome: the diagnostic accuracy of CMR and cardiac enzymes for early myocarditis in children.

### Analysis plan

Calculate the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and likelihood ratios for troponin.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated for hs-cTnT, and the area under the ROC curve

(AUC) with 95% confidence interval (CI) was calculated. The optimal cut-off was determined using the Youden index ( $J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$ ). AUCs were compared using the DeLong's test for correlated ROC curves.

Calculate Cohen's kappa ( $\kappa$ ) for agreement between enzymes and CMR.

Determine relationships between troponin level and MRI injury burden (e.g. LGE presence/extent; mapping values) and LV function using appropriate tests (Spearman/Pearson; logistic regression if applicable).

For all tests, 95% CI are reported; statistical significance is set at  $p < 0.05$ .

### Ethical considerations

This study was approved by the ethics committee for clinical studies at the Faculty of Medicine, University of Kufa, and has a code BU144:03-11-2022. Index test and CMR sedation were given with informed consent from all patients' guardians.

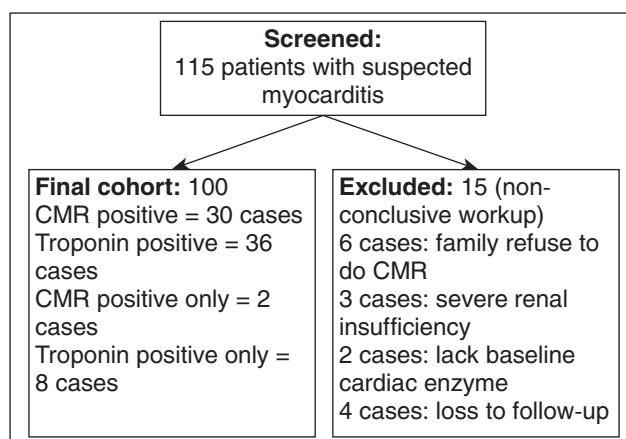
### Results

The baseline study population characteristics are presented in Table 1.

A serial hs-cTnT sampling (through the first 24 h of presentation) and a CMR were performed in all included patients. The patient flowchart is presented below (Fig. 1).

**Table 1. Baseline characteristics of the study population (n = 100)**

Characteristic	Value
Age, median (IQR), years	4.5 (1.2–9.8)
Male sex	60 (60 %)
Chest pain	32 (32 %)
Dyspnea or respiratory distress	48 (48 %)
Arrhythmia on ECG	18 (18 %)
LV dysfunction on echocardiogram	42 (42 %)
Elevated hs-cTnT	36 (36 %)
Positive CMR (2018 LLC)	30 (30 %)



**Figure 1. Distribution of patients in the study**

The hs-cTnT findings exhibit high sensitivity and NPV, with lower specificity and PPV, indicative of an excellent rule-out but many false positives. The results of CMR indicate high PPV and NPV, which also demonstrate better diagnostic performance. The combined use of both CMR and hs-cTnT, however, achieves a diagnostic accuracy of 100%. This strategy is confirmed by our results, which show that hs-cTnT may be used as a stepwise approach for ear-

ly screening and exclusion, and then confirms with CMR (Table 2, Fig. 2).

While hs-cTnT alone results in a greater number of false positives and some missed diagnoses, troponin achieves good concordance with CMR, and their use together increases the diagnostic certainty (Table 3, Fig. 3).

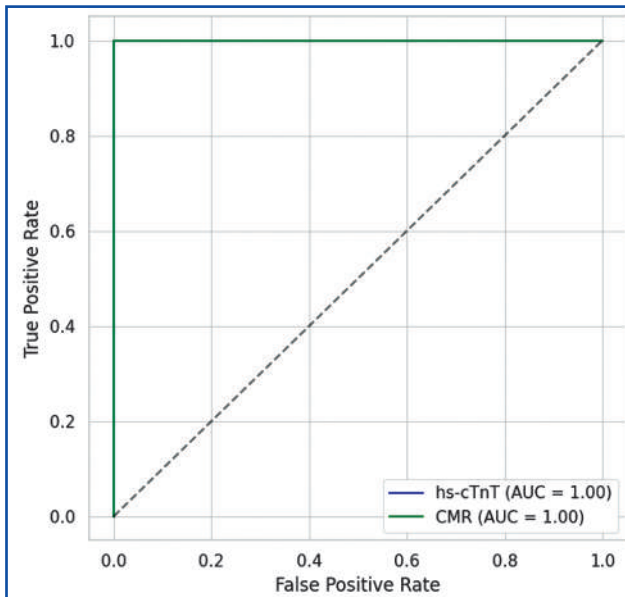


Figure 2. ROC curve for hs-cTnT and CMR

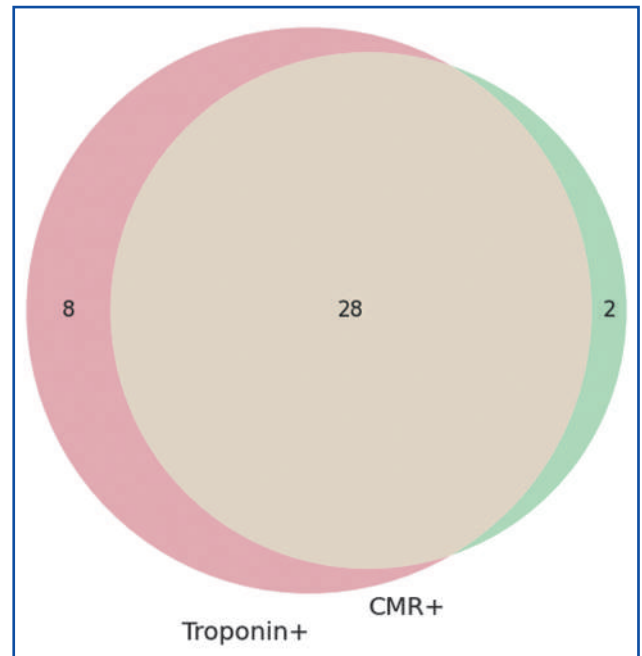


Figure 3. Venn diagram showing diagnostic overlap

Table 2. Diagnostic accuracy of hs-cTnT and CMR for early myocarditis

Test	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	AUC (95% CI)
hs-cTnT	93.3 (77.9–99.2)	87.1 (78.7–94.9)	77.8 (60.8–89.9)	96.4 (89.2–99.6)	0.95 (0.89–0.99)
CMR	90.0 (73.5–97.9)	97.1 (90.1–99.7)	93.1 (77.2–99.2)	95.8 (88.3–99.1)	0.96 (0.91–0.99)
Combined	100 (88.4–100)	85.7 (75.0–93.4)	75.0 (59.7–86.8)	100 (94.0–100)	0.98 (0.94–1.00)

Table 3. Agreement between cardiac enzyme and CMR findings

	CMR positive	CMR negative	Total
Troponin positive	28	8	36
Troponin negative	2	62	64
Total	30	70	100

Notes: measures of concordance (agreement) between modalities; Cohen’s  $\kappa = 0.78 \rightarrow$  substantial agreement.

Table 4. Correlation between troponin levels and CMR parameters

CMR parameter	Correlation with hs-cTnT (r)	p-value
Extent of LGE (% myocardium)	+0.65	< 0.001
T2 mapping (edema index)	+0.58	0.003
Native T1 (myocardial injury)	+0.52	0.01
LVEF (%)	–0.18	0.20

Notes: links enzyme levels to tissue-level MRI findings; LVEF – left ventricular ejection fraction.

Table 5. Missed cases by troponin alone (CMR positive but troponin negative)

Patient ID	Age	Symptoms	Troponin	CMR findings	Comment
P014	3	Fatigue	14	Subepicardial LGE	Mild, localized injury
P057	7	Chest pain	18	Edema + mid-wall LGE	Early case

Note: highlights enzyme-negative myocarditis cases.

In Table 4, cardiac troponin levels were significantly associated with myocardial edema, injury and necrosis/fibrosis.

While negative cardiac troponin does not necessarily rule out myocarditis, early sampling, patchy or focal myocardial involvement and edema in the absence of extensive necrosis, subacute presentation or mild forms of the disease may be reasons for this.

ROC analysis demonstrated excellent discriminative ability of hs-cTnT for CMR-confirmed myocarditis, with AUC of 0.95 (95% CI: 0.89–0.99) (Fig. 2).

Based on the Youden index ( $J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$ ), the optimal hs-cTnT cut-off was  $> 14$  ng/L, providing 93.3 % sensitivity and 87.1 % specificity.

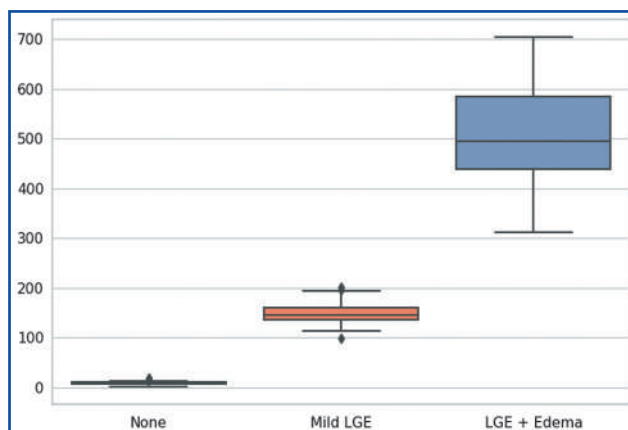
Comparative ROC analysis using DeLong's test demonstrated that the AUC for hs-cTnT (0.95) did not differ significantly from that of CMR (0.96) with minimal absolute difference of 0.01 ( $p = 0.62$ ).

The ROC analysis of hs-cTnT reported an excellent discriminatory performance, with AUC of 0.95 (95% CI: 0.89–0.99). There was no significant difference between the AUCs of hs-cTnT and CMR (DeLong's test,  $p = 0.62$ ).

Cardiac troponin (hs-cTnT) may guide the severity of myocarditis in children. High troponin and LGE/edema on CMR indicate myocardial damage and warrants close follow-up. Conversely, low/normal troponin levels with mild LGE suggest early or mild disease and necessitate repeat imaging/laboratory testing. These results are consistent with the idea that troponin and CMR are complementary: troponin provides biochemical severity, while CMR provides structural severity (Fig. 4).

## Discussion

It is a prospective diagnostic study, which offers strong evidence about the comparative and additive roles of hs-cTnT and CMR in the early diagnosis of pediatric myocarditis. Through prospectively comparing these modalities, head-to-head using the current 2018 LLC as the formal reference standard, this study introduces an important diagnostic aid in pediatric cardiology where diagnosis often remains elusive secondary to variable clinical presentations and lack of specificity in traditional testing.



**Figure 4. Box plot of troponin levels vs MRI severity groups**

## The diagnostic utility of cardiac troponin in pediatric myocarditis

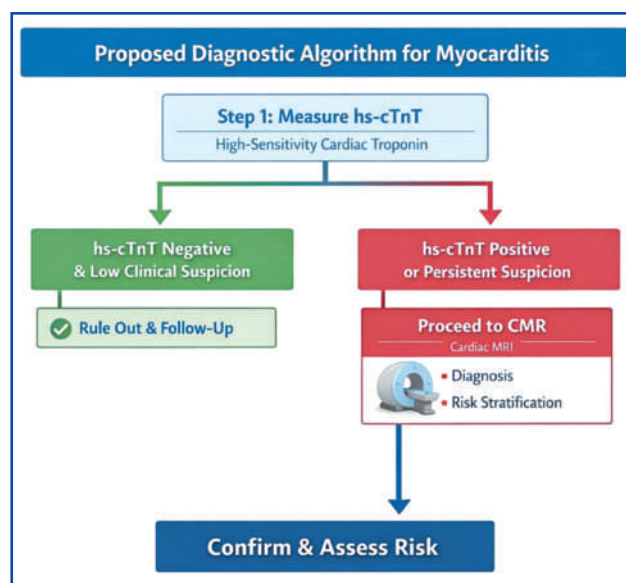
By focusing on its cut-off value ( $> 99^{\text{th}}$  percentile URL), our study confirms that hs-cTnT is a very sensitive marker as compared to other biomarkers belonged to the same stimulus-associated family (sensitivity = 93.3 % and NPV = 96.4 %). These results are similar to those from previous pediatric studies in which sensitivities were reported between 65 and 95 %, suggesting troponin as a useful diagnostic screening, and rule-out test as an acute presentation [11, 12].

The specificity (87.1 %) and PPV (77.8 %) of hs-cTnT in this population were markedly lower than its sensitivity, suggesting a potentially clinically significant false-positive rate. This limitation is well described in the literature, as troponin elevation reflects myocardial damage rather than myocarditis itself, which can be encountered in a heterogeneous range of pediatric illnesses such as sepsis, tachyarrhythmias, pulmonary hypertension, renal failure and severe hypoxia [1, 13, 14]. The eight patients in whom a negative CMR and positive cardiac enzymes occurred are probably due to the non-specific mechanisms of injury described above rather than false negatives.

Crucially, this research shows that the troponin does not accurately reflect LVEF, which is supported by the negligible, non-significant association between them. This is consistent with previous reports that demonstrate the relation between biochemical injury and functional compromise to be non-linear in pediatric myocarditis, especially in the early or focal disease [3, 5].

## CMR and the 2018 Lake Louise Criteria

Whether using the 2018 LLC or comparator standards, CMR had better overall diagnostic performance and high specificity (97.1 %), PPV (93.1 %) and NPV (95.8 %). These data support CMR as the most accurate non-invasive technique for establishing myocarditis by direct characterization of the myocardial tissue. The better results obtained



**Figure 5. Stepwise diagnostic algorithm of myocarditis in children**

for the 2018 criteria correspond to the addition of parametric T1 and T2 mapping, which we demonstrated improves sensitivity at equal specificity compared to LLC original [1, 13–16].

The CMR diagnostic yield in the current study (30 % positive rate) is similar to that observed in other pediatric populations imaged for suspected myocarditis [7, 17]. It is worth mentioning that CMR detected two myocarditis cases among patients with normal troponin findings. This enzyme-negative and CMR-positive group demonstrated mild symptoms and localized subepicardial or mid-wall LGE, suggesting that myocardial edema and activity restricted to an area of the heart may be present without enough necrosis to cause release of troponin [2, 16, 18].

### **Concordance rate of cardiac enzymes with CMR**

Such high agreement between hs-cTnT and CMR results (Cohen's  $\kappa = 0.78$ ) suggests that there is good concordance of biochemical and imaging indicators of myocardial injury with no overlap in diagnostic performance. Concordance rates have also been seen in adult and mixed-age populations, confirming that no modality can be considered definitively diagnostic in early disease [16, 18, 19].

The discordant cases described in this study are of particular clinical interest. In addition, troponin-positive/CMR-negative cases highlight the lack of specificity of biomarkers and studies with troponin-negative tests despite CMR raise concerns for false reassurance based on a negative laboratory result. Taken together, these results lend strong support to the notion of a multimodal diagnostic strategy advocated by KSM recommendations as well as other major international guidelines [16, 20].

### **Association of troponin levels with myocardial injury burden on CMR**

A major strength of the study is showing a strong relationship between hs-cTnT levels and quantitative CMR extra-cellular markers such as LGE extent, T2 mapping index and native T1 values. These relations strongly support the concept that higher troponin levels represent more myocardial injury and a greater extent of tissue inflammation, despite not directly predicting functional impairment.

This biochemical-structural correlation has been previously reported in studies in adult myocarditis and, more recently, with pediatric cohorts who found an association between the extent of LGE and severity and adverse outcomes of disease [16, 18, 21]. The lack of a close relationship with LVEF, furthermore, suggests the possibility that myocardial inflammation may occur prior to or in the absence of systolic dysfunction, particularly when the disease is at an early stage [3, 5].

### **Strategy for diagnosis and clinical implications**

The main clinically applicable result is that the combination of hs-cTnT and CMR led to 100 % sensitivity and NPV in almost all respect precluding lost diagnosis in this population. This reinforces a stepwise diagnostic pathway for troponin evaluation as an affordable first-line screening test, with subsequent selective CMR to confirm and risk stratify.

This approach is consistent with the AHA scientific statement [22] and the ESC position paper [23] on suspected myocarditis, which highlights the additive value of biomarkers and advanced imaging. In such resource-constrained environments, this approach rationalizes CMR in patients with continuing symptoms, raised biomarkers or diagnostic uncertainty so that precious resources to perform an accurate diagnosis are not wasted.

### **Strengths and limitations**

The strengths of our study are its prospective nature, standardized biomarker sampling, blinded index and reference test interpretation, and application of modern CMR diagnostic criteria. The use of serial troponin evaluations improves diagnostic accuracy and mirrors our practice in actual clinical settings.

Limitations include the single center and relatively small sample size with potential for generalizability. Endomyocardial biopsy was not a reference standard, but that is the current practice in pediatrics where due to invasiveness and sampling concerns it is reserved for selected severe cases [1, 7]. Moreover, long-term prognostic outcomes were not evaluated and should be studied in the future.

Our results are highly consistent with the recent guideline-directed practice. The 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis recommended early cardiac biomarker testing and subsequent CMR with advanced tissue characterization techniques as the non-invasive gold standard [23]. Similarly, the 2024 ACC/AHA expert consensus and the AHA scientific statement on pediatric myocarditis suggest the pivotal role of high sensitivity cardiac troponin in early evaluation, with CMR serving to confirm diagnosis and refine risk stratification when biomarker elevation and clinical suspicion persist [22, 24].

Two methodological issues warrant consideration. First, the study population was derived from tertiary cardiac center, where disease prevalence and pre-test probability are higher, raising the possibility of spectrum bias and overestimation of sensitivity and predictive metrics. Second, both cardiac biomarker and CMR are subject to time effects. Early troponin sampling before peak may miss myocardial injury, and CMR performed too early or too late may fail to detect myocardial edema or transient myocardial injury.

Based on our results and their alignment with contemporary guidelines, we suggest a stepwise diagnostic approach (Fig. 5). Step 1 involves measurement of hs-cTnT; if the result is negative and clinical suspicion is low, myocarditis is reasonably excluded with appropriate follow-up. Step 2 involves performing CMR, when hs-cTnT is elevated or clinical suspicion is high, for definitive diagnosis and risk stratification.

### **Conclusions**

High-sensitivity cardiac troponin is a useful early screen for suspected pediatric myocarditis; however, it does not have adequate specificity alone. CMR with the 2018 Lake Louise Criteria gives better diagnostic verification. There is significant improvement in diagnostic performance and confidence of troponin screening with targeted CMR trans-

lation by using a combined stepwise approach for early troponin screening followed by selective CMR.

### Future directions

Larger multicenter and longitudinal studies are required to determine prognostic significance of combined troponin-CMR phenotypes, in addition to isolated LGE or mapping abnormalities in such high-risk patients with a history of positive troponin. Inclusion of new biomarkers and assisted CMR analysis using artificial intelligence may help improve the early diagnostic process for pediatric myocarditis.

### References

- Williams JL, Jacobs HM, Lee S. Pediatric Myocarditis. *Cardiol Ther.* 2023 Jun;12(2):243-260. doi: 10.1007/s40119-023-00309-6.
- Dawood I, Alhussein ST, Wadi WY, et al. Viral myocarditis in pediatric: A review of current diagnostic methods and future directions. *Ann Pediatr Cardiol.* 2025 Jan-Feb;18(1):42-48. doi: 10.4103/apc.apc\_236\_24.
- Hutchinson Z, Law Y. Myocarditis in children: diagnosis and management. *JHLT Open.* 2025 Jul 21;10:100332. doi: 10.1016/j.jhlt-2025.100332.
- Das BB. Pediatric Myocarditis: Challenges in Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs.* 2026 Feb 7. doi: 10.1007/s40272-026-00739-4.
- Kinchler CM, Lightfoot KL, Olliff NS, et al. Pediatric myocarditis: Current concepts review. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2025;77:101815. doi: 10.1016/j.ppedcard.2025.101815.
- Luetkens JA, Faron A, Isaak A, et al. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2019 Jul 25;1(3):e190010. doi: 10.1148/ryct.2019190010.
- Vaikom House A, Grosse-Wortmann L. Cardiac magnetic resonance imaging assessment of myocardial disease in children and adolescents. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2025 Aug 30;15(4):888-897. doi: 10.21037/cdt-24-502.
- Jacobs HM, Soslow JH, Cornicelli MD, et al. Practice patterns of cardiovascular magnetic resonance use in the diagnosis of pediatric myocarditis: A survey-based study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2024 Winter;26(2):101091. doi: 10.1016/j.jocmr.2024.101091.
- Goldberg JF, Spinner JA, Soslow JH. Myocarditis in children 2024, new themes and continued questions. *Curr Opin Cardiol.* 2024 Jul 1;39(4):315-322. doi: 10.1097/HCO.0000000000001151.
- Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016 Nov 14;6(11):e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799.
- Ameh A, Brady JJ. Reference intervals for high sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in children and adolescents on the Siemens Atellica. *Clin Chem Lab Med.* 2024 Feb 20;62(8):1636-1642. doi: 10.1515/cclm-2023-0977.
- Degen M, Leviter J, Bradley A, et al. Association Between High-Sensitivity Troponin (hs-cTnT) and Diagnosis of Myocarditis in Previously Healthy Pediatric Patients. *Pediatr Cardiol.* 2025 Dec;46(8):2207-2213. doi: 10.1007/s00246-024-03621-7.
- Popa A, Lazea C, Agoston-Coldea L. Novel insights on acute myocarditis in pediatric patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Dec;27(23):11479-11495. doi: 10.26355/eurrev\_202312\_34587.
- Sleem B, Zareef R, Bitar F, Arabi M. Myocarditis in COVID-19: a focus on the pediatric population. *Am J Cardiovasc Dis.* 2023 Jun 25;13(3):138-151.
- Karev V, Starshinova AY, Glushkova A, Kudlay D, Starshinova A. Features of Myocarditis: Morphological Differential Diagnosis in Post-COVID-19 Children. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jul 27;13(15):2499. doi: 10.3390/diagnostics13152499.
- De Sarro R, Borrelli N, Pelaia G, et al. How to behave with paediatric myocarditis: imaging methods and clinical considerations. *Eur Heart J Imaging Methods Pract.* 2025 Apr 4;3(1):qyaf025. doi: 10.1093/ehjimp/qyaf025.
- Moktadir A, Daire E, Renard C, Dirani S, Selegny M. Cardiac MRI characteristics and prognostic value in pediatric myocarditis. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2024 Aug-Sep;117(8-9 Suppl):242-243. doi: 10.1016/j.acvd.2024.07.049.
- Yukcu B, Aydemir MM, Balci M, et al. Baseline and Follow-Up Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in Children with Acute Myocarditis and Factors Associated with Late Gadolinium Enhancement. *J Clin Med.* 2024 Dec 31;14(1):189. doi: 10.3390/jcm14010189.
- Ricci JC, Farahani NA, Davis CJ, et al. A comparative review of myocarditis in pediatrics versus adults: pathogenesis, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2025 Sep 26;16:1601307. doi: 10.3389/fimmu.2025.1601307.
- Moscatelli S, Leo I, Bianco F, et al. The Role of Multimodality Imaging in Pediatric Cardiomyopathies. *J Clin Med.* 2023 Jul 24;12(14):4866. doi: 10.3390/jcm12144866.
- Zainal H, Rolf A, Zhou H, et al. Comparison of diagnostic algorithms in clinically suspected viral myocarditis: Agreement between cardiovascular magnetic resonance, endomyocardial biopsy, and troponin T. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2024 Winter;26(2):101087. doi: 10.1016/j.jocmr.2024.101087.
- Law YM, Lal AK, Chen S, et al.; American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021 Aug 10;144(6):e123-e135. doi: 10.1161/CIR.0000000000001001.
- Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur Heart J.* 2025 Oct 22;46(40):3952-4041. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf192.
- Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Strategies and Criteria for the Diagnosis and Management of Myocarditis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2025 Feb 4;85(4):391-431. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.080.

Received 15.01.2025

Revised 22.02.2026

Accepted 05.03.2026

### Information about author

Hussein A. Alsalkhi, Department of Pediatric Cardiology, Najaf Cardiac Center, Faculty of Medicine, University of Kufa, Kufa, Iraq; e-mail: husseina.abdulridha@uokufa.edu.iq; https://orcid.org/0000-0003-3470-2206

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

Hussein A. Alsalkhi  
Najaf Cardiac Center, Faculty of Medicine, University of Kufa, Kufa, Iraq

### Кардіоензими порівняно з МРТ серця для ранньої діагностики міокардиту в дітей

**Резюме. Актуальність.** Діагностика міокардиту в дітей залишається складною через неспецифічну клінічну картину й відсутність будь-якого інструменту оцінки. Кардіотропоніни не є специфічними для цього захворювання, а магнітно-резонансна томографія серця (МРТС) забезпечує детальну характеристику тканини міокарда. **Мета:** визначення діагностичної ефективності високочутливого кардіотропоніну та МРТС за допомогою критеріїв Lake Louise 2018 року в дітей із підозрою на гострий міокардит, а також оцінка додаткової користі поєднаного використання обох тестів. **Матеріали та методи.** Це проспективне діагностичне дослідження проведено в Кардіологічному центрі провінції Наджаф (Куфа, Ірак) з січня 2024 року до січня 2026 року. Було залучено сто дітей віком від 6 місяців до 16 років із клінічною підозрою на гострий міокардит. Усі пацієнти пройшли серійне визначення високочутливого кардіотропоніну протягом перших 24 годин і стандартизовану МРТС відповідно до критеріїв Lake Louise 2018 року. МРТС використовували як еталонний метод. Були розраховані показники діагностичної точності (ROC-аналіз, тестування узгодженості) та кореляції між рівнем тропоніну й параметрами МРТС. **Результати.** МРТС підтвердила міокардит у 30 % пацієнтів. Високочутливий тропонін проде-

монстрував високу чутливість (93,3 %) і негативну прогностичну цінність (96,4 %), але нижчу специфічність (87,1 %) та позитивну прогностичну цінність (77,8 %). МРТС мала високу специфічність (97,1 %) і загальну діагностичну точність. Узгодженість між вимірюванням тропоніну й МРТС була суттєвою (коефіцієнт  $\kappa$  Коена = 0,78). Рівні тропоніну вірогідно корелювали з набряком міокарда, його пошкодженням та ступенем пізнього посилення гадолінієм під час МРТС, але не з фракцією викиду лівого шлуночка. Комбіноване використання тропоніну й МРТС мало 100% чутливість та негативну прогностичну цінність. **Висновки.** Високочутливий кардіотропонін є корисним методом раннього скринінгу при підозрі на дитячий міокардит, однак сам по собі він не має достатньої специфічності. МРТС із використанням критеріїв Lake Louise 2018 року забезпечує більш точну діагностичну верифікацію. Поєднання обох методів значно підвищує діагностичну ефективність та впевненість у встановленні діагнозу: оптимальною є поетапна стратегія — ранній скринінг тропоніну із подальшим цільовим проведенням МРТС.

**Ключові слова:** міокардит; серцевий тропонін; магнітно-резонансна томографія серця; критерії Lake Louise; діагностична точність; запалення міокарда

Eman A. Sakr<sup>1</sup>, Hadil M. Aboelenin<sup>2</sup>, Ahmed Elsayed Wageeh<sup>1</sup>,  
Nermin Ahmed<sup>2</sup>, Ashraf A. Elsharkawy<sup>2</sup>, Mohammad Alhaggag<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Suez University, Suez, Egypt

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

## Cytokeratin 18 as a new marker for nonalcoholic fatty liver disease diagnosis in Down syndrome children

**Abstract. Background.** Children with Down syndrome (DS) are at increased risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is now referred to as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, especially in the presence of obesity. Liver biopsy is still the best diagnostic approach, but noninvasive alternatives are needed. Cytokeratin 18 (CK-18) has shown promise as a biomarker for NAFLD. The purpose was to evaluate the diagnostic utility of CK-18 for detecting NAFLD in children with DS. **Materials and methods.** This case-control study included 80 DS children aged 3–18 years, divided into obese and non-obese groups. CK-18 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay, and abdominal ultrasound was performed through one sonographer assessment using US device Aplio 500 with convex and linear probe to assess hepatic steatosis. NAFLD grading (0–3) correlated with anthropometric data, liver enzymes, lipid profile, and CK-18 levels. Statistical analysis evaluated the predictive value and diagnostic performance of CK-18. **Results.** CK-18 levels were significantly increased in DS children with NAFLD compared to healthy controls ( $p < 0.001$ ) and positively correlated with body mass index Z-scores, cholesterol, and alanine aminotransferase. CK-18 showed excellent diagnostic accuracy for NAFLD (AUC = 0.912), with a cutoff  $\geq 494.35$  pg/ml yielding 93.6 % sensitivity and 87.9 % specificity. It was also effective in distinguishing between NAFLD grades and control, particularly for grade 1 (AUC = 0.919) and grade 2 (AUC = 0.909). **Conclusions.** CK-18 is a highly sensitive and specific noninvasive biomarker for NAFLD in children with DS. It can aid in rapid detection and follow-up of liver involvement, potentially decreasing the requirement for invasive liver biopsies.

**Keywords:** Down syndrome; non-alcoholic fatty liver disease; cytokeratin 18

### Introduction

Down syndrome (DS) is the commonest chromosomal abnormality, characterized by the presence of a third chromosome 21. It is primarily caused by nondisjunction of trisomy of 21 in 95 % of cases and translocation or mosaicism in 5 % of cases. The prevalence of this DS ranges from one in 700 to 1 in 1500 live births [1].

DS children frequently have accompanying medical pathologies, including impaired cognition and abnormal structural development, especially congenital heart diseases (affecting half of DS cases). Gut malformations are also recorded to affect 7 % of DS cases [2].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), recently renamed metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) according to international consensus [3], is a common hepatic disease, and often accompanied obe-

sity, diabetes mellitus (DM), aggravate cardiovascular risk, and risk for hospital admission and death secondary to hepatic adverse events which include cirrhosis and HCC [4]. NAFLD is defined by the existence of significant hepatic fat accumulation (more than 5 %), in the absence of other possible causes of steatosis [5].

Liver biopsy is still the reference tool regarding the diagnosis of hepatic fibrosis. On the other hand, it has several limitations being of invasive nature, possible risks of complications and sampling mistakes, and high charges. As a result, there is a growing interest in discovering non-invasive approaches for detecting hepatic fibrosis comprising clinical predictors, serum biomarkers, and different radiological approaches [5].

Hepatocyte apoptosis (hepatic cell death) is a distinctive characteristic in cases with NASH, making it an interesting

focus for biomarker development and therapeutic interference [6]. It has been demonstrated that the measurement of plasma levels of cytokeratin-18 (CK-18), a marker of hepatic cell death, has a main role in NASH diagnosis. Fitzpatrick et al. [7] revealed that children with biopsy-confirmed NAFLD revealed substantially increased values of CK-18 fragments compared with healthy controls. Additionally, plasma values of CK-18 fragments have a correlation with disease gravity, as children with established NASH had greater values compared to those with hepatic steatosis [8].

We aimed to evaluate the role of cytokeratin 18 as a new noninvasive marker for diagnosis of NAFLD in DS children.

## Materials and methods

This case-control research was carried out at Mansoura University Children's Hospital between November 2021 and November 2024. The research included 80 children diagnosed with DS, who were recruited from the hospital's Genetics and Endocrinology clinics. This study was approved by the Committee of Ethical Research, Faculty of Medicine, Mansoura University (approval code: MDP.21.10.61, approval date: November 2021). All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

### Eligibility criteria

Children with DS aged 3–18 years were eligible for inclusion. Patients were excluded if they were younger than 3 years or had chronic liver disease (CLD) attributable to other causes, such as viral infections or immune-mediated disorders.

### Size of the sample

Using the next formula, the study's sample size was determined to be 37 subjects per group at the 1 % level of significance and 90 % study power.

$$N = (Z1-\alpha/2 + Z1-\beta)^2 \cdot \sigma^2 \cdot \sigma^2 / \delta^2,$$

where  $Z1-\alpha/2 = 2.58$ ;  $Z1-\beta = 2.33$ ;  $\sigma = SD (39.67; 81.64)$ ;  $\delta =$  expected difference to be determined between both groups (46);  $\alpha =$  level of acceptability of a false positive result (level of significance = 0.01);  $\beta =$  level of acceptability of a false negative result (0.01);  $1-\beta =$  power (0.90).

To enhance study power, the calculated sample size of 37 subjects per group (obese and non-obese) was increased to 40.

All cases were subjected to detailed history taking, anthropometric measurements and their Z-scores.

The study group was divided into two equal groups, obese and non-obese.

### CK-18 as a new marker for NASH

**Assay range:** 10 pg/ml → 3000 pg/ml.

**Test principle.** The assay was performed using a double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to determine human CK-18 levels. Cytokeratin 18 was first bound to a monoclonal antibody-coated well pretreated with CK-18. Following incubation, biotin-labeled CK-18 antibodies were added, which subsequently interacted with streptavidin-HRP to form an immune complex. After fur-

ther incubation and washing to remove any unbound components, chromogen solutions A and B were introduced, producing a blue color that turned yellow upon the addition of acid. The final color intensity showed a direct positive correlation with the CK-18 concentration in the sample.

### Imaging

**Abdominal ultrasonography (US).** Performed for all subjects through one sonographer assessment using US device Aplio 500 using convex and linear probe to assess hepatic steatosis and grade NAFLD (grades 0–3) according to standard echogenicity criteria.

### Statistical analysis

Statistical analysis was done by SPSS software, version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables were presented as frequencies and percentages, whereas continuous variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation when normally distributed, and as median with interquartile range when distribution was non-normal, as assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Group comparisons for categorical data were carried out using the chi-square test ( $\chi^2$ ). For continuous data not following a normal distribution, the Mann-Whitney U test was applied for two-group comparisons, and the Kruskal-Wallis (KW) test for more than two groups. Correlations between ordinal or non-normally distributed continuous variables were examined with Spearman's rank correlation. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to evaluate diagnostic performance, providing sensitivity, specificity, cutoff points, predictive values, and overall accuracy. Binary logistic regression was employed to assess the joint influence of multiple predictors on binary outcomes. A p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

There was insignificant difference between studied groups as regard age and sex of studied groups ( $p = 0.979$  &  $0.872$ , respectively).

Table 1 demonstrates significant difference between studied groups with regard to the following laboratory findings; cholesterol ( $p = 0.001$ ), LDL ( $p = 0.013$ ), ALT ( $p = 0.001$ ) and CK ( $p = 0.001$ ). The median value of cholesterol, LDL, ALT, is higher among grade two followed by grade 3, grade 1 and normal.

Table 2 illustrates that CK is statistically significant predictor of NAFLD with every increase 100 pg/ml increase risk of NAFLD by 1.75 (OR: 1.75, 95% CI: 1.35–2.29) with overall percentage predicted is 85.

Table 3, Fig. 1 demonstrates that area under curve of CK-18 in differentiating between NAFLD and control group is excellent with the best detected cutoff point from the curve is  $\geq 494.35$  pg/ml yielding sensitivity of 93.6 % and specificity 87.9 %.

Table 4 shows that CK-18 exhibits excellent diagnostic accuracy in differentiating NAFLD grades, with AUC values of 0.919 for grade 1 (sensitivity: 96.9 %, specificity: 87.9 %) (Fig. 2A), 0.909 for grade 2 (sensitivity: 90.9 %, specificity: 84.8 %) (Fig. 2B), and 0.864 for grade 3 (sensitivity: 75 %, specificity: 87.9 %) (Fig. 2C).

**Table 1. Comparison of laboratory findings between studied groups according to ultrasound classification**

Parameters	Normal (n = 33)	Grade 1 (n = 32)	Grade 2 (n = 11)	Grade 3 (n = 4)	Test of significance
Cholesterol (mg/dl)	150 (127.5–185)	200 (186.25–234.25) <sup>ab</sup>	213 (185–290) <sup>ac</sup>	206.5 (197.75–293.25) <sup>bc</sup>	KW = 27.10 p = 0.001*
TGS (mg/dl)	150 (107–176)	151.5 (120–169)	150 (79–190)	172.5 (160–329.75)	KW = 3.63 p = 0.304
LDL-C (mg/dl)	100 (91.3–126.5) <sup>ab</sup>	132.5 (101.75–140) <sup>cd</sup>	135 (97–144) <sup>ace</sup>	128 (120–131.5) <sup>bde</sup>	KW = 10.75 p = 0.013*
HDL-C (mg/dl)	40 (35–45)	37 (35–40.75)	37 (32–43)	37.5 (32.8–70.8)	KW = 1.98 p = 0.577
ALT (U/l)	39 (25.5–47.5) <sup>a</sup>	53.5 (39.75–70) <sup>bc</sup>	66 (50–72) <sup>abd</sup>	64.5 (58.25–264.25) <sup>cd</sup>	KW = 25.08 p = 0.001*
AST (U/l)	35 (26.5–43)	40 (35–48.75)	45 (30–55)	38.5 (35–53.25)	KW = 6.33 p = 0.097
CK-18 (pg/ml)	359.5 (225.85–458.4)	800.7 (598.2–1279.75) <sup>ab</sup>	1185 (723.7–1588) <sup>ac</sup>	1059.4 (471.35–1486.5) <sup>bc</sup>	KW = 39.29 p = 0.001*

**Notes: data are presented as median (interquartile range); \* – statistically significant p-value < 0.05; values sharing the same superscript letters (a-d) indicate no statistically significant difference among them.**

CK-18 levels increased progressively with obesity, being 351.3 pg/ml (12.88–1185) in non-obese, 627.8 pg/ml (256.4–1293) in overweight, and 1014 pg/ml (458–2194) in obese cases, with a significant difference across groups (KW = 45.56, p = 0.001).

## Discussion

In our study there were two groups normal and NAFLD as regard ultrasound classification normal group (n = 33) including 18 males and 15 females, and NAFLD group (n = 47) including 28 males and 19 females. As regards these results, there was an apparent increase in males' numbers, but this increase did not reach statistical significance.

We demonstrated that there was a significant positive relationship between fatty liver and weight, weight Z-score, BMI and BMI Z-score with p = 0.001. These came in agreement with Sartorio et al. [9] who displayed that BMI Z-score and weight-Z-score could be used as significant

independent predictors of NAFLD in terms of obese cases (p < 0.0001).

As regard, liver function among studied groups including ALT and AST levels there was significant correlation between degree of obesity and presence of fatty liver and degree of ALT, AST levels, with ALT levels showed median level 39 (25.5; 47.5) and AST median level 35 (26.5; 43) among normal group while in NAFLD groups ALT showed median level 60 (45; 70) and AST showed median 40 (35; 50). This showed significant difference between case and control groups that are higher among cases than normal groups.

Altalebi et al. [10] showed similar results in their studies as they demonstrated significantly increased liver enzyme levels among obese individuals compared with healthy controls. Additionally, obese group demonstrated a significant association between NAFLD and increased hepatic enzymes.

Regarding lipid profile, there is significant difference as concerning cholesterol and LDL levels that were higher in cases than control groups, while TGS levels show insignificant difference between two groups.

In their work, Altalebi et al. [10] revealed a significant correlation between NAFLD and increased CHOL, and LDL.

In addition, in their study, Nisihara et al. [11] found that not only the rate of increased total cholesterol but also triglyceride levels were greater in children with DS.

According to our results, our study demonstrated a significant difference between studied groups as regard CK-18 median value with the highest median value among obese followed by overweight and the least for normal group.

**Table 3. Validity of CK-18 in differentiating between NAFLD and control group**

	AUC (95% CI)	p-value	Cutoff point	Sensitivity, %	Specificity, %
CK-18 (pg/ml)	0.912 (0.843–0.981)	0.001*	≥ 494.35	93.6	87.9

**Table 2. Predictors of NAFLD among studied groups**

Parameters	β	p-value	OR (95% CI)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.038	0.565	1.039 (0.913–1.18)
Cholesterol (mg/dl)	0.016	0.103	1.016 (0.997–1.04)
LDL-C (mg/dl)	0.018	0.311	1.018 (0.984–1.05)
ALT (U/l)	0.006	0.725	1.006 (0.975–1.04)
AST (U/l)	0.012	0.724	1.012 (0.948–1.08)
CK-18 (pg/ml)/100	0.564	0.001*	1.75 (1.35–2.29)
<b>Overall percentage predicted = 85</b>			

**Note (here and in Table 3, 4): \* – statistically significant p-value < 0.05.**

**Table 4. Validity of CK-18 in differentiating between normal and grade 1, grade 2, and grade 3 NAFLD group**

	AUC (95% CI)	p-value	Cutoff point	Sensitivity, %	Specificity, %
CK-18 (pg/ml)	<b>Grade 1</b>				
	0.919 (0.846–0.992)	0.001*	≥ 494.35	96.9	87.9
	<b>Grade 2</b>				
	0.909 (0.798–1.0)	0.001*	≥ 475	90.9	84.8
	<b>Grade 3</b>				
	0.864 (0.679–1.0)	0.019*	≥ 568.05	75	87.9

There were statistically significant positive correlations that were detected between CK-18 and the following: obesity degree ( $r = 0.539$ ), weight ( $r = 0.430$ ), BMI ( $r = 0.484$ ), BMI percentile ( $r = 0.470$ ), BMI Z-score ( $r = 0.471$ ) among normal DS groups.

In addition, among cases group, markedly significant positive correlation was detected between CK-18 and the following: obesity degree ( $r = 0.428$ ), BMI percentile ( $r = 0.287$ ), BMI Z-score ( $r = 0.305$ ).

A study on 139 well-characterized, biopsy-confirmed adult NAFLD cases detected at 8 centers conducted by Feldstein et al. [12] displayed that there were significant increases in CK-18 fragments in the blood of cases with NAFLD compared with healthy controls as well as significantly increases in the blood of cases with NASH compared to cases with simple steatosis.

Also, in the study by Vos et al. [13] of 62 children (28 normal weight, 14 obese and 20 suspected NAFLD), overall, CK-18 plasma levels ranged from 164 to 875 U/L. Compared to groups I (children of normal weight) and II (children of overweight without NAFLD), group III (children with NAFLD) had markedly higher serum CK-18 values ( $p < 0.001$ ).

Positive correlation detected between CK-18 level and cholesterol level ( $r = 0.312$ ) and ALT level ( $r = 0.301$ ) among case groups.

As concerning relation between CK-18 and US grading of NAFLD our study showed a statistically positive correlation between them.

Also, CK-18 is statistically significant predictor of NAFLD with every increase 1 pg/ml increase risk of NAFLD by 1.004 (OR: 1.004, 95% CI: 1.001–1.0) with overall percentage predicted is 83.8 %.

Feldstein et al. [12] displayed that CK-18 fragment levels had a correlation with serum aminotransferases and the stage of fibrosis. In contrast, CK-18 fragment levels didn't vary significantly based on the age of the cases or anthropometric measurements or the associated comorbidities such as DM, dyslipidemia, or hypertension (HTN) ( $p > 0.05$ ).

In Zhang et al. [14] study, CK-18 M30 levels proved to be markedly higher in NASH cases than in those with NAFLD, regardless of sex, age, race, and overweight, HTN, or DM. In addition, cases with increased serum ALT values had a significant increase in CK-18 M30 values in the NASH group ( $p < 0.001$ ).

CK-18 in differentiating between NAFLD and control group was excellent marker with the best detected cutoff point from the ROC curve was  $\geq 494.35$  pg/ml yielding sensitivity of 93.6 % and specificity 87.9 %.

In differentiating between grade one and normal group was excellent with the best detected cutoff point from the ROC curve was  $\geq 494.35$  pg/ml yielding sensitivity of 96.9 % and specificity 87.9 %.

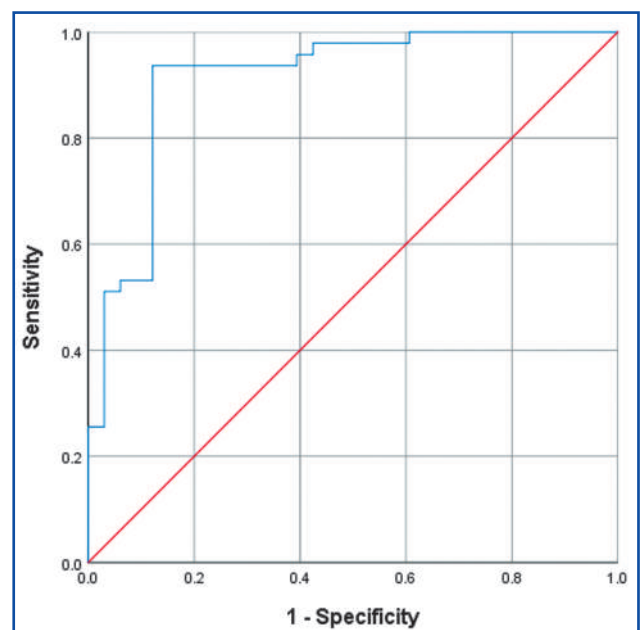
In differentiating between grade two and control group was excellent with the best detected cutoff point from the curve was  $\geq 475$  pg/ml yielding sensitivity of 90.9 % and specificity 84.8 %.

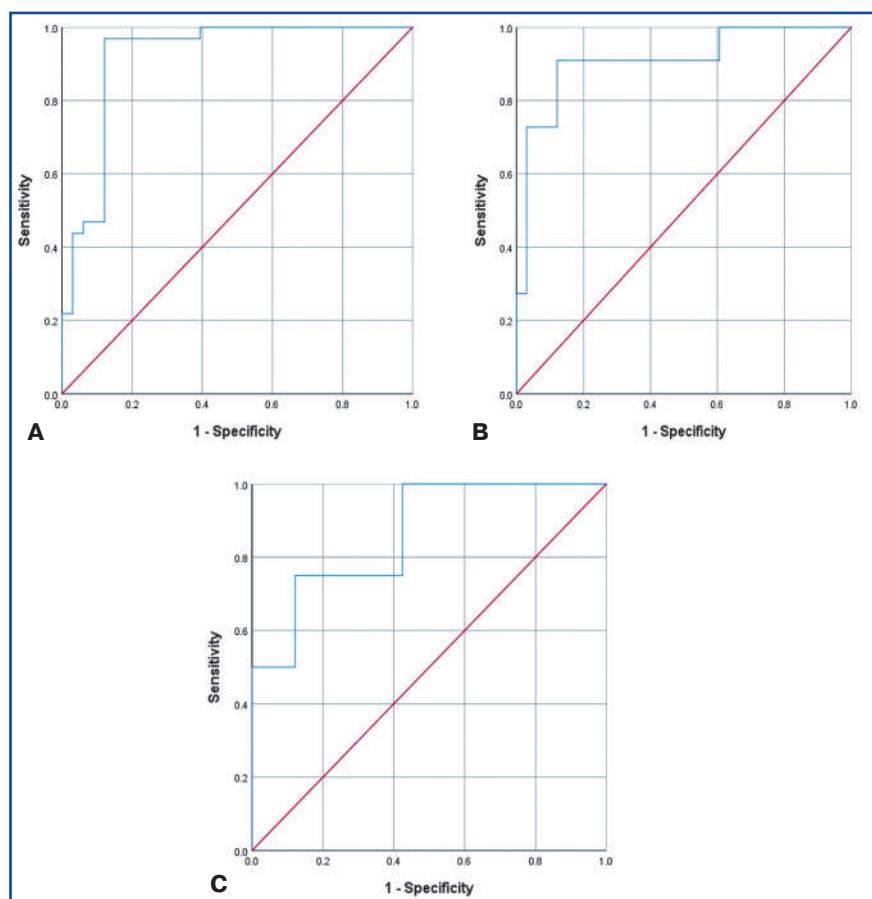
And, in differentiating between grade 3 NAFLD and control group was excellent with the best detected cutoff point from the curve was  $\geq 568.05$  pg/ml yielding sensitivity of 75 % and specificity 87.9 %.

In the study conducted by Cusi et al. [15], they declared that CK-18 had a high specificity for NAFLD and fibrosis, but its limited sensitivity in NASH diagnosis and recommended its combination with other biomarkers or clinical/laboratory tests in other studies for further assessment.

In their study, Kwok et al. [16] documented that CK-18 has moderate accuracy in the diagnosis of NASH (of 66 and 82 % sensitivity, and specificity), while following the use of optimal cutoffs, sensitivity increases to 82 %, and specificity increases to 98 %.

A major limitation of this study is the use of abdominal ultrasonography as the reference method instead of

**Figure 1. ROC curve of CK-18 in differentiating between NAFLD and control group**



**Figure 2. ROC curve of CK-18 in differentiating between normal and grade 1 (A), grade 2 (B), grade 3 groups (C)**

liver biopsy. Although ultrasound is widely used in pediatric practice, it has reduced sensitivity for detecting hepatic steatosis below approximately 20–30 %, which may result in misclassification of mild disease. Consequently, some children classified as normal may have had early steatosis, potentially underestimating CK-18 diagnostic performance in early NAFLD.

## Conclusions

Down syndrome is more likely to develop NAFLD whether obese or not obese. Liver ultrasonography, liver function tests, lipid profile, and anthropometric measures could provide a good estimate of the presence of hepatic steatosis. CK-18 is an excellent non-invasive biomarker in detecting the presence of NAFLD and hepatic steatosis with good sensitivity and specificity.

## References

1. Dey SK. *Introductory Chapter: Down Syndrome and Other Chromosome Abnormalities*. In: Dey SK, ed. *Down Syndrome and Other Chromosome Abnormalities*. London: IntechOpen; 2022.
2. Zubrzycki M, Schramm R, Costard-Jäckle A, Grohmann J, Gummert JF, Zubrzycka M. *Cardiac Development and Factors Influencing the Development of Congenital Heart Defects (CHDs): Part I*. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7117.
3. Jin X, Yip TC, Wong GL, Wong VW, Lai JC. *The new definition of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: the role of ultrasound and elastography*. *Ultrasonography*. 2025;44(3):189–201.

4. Barros BSV, Monteiro FC, Terra C, Gomes MB. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its associated factors in individuals with type 1 diabetes: a cross-sectional study in a tertiary care center in Brazil*. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):33.

5. Alkayyali T, Qutranji L, Kaya E, Bakir A, Yilmaz Y. *Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease*. *Acta Diabetol*. 2020;57(5):613–8.

6. Xi J, Lei S, Chen J, Liu J, Shan C, et al. *Killing hepatocellular carcinoma in the NAFLD/NASH stage: a comprehensive perspective on targeting regulated cell death*. *Cell Death Discov*. 2025;11(1):281.

7. Fitzpatrick E, Dhawan A. *Childhood and Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Is It Different from Adults?* *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(6):716–22.

8. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhoury N. *NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):517–30.

9. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, et al. *Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children*. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(7):877–83.

10. Altalebi RR, Al-Hussainy HA, Al-Tameemi ZS, Al-Zobaedy MA, Albu-Rghaif AH, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: relation to juvenile obesity, lipid profile, and hepatic enzymes*. *J Med Life*. 2023;16(1):42–7.

11. Nishihara R, Fuga NH, Maia L, Mansur MG, Liberatti F, et al. *Metabolic dysfunction-associated liver disease and biliary lithiasis in children with Down Syndrome: a retrospective study*. *Rev Paul Pediatr*. 2025;43:e2024130.

12. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. *Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study*. *Hepatology*. 2009;50(4):1072–8.

13. Vos MB, Barve S, Joshi-Barve S, Carew JD, Whittington PF, McClain CJ. *Cytokeratin 18, a marker of cell death, is increased in children with suspected nonalcoholic fatty liver disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(4):481–5.

14. Zhang H, Rios RS, Boursier J, Anty R, Chan WK, et al. *Hepatocyte apoptosis fragment product cytochrome-18 M30 level and non-alcoholic steatohepatitis risk diagnosis: an international registry study*. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(3):341–50.

15. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, et al. *Limited value of plasma cytochrome-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*. 2014;60(1):167–74.

16. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, et al. *Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease — the role of transient elastography and plasma cytochrome-18 fragments*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):254–69.

Received 15.01.2026

Revised 26.02.2026

Accepted 19.03.2026

**Information about authors**

Eman A. Sakr, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Suez University, Suez, Egypt; e-mail: Eman.Sakr@med.suezuni.edu.eg

Hadil M. Aboelenin, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

Ahmed Elsayed Wageeh, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Suez University, Suez, Egypt

Nermin Ahmed, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

Ashraf A. Elsharkawy, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

Mohammad Alhaggar, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

**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.

Eman A. Sakr<sup>1</sup>, Hadil M. Aboelenin<sup>2</sup>, Ahmed Elsayed Wageeh<sup>1</sup>, Nermin Ahmed<sup>2</sup>, Ashraf A. Elsharkawy<sup>2</sup>, Mohammad Alhaggar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Suez University, Suez, Egypt

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

### Цитокератин 18 як новий маркер діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей із синдромом Дауна

**Резюме. Актуальність.** Діти із синдромом Дауна (СД) мають підвищений ризик розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яку зараз називають стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією, особливо за наявності ожиріння. Біопсія печінки залишається золотим стандартом діагностики, однак існує потреба в неінвазивних методах. Цитокератин 18 (СК-18) показав перспективність як біомаркер НАЖХП. **Мета:** оцінити діагностичну цінність СК-18 щодо виявлення НАЖХП у дітей із СД. **Матеріали та методи.** Це дослідження типу «випадок — контроль» включало 80 пацієнтів із СД віком від 3 до 18 років, розділених на групи з ожирінням та без нього. Рівні СК-18 вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу, а ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводив один спеціаліст, використовуючи апарат Aplio 500 із конвексним та лінійним датчиками для оцінки стеатозу печінки. Ступінь НАЖХП (0–3) корелював з антропометричними даними, печінковими ферментами, ліпідним профілем та рів-

нями СК-18. За допомогою статистичного аналізу оцінювали прогностичну цінність і діагностичну ефективність СК-18.

**Результати.** Рівні СК-18 були значно підвищені в дітей із СД та НАЖХП порівняно зі здоровими пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,001$ ) і позитивно корелювали з Z-показниками індексу маси тіла, умістом холестерину й аланінамінотрансферази. СК-18 продемонстрував високу діагностичну точність щодо НАЖХП (AUC = 0,912) при пороговому значенні  $\geq 494,35$  пг/мл, із чутливістю 93,6 % та специфічністю 87,9 %. Також показано ефективність цього маркера в диференціації груп НАЖХП та контролю, особливо для 1-го (AUC = 0,919) і 2-го ступеня (AUC = 0,909). **Висновки.** СК-18 є високочутливим та специфічним неінвазивним біомаркером НАЖХП у дітей із СД, що може сприяти швидкому виявленню ураження печінки та подальшому моніторингу, потенційно зменшуючи потребу в інвазивній біопсії.

**Ключові слова:** синдром Дауна; неалкогольна жирова хвороба печінки; цитокератин 18

Mohammed H. Mahdi  
Collage of Nursing, Al-Farabi University, Bagdad, Iraq

## Assessment of teachers' perceptions, awareness, and reported supportive practices toward children with disabilities in primary schools in Baghdad city

**Abstract.** *Background.* The children living with disabilities need to be provided with supportive educational, family, and community contexts that will enable them to participate, be included, and engage in the school in general. Teacher, parent and community awareness, perceptions and reported supportive practices are key contextual variables that determine the quality of support that can be offered to these children and the formation of inclusive learning environments. The purpose of the study was to determine the perception, awareness, reported caregiving and supportive practices of teachers working with children with disabilities in primary schools in Baghdad. The paper also examined the perception of teachers regarding parental and community awareness. There was no direct assessment of child behavioral outcomes. **Materials and methods.** The selected primary schools of the Al-Karkh and Al-Rusafa districts were chosen and carried out to conduct a descriptive assessment design between November 2023 and May 2024. A purposive sample of 100 primary school teachers was used to respond to a structured self-administered questionnaire that covered the socio-demographic factors, disability perception, perceived parental and community awareness and caregiving and supportive practices. Expert review was conducted to attain content validity and pilot study was conducted to guarantee clarity and ability. The instrument had shown a satisfactory internal consistency (Cronbach's  $\alpha$  0.78). Analytical data were processed using SPSS version 24. **Results.** Most of the respondents were women (55 %), had 6–8 years of teaching experience (41 %), and diploma-level education (32 %). Teachers indicated high parental awareness (96 %), high personal awareness of disability-related issues (72 %). The awareness of communities was moderate to high (41–53 %). Supportive practices and caregiving were also reported to be largely moderate (60 %), that is, the findings may show where supportive practices seem to be less consistently reported. **Conclusions.** Despite the moderate to high levels of awareness, the supportive practices still need to be reinforced with the help of a specific professional development and community-based interventions so that inclusive primary schools could be encouraged.

**Keywords:** children with disabilities; teacher awareness; parental attitudes; community perception; primary schools

### Introduction

Children with disabilities experience significant setbacks in the education systems especially in terms of participation and engagement in classes, as well as adaptability to the school-based expectations. These difficulties are also influenced by the attitude, awareness, and the degree of support of both teachers, families and the community at large [1, 2]. It is important that the way such stakeholders think about disability and characterize their supportive practices are understood to enhance the inclusive school environment and access to equitable education [3, 4].

The studies in the field of developmental psychology and educational sciences show that a child born with disabilities

is susceptible to emotional, behavioral, and social problems more than their non-disabled peers [5, 6]. The moderating quality of the educational context is however critical. Knowledge, readiness and inclusion methods of instruction used by teachers contribute greatly to the climate in the classroom and participation of students [7, 8]. Children with disabilities stand a better chance of having positive engagement and less marginalization when the teachers are more aware and practice adaptability in their settings.

The contextual factors are also parental awareness and caregiving practices. The parents of the disabled often face the challenge of more caregiving tasks and psychosocial stress, which can impair their ability to work with school ef-

ficiently [9, 10]. Parental involvement, advocacy, and supportive communication can be beneficial to children in their learning activities, but a lack of awareness and stigmatizing beliefs can cause inclusion to be a problem. The social acceptance or exclusion of people by their communities is also a reason why perceptions play a vital role in shaping the general environment that children are brought up in [11, 12].

It is important to note that the social model of disability offers a theoretical framework that can be used to study these relationships. It stresses the fact that disability is a result of the interplay between people and the environmental impediments and not the result of being impaired [13, 14]. In this regard, institutional preparedness, parental involvement and societal attitudes affect educational outcomes, and therefore, there is a need to analyze such contextual aspects [15, 16].

Empirical research on the awareness of stakeholders and supportive practices that are reported in countries with low- and middle-income levels, such as Iraq, is scarce. In Baghdad city, in particular, little information is available that can describe perceptions and caregiving behaviors of teachers [17, 18]. This gap needs to be filled to guide professional development, policy in education, and community based policies to intensify inclusive primary education [19, 20].

It should be noted that in the current study, child behavioral outcomes or adaptive functioning has not been directly measured with the help of standardized behavioral assessment tools. Rather, this study takes as the subject of interest the awareness, attitudes and reported care giving and supportive practices of teachers, parents and community members about children with disabilities. Consequently, one can only draw conclusions based on how the stakeholders perceive things and the practices reported and not on the objective measures of child behavior. Thus, the proposed study will fill the gap in the empirical literature within the Iraqi environment by evaluating the perceptions, awareness, and reported practices of caregiving and supportive practices of teachers towards children with disabilities in Baghdad city primary schools [21].

**The purpose.** In order to examine the possible factors related to differences in awareness and reported practices, the study as well investigates the chosen socio-demographic traits of teachers. The specific teachers in the primary education sector of Baghdad are addressed in order to produce context-specific evidence that can be used to inform any professional development program, education planning and community-based interventions that can effectively reinforce the inclusive and supportive school settings to children with disabilities. As only limited empirical research pertaining to the area of the United Arab Emirates is available, the prioritization of literature dealing with the topics of inclusive education and disability awareness in the low- and middle-income nations, especially in the Middle East, is bound to provide contextual relevance to the manuscript.

## Materials and methods

A descriptive assessment design was used in the current study, and it was carried out on November 1, 2023, to May 1, 2024, to meet the aforementioned objectives. Data collection was preceded by administrative approval of the Al-Karkh Health Sector and the concerned authorities of primary schools in Baghdad city. The research was conducted

at the primary schools in the Al-Karkh and Al-Rusafa sectors that have been selected.

A non-probability purposive sample of 100 primary school teachers was selected to participate. Feasibility, accessibility of schools and the study time regime calculated the sample size as opposed to formal power calculation. Since this research is exploratory and descriptive, the sample was assumed to be sufficiently representative to give some initial information about the awareness of teachers and the reported supportive practices in the chosen learning institutions. The self-administered questionnaire used in the collection of data was created by the investigators through the analysis of the literature on the topic and the studies related to it. The questionnaire contained various parts such as cover letter and socio-demographic question, parents views about disabilities in children, teachers views about disability in children (25 Likert scale items), community members views about disability (22 items), caregiving and support behaviors toward children with disability (8 items), and expectations about disability support (12 items). The sampling method was purposive and non-probability with no formal sampling frame having been made. Since the design was an exploratory descriptive design and there were no existing local data to help estimate population parameters, there was no formal statistical power calculation. The sample size was calculated at 100 by considering the feasibility, availability of schools and time. Thus, the results can be considered as being specific to the chosen districts, as opposed to the entire primary school instructors in Baghdad or in Iraq.

The level of awareness and perception of the teachers were classified as low, moderate or high depending on the cutoff scores. Equal interval categorization was used to calculate cutoff points of low, moderate and high levels based on the potential range of scores of the Likert-scale instrument. In particular, total scores were split in three proportional ranges so that there would be uniform classification of respondents. The instrument was evaluated by a panel of experts in the field to establish content validity of the instrument, and revisions were done based on their suggestions. The clarity, relevance, and feasibility of the questionnaire were tested, through a pilot study between December 1 and December 30, 2023, with 20 teachers as pilot study, who were later not included in the main sample study.

The Cronbach analysis of reliability showed that the overall instrument had a coefficient of 0.78, which shows that the instrument can be considered to have a high standard of consistency. The instrument was evaluated on internal consistency reliability on a global scale (Cronbach's  $\alpha = 0.78$ ) which revealed that the instrument has good internal consistency that could be used descriptively. The questionnaire was used as a composite measure to give a descriptive profile of the teacher perceptions and reported supportive practices in general. No subscale-level reliability coefficients were computed, and thus domain-level findings are portrayed as descriptive summaries and can be viewed as such, but not as psychometrically sound subscale scores. The subscale level of reliability was not computed independently, because the instrument was evaluated as a composite measure of awareness and reported supportive practices that reflected the presence of an acceptable internal consistency of the instrument. They

were collected by sheer distribution of the questionnaires and the participation was voluntary and informed cooperation. Statistical packages version 24.0 was used to analyze data with the help of Statistical Package of the Social Sciences. They were used to analyse the data using descriptive and inferential statistical methods and include frequencies, percentages, cumulative percentages, and reliability analysis using Cronbach's alpha. The questionnaire was developed to have five domains including: 1) teachers perceptions of disability (25 items); 2) perceived parental awareness (10 items); 3) perceived community awareness (22 items); 4) reported caregiving and supportive practices (8 items); and 5) expectations of disability support (12 items). A 5-point Likert scale was used to rate all the items with a 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree) scale. The higher scores reflected high awareness or positive supportive practices. Some of the example items were: children with disabilities can be successfully academic with proper support (teachers perception domain) and parents actively work with schools to help children with disabilities (parental awareness domain). Equal-interval categorization on the theoretical minimum and maximum possible scores of each domain was used to classify the low, moderate and high levels. The number of points was subdivided into three parts to form the categories. This was a score-based methodology that was not based on external normative data or already established cut-off values. No standardized child behavioral assessment scales (e.g. SDQ or Vineland scales) were used. The reported perceptions of teachers, awareness, and self-reported practices of caregiving and supporting children with disabilities were the main outcome variables and were measured with the help of the developed structured questionnaire. It served as a structured descriptive measure of data and no exploratory or confirmatory factor analysis was performed, since the research was intended to describe the aggregate levels of awareness and reported practice levels and not to study latent construct structure. Equal interval segmentation of both the minimum and the maximum possible scores was used to classify them into low, moderate, and high levels. These categories were merely employed as descriptive interpretation and are not normative levels of validity.

### Statistical analysis

The SPSS version 24 was used to perform statistical analysis. The summarization of the data was done with the help of descriptive statistics such as frequencies, percentages, means, and standard deviations. Since the study did not have any predefined hypotheses, and the exploratory descriptive design was used, no inferential testing or subgroup comparison (e.g.,  $\chi^2$ , t-tests, or Mann-Whitney tests) was conducted, because the study was not designed and statistically powered to identify demographic differences. The sample was not calculated using confidence to determine because of non-probability sampling. In line with this, results are described in aggregate and context-specific descriptive summaries, and not population-level approximations.

### Ethical approval

The human ethics committee of Al-Karkh Health Sector and the corresponding primary school gave their approval

to the study and informed everyone who participated in the study about it and requested them to sign a consent form. The patient also received an assurance that his information was going to remain private.

## Results

### Demographic characteristics of teachers in Baghdad primary schools

According to Table 1 results, the age category of 6–8 years of teachers in the primary school of both cities Karkh and Rusafa occupied the largest portion of 41 %, the second place was 3–5 years old (28 %), the third place was 9–11 years old (9 %), and the last place was 9 years old (9 %). On gender distribution, 55 % of the sample were female teachers with 45 % male. On monthly income, the greatest percentage (46) was on workers whose monthly income ranged between 301,000 and 600,000 dinars, with 30 % earning less than 300,000 dinars, 22 % earning between 601,000 and 900,000 dinars and 2 % earning above 901,000 dinars. In the educational level, most of them (32 %) were diploma, then those with bachelor degrees (31 %), middle school (28 %), and the lowest (9 %), were post-middle school course holders. These findings indicate that there was a variety in the demographic features of teachers as the schools involved in the research exhibited various educational, social and economic backgrounds.

### Parents' opinions about children's disabilities

The results of Table 2 indicated that the highest percentage of 96 was positive and at the highest level of opinion

**Table 1. Age, gender, monthly income, and educational level distribution**

	Variable	Frequency	%
Age, years	3–5	28	28.0
	6–8	41	41.0
	9–11	22	22.0
	< 11	9	9.0
	<b>Total</b>	100	100.0
Gender	Male	45	45.0
	Female	55	55.0
	<b>Total</b>	100	100.0
Monthly income, dinars	< 300,000	30	30.0
	> 301,000–600,000	46	46.0
	> 601000–900000	22	22.0
	> 901,000	2	2.0
	<b>Total</b>	100	100.0
Education	Preparatory school	28	28.0
	Diploma	32	32.0
	Bachelor	31	31.0
	Post-preparatory course	9	9.0
	<b>Total</b>	100	100.0

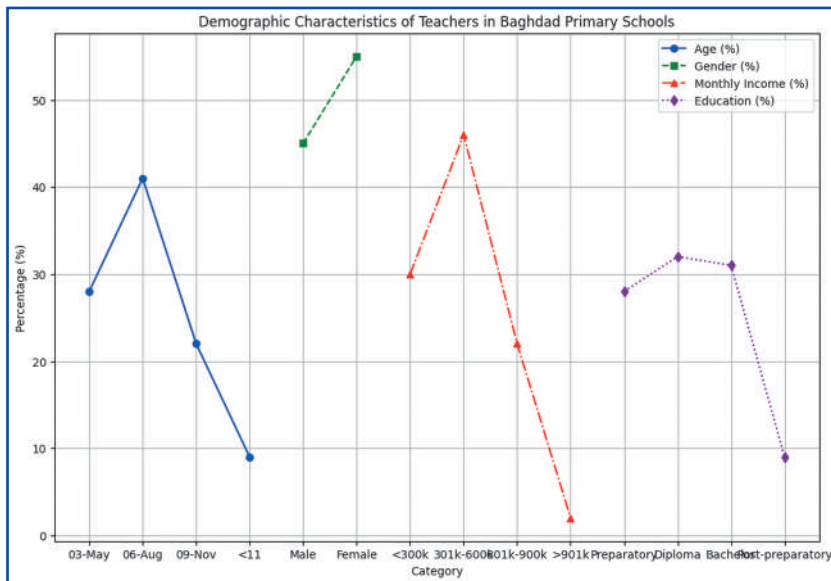


Figure 1. Age, gender, monthly income, and educational level distribution

disability and the needs of children with disabilities are well understood by the teachers and this increases the chances of establishing a friendly learning environment among children with disabilities and promoting proper education practices within schools.

**Community members' opinions towards disability**

According to the results of Table 4, the opinions of the community members towards disability were between various levels of agreement with moderate agreement of 53, high agreement of 41 and low agreement of only 6. These findings indicate that there is a moderate to high degree of community awareness of the problem of disability, which is why it is necessary to enhance awareness campaigns and community programs to help children with disabilities and more effectively incorporate them into community and educational processes.

regarding children disabilities, 4 as a moderate opinion and no low opinion was observed. These findings indicate awareness of parents on the significance of disability and its effects on the behavior of children, which means that they will be cooperative and willing to support learning and pedagogic interventions that apply to children with special needs.

**Teachers' opinions about disability in children**

The gained results of Table 3 reveal that most teachers are very aware and in agreement over the disabilities of children whereby 72 % of them have high opinions, 26 % of them have moderate opinions and only 2 % of them had low opinions. These findings indicate that the concept of

**Behaviors in child care towards disabled children**

According to the outcomes of Table 5, the caregiving practices of children with disabilities were within the varying degree of agreement with moderate agreement of 60, low agreement of 36, and high agreement of only 4. The results of this study reveal that most of the responders indicated that they have a moderate degree of positive engagement with the care giving practices of children with disabilities, which implies a need to increase training and awareness

Table 2. Level of agreement among parents

Level of agreement	Frequency	%	Mean score	SD
Low	0	0.0	1.04	0.197
Moderate	4	4.0		
High	96	96.0		
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>		

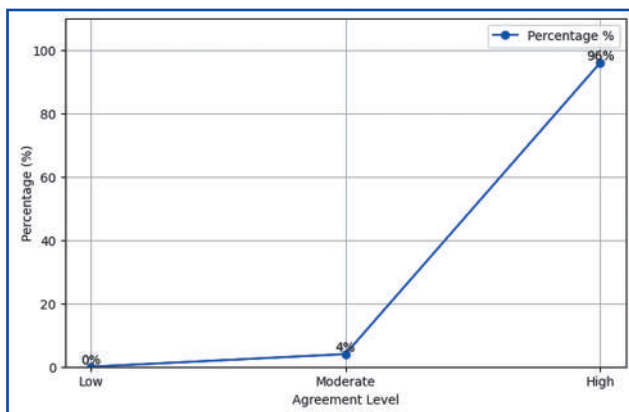


Figure 2. Level of agreement among parents

Table 3. Level of agreement among teachers

Level of agreement	Frequency	%	Mean score	SD
Low	2	2.0	1.30	0.50
Moderate	26	26.0		
High	72	72.0		
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>		

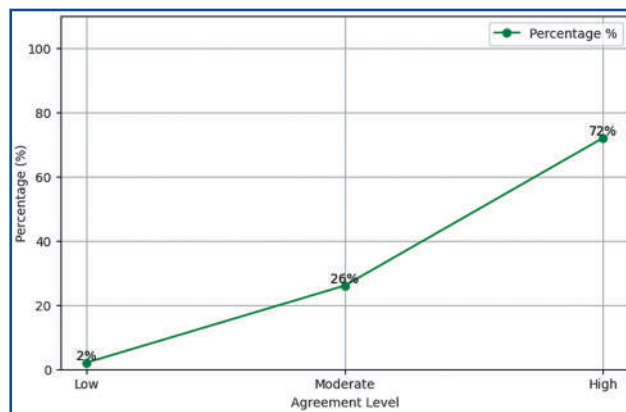


Figure 3. Level of agreement among teachers

among caregivers with the aim of providing better care levels and support to such children in schools.

### Discussion

Response patterns are described as domain-level categories (low/moderate/high) which are reported, though, since subscale reliability has not been studied independently, the results can be considered as descriptive trends. The socio-demographic traits of the involved teachers are covered in the first part of the discussion. Majority of the teachers were of gender, with the highest percentage of 55 percentage female, most had a diploma-level qualification (32 %), and almost half earned a moderate monthly (301,000–600,000 Iraqi dinars) income as indicated in Table 1. Also, the majority of the teachers worked with children ages 6–8 years, and the gender ratio of the children was slightly biased towards females (55 %). It is crucial to mention that the current research involved the cross-sectional design by utilizing self-reported information about teachers only. Thus, results explain the degree of consciousness and self-reported supportive behaviors as opposed to the quantifiable results in terms of child behavior or functioning. The findings are to be understood as the possessions of stakeholder thinking and not the causal factors of the child outcomes.

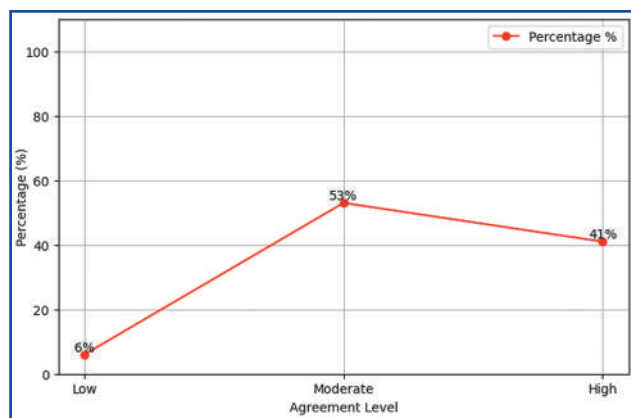
These features can give valuable background information regarding the context because the teachers and their educational background, working experience, and the socio-economic background of the teacher can contribute to their awareness, attitudes, and practices of reported support to children with disabilities [22]. These results in the current cross-sectional study outline the claim of reported perceptions, meaning that they do not imply direct influence on child-level results.

Results concerning the views of parents regarding the disabilities of children (Table 2) revealed a great degree of their awareness and positive attitude, 96 % of the answers expressed strong agreement. It should be stressed that these data indicate the perception of the teachers toward parental awareness, but not the direct evaluation of parents. This means that, in the eyes of the teachers, parents are aware of the problems of disability and acceptable of children with disabilities, as a rule. Past research indicated that awareness and positive attitudes about parents are linked with more use of educational services and better cooperation with schools, which can help to make learning environments more supportive to children with disabilities [23, 24]. However, the current study is limited to describing perceived levels of awareness and does not measure actual parental behaviors or child outcomes.

The awareness among teachers about disability in children (Table 3) was also quite high since 72 % of teachers indicated that they strongly agreed and 26 % said that they moderately agreed. The fact has been revealed by previous studies that have underscored the significance of teacher knowledge and positive attitudes in ensuring inclusive classroom practices. Teachers with the awareness of disability-related needs will have a greater probability of adopting adaptive teaching strategies and creating inclusive classroom environments [4]. Nevertheless, given the reliance on self-reported data, these findings should be interpreted as indicators of perceived awareness rather than verified classroom practices. Nevertheless, the fact that a minor percentage of teachers (2) have indicated that they were not very aware raises concerns about the need to keep on developing the professionals and offer programs that would maintain the uniformity of service delivery in the learning processes [1, 5]. A key observation

**Table 4. Level of agreement among community members**

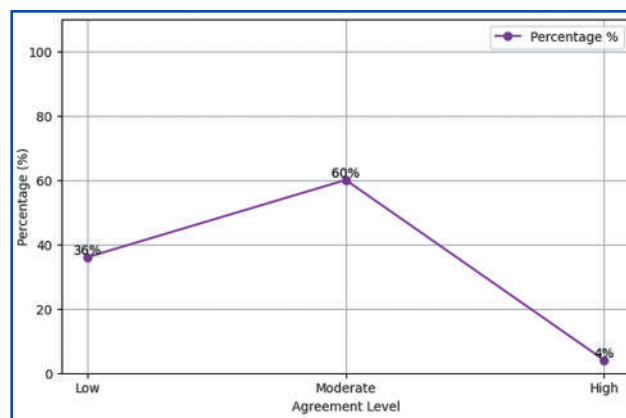
Level of agreement	Frequency	%	Mean score	SD
Low	6	6.0	2.35	0.59
Moderate	53	53.0		
High	41	41.0		
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>		



**Figure 4. Level of agreement among community members**

**Table 5. Level of agreement among respondents**

Level of agreement	Frequency	%	Mean score	SD
Low	36	36.0	2.03	0.55
Moderate	60	60.0		
High	4	4.0		
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>		



**Figure 5. Level of agreement among respondents**

drawn in the current research is the seeming mismatch between the reported awareness and supportive practices. Even though 72 % of teachers stated that they were very aware of the issue related to disabilities, 36 % expressed low supportive practices. This disparity indicates that awareness will not necessarily cause consistent inclusive practices. Structural factors that may determine the implementation of supportive behaviors usually include resources availability, institutional guidance, specialized training, classroom size, and administrative support. Teachers might have conceptual knowledge lacking appropriate practical tools to support the implementation of inclusive practices as well as systemic reinforcement that embodies the inclusive approach in the context of the development of the inclusive education policy. Thus, the results demonstrate the possible existence of an awareness-practice gap that should be addressed by specific professional growth and institutional assistance instead of a simple awareness campaign. The lack of formal training opportunities on inclusive pedagogy and standard frameworks of implementation in the Iraqi educational setting might also add to this gap. This meaning is consistent with the results in other low-, and middle-income contexts in which the policy support of inclusion without classroom-level execution.

The attitude of community towards disability (Table 4) as perceived by the teachers was largely moderate (53 %) and high (41 %). These results are the perceptions of teachers towards community awareness and they are not a direct measure of attitudes of the community. The existing literature suggests that community attitudes could impact the stigma and the availability of the support services [8, 14]. However, in this study, there is no direct measurement of community members and social inclusion outcomes. The moderate degree of reported supportive practices found in the given study states that the principles of inclusion might be conceptually accepted and not yet institutionalized in the everyday classroom practice in the considered districts.

Table 5 on analysis of reported behavior of caregiving and support to children with disabilities showed that most of the responses were under the moderate agreement category (60 %), 36 % under low agreement and only 4 % high agreement. This shows that even though there are some favorable practices that have been identified and reported there is still much to be desired when it comes to taking awareness and dedicating it to effective and consistent caregiving and support behaviors. The same results obtained in past studies indicate that awareness might not be appropriate and should be supported by effective training, institutional resource, and guidelines that should clarify the proper care giving and educational practices in children with disabilities [15, 17]. Importantly, due to the cross-sectional and perception-based design, no causal inferences can be drawn regarding the influence of these reported practices on children's behavioral or educational outcomes. The findings of this descriptive assessment indicate moderate to high levels of reported awareness among teachers, alongside variability in reported supportive practices. The difference in the level of awareness and practice could be due to the contextual or structural differences, which were not directly assessed in this study. Since it was an exploratory and descriptive design, the findings can only be viewed as context-specific summaries but not as indicators of

prescriptive interventions. More studies utilizing an analytical and longitudinal design are required to gain a deeper insight into determinants of implementation of inclusive practice.

**Limitations.** There are also a number of methodological limitations associated with the present study which are to be taken into account when the findings are interpreted. To begin with, purposive non-probability sampling based on two administrative districts, lack of a formal sampling frame, and no statistical power calculation restricts the external validity and limit generalizability outside of the sample of schools. Second, the cross-sectional descriptive design fails to control the possible confounding variables which might include: years of teaching experience, previous exposure to children with disabilities, differences in school sector or previous training. Data were gathered through the self-administered questionnaire of one source, which can create information bias, such as social desirability bias and subjective interpretation of questions. There was no sensitivity analysis and case-wise exclusion was used to address the missing data as opposed to sophisticated imputation techniques. The categories of awareness were determined by an equal interval division of theoretical range of scores instead of theoretically tested normative levels and this could restrict the comparability of the studies. Only overall instrument reliability was reported but subscale, and factor structure reliability were not evaluated. Moreover, there were neither subgroup or inferential analyses; hence, it was not possible to explore demographic differences. Results are therefore to be inferred as descriptive summaries of a situation and not generalizations of a population.

## Conclusions

The results of the proposed study suggest that teacher awareness of issues related to disabilities was moderate to high, and the reported caregiving practices and supportive practices were largely to the moderate. These findings are the current perceptions and the self-reported practices in the schools surveyed. Nevertheless, the design, being cross-sectional and based on perceptions, does not allow making conclusions about the direct impact on the behavioral or educational outcomes of children. Research that involves validated child behavioral scales and longitudinal studies are suggested in the future so as to get a better idea of possible outcome-level relationships.

**Acknowledgements.** The author would like to thank the environmental health units workers in Collage of Nursing, Al-Farabi University, Bagdad, Iraq. The author most grateful to the laboratory staff of the Department to protect and improve the environmental in Collage of Nursing, Al-Farabi University, Bagdad, Iraq.

## References

1. Dekker MC, Koot HM, van der Ende J, Verhulst FC. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with and without intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43(8):1087-1098.
2. Kazdin AE. *Developmental psychopathology: current research, issues, and directions*. *Am Psychol*. 1989;44(2):180-187.
3. Flynn S. *Critical disability studies and the affirmative non-tragedy model: presenting a theoretical frame for disability and child protection*. *Disabil Soc*. 2024;39(2):269-290.

4. Amendola S, Hengartner MP, Spensieri V, Grillo L, Cerutti R. Patterns of internalizing symptoms and disability functioning in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(9):1455-1464.
5. Lapshina N, Stewart SL. Traumatic life events, polyvictimization, and externalizing symptoms in children with IDD and mental health problems. *Res Dev Disabil*. 2021;116:104028.
6. Aro T, Eklund K, Eloranta AK, et al. Learning disabilities elevate children's risk for behavioral-emotional problems: differences between LD types, genders, and contexts. *J Learn Disabil*. 2022;55(6):465-481.
7. Shirama A, Sugimoto M, Nishimura T, et al. Emotional and behavioral problems in Japanese preschool children with subthreshold autistic traits: findings from a community-based sample. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):499.
8. Savari K, Naseri M, Savari Y. Evaluating the role of perceived stress, social support, and resilience in predicting the quality of life among parents of disabled children. *Int J Disabil Dev Educ*. 2023;70(5):644-658.
9. Faught GG, Phillips BA, Conners FA. Permissive parenting mediates parental stress and child emotions in families of children with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2022;35(6):1418-1428.
10. Sapiets SJ, Totsika V, Hastings RP. Factors influencing access to early intervention for families of children with developmental disabilities: A narrative review. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2021;34(3):695-711.
11. Smythe T, Almasri NA, Moreno Angarita M, et al. The role of parenting interventions in optimizing school readiness for children with disabilities in low and middle income settings. *Front Pediatr*. 2022;10:927678.
12. Schiariti V, Simeonsson RJ, Hall K. Promoting developmental potential in early childhood: a global framework for health and education. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2007.
13. Zaks Z. Changing the medical model of disability to the normalization model of disability. *Disabil Soc*. 2024;39(12):3233-3260.
14. Charitaki G, Soulis SG, Georgiadi M, et al. Teachers' attitudes towards inclusive education: a cross-national exploration. *Trends Psychol*. 2024;32:1120-1147.
15. Jury M, Perrin AL, Rohmer O, Desombre C. Attitudes toward inclusive education: an exploration of the interaction between teachers' status and students' type of disability within the French context. *Front Educ*. 2021;6:655356.
16. Lopatina H, Pavliuk T, Salko O, et al. Inclusive education in higher education institutions: faculty readiness. *Res Educ*. 2024;118(1):49-72.
17. Bani Odeh K, Lach LM. Barriers to, and facilitators of, education for children with disabilities worldwide: a descriptive review. *Front Public Health*. 2024;11:1294849.
18. Sone BJ, Lee J, Roberts MY. Comparing instructional approaches in caregiver-implemented intervention: an interdisciplinary systematic review and meta-analysis. *J Early Interv*. 2021;43(4):339-360.
19. Vanegas SB, Dueñas AD, Kunze M, Xu Y. Adapting parent-focused interventions for diverse caregivers of children with intellectual and developmental disabilities: lessons learned during global crises. *J Policy Pract Intellect Disabil*. 2023;20(1):45-57.
20. Smythe T, Scherer N, Nanyunja C, Tann CJ, Olusanya BO. Strategies for addressing the needs of children with or at risk of developmental disabilities in early childhood by 2030: a systematic umbrella review. *BMC Med*. 2024;22(1):51.
21. Huang W, Weinert S, Wareham H, et al. The emergence of 5-year-olds' behavioral difficulties: analyzing risk and protective pathways in the United Kingdom and Germany. *Front Psychol*. 2022;12:769057.
22. Aazami A, Valek R, Ponce AN, Zare H. Risk and protective factors and interventions for reducing juvenile delinquency: a systematic review. *Soc Sci*. 2023;12(9):474.
23. Da Fonseca IB, Santos G, Santos MA. School engagement, school climate and youth externalizing behaviors: direct and indirect effects of parenting practices. *Curr Psychol*. 2023;43:3029-3046.
24. Zhang L, Wang R, Chen L. The Impact of Harsh Parental Discipline and Emotional Warmth on Adolescent Problem Behaviors. *Psychol Res Behav Manag*. 2024 Jun 6;17:2309-2319. doi: 10.2147/PRBM.S466830.

Received 04.02.2026

Revised 16.03.2026

Accepted 23.03.2026

**Information about author**Mohammed H. Mahdi, PhD in Community Health Nursing, Collage of Nursing, Al-Farabi University, Bagdad, Iraq; e-mail: mohamed.hamza@Al-Farabiuc.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0009-6786-9193>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.**Information about funding.** No funds were received to fulfil this work.

Mohammed H. Mahdi

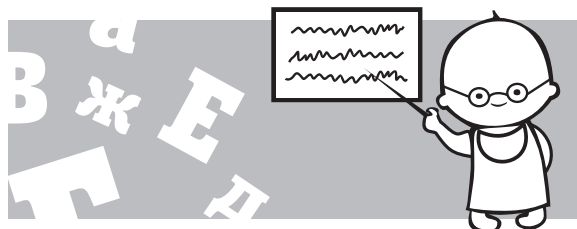
Collage of Nursing, Al-Farabi University, Bagdad, Iraq

### Оцінка сприйняття, обізнаності та методів підтримки, що застосовуються вчителями до дітей з інвалідністю в початкових школах Багдада

**Резюме.** Актуальність. Дітям з інвалідністю необхідно забезпечити підтримувальні освітні, сімейні та суспільні умови, що дозволить їм брати участь у навчанні та залучатися до шкільного життя загалом. Обізнаність, сприйняття і методи підтримки вчителями, батьками й громадою є ключовими чинниками, що обумовлюють якість допомоги таким дітям та формування інклюзивного освітнього середовища. **Мета:** визначити сприйняття, обізнаність, практики догляду й підтримки серед вчителів, які працюють з дітьми з інвалідністю в початкових школах Багдада. У роботі також проаналізовано сприйняття вчителями обізнаності батьків і громади. Пряму оцінку поведінкових результатів дітей не виконували. **Матеріали та методи.** Для дослідження в період з листопада 2023 року до травня 2024 року було відібрано початкові школи районів Аль-Карх та Аль-Русафа. Цільову вибірку становили 100 учителів початкових класів, які заповнили структуровану анкету для самостійного опитування, що охоплювала соціально-демографічні характеристики, сприйняття інвалідності, оцінку обізнаності батьків і громади, а також практики догляду й підтримки. Для забезпечення змістовної валідності

проведено експертну оцінку, а для перевірки зрозумілості інструменту — пілотне дослідження. Продемонстровано задовільну внутрішню узгодженість ( $\alpha$  Кронбаха 0,78). Аналіз даних здійснювався за допомогою програми SPSS версії 24. **Результати.** Більшість респондентів були жінками (55 %), мали 6–8 років педагогічного досвіду (41 %) та диплом про середню спеціальну освіту (32 %). Учителі відзначили високий рівень обізнаності батьків (96 %), високу особисту обізнаність щодо питань, пов'язаних з інвалідністю (72 %). Рівень обізнаності громад коливася від середнього до високого (41–53 %). Також повідомлялося, що підтримувальні практики та догляд переважно оцінювалися як середні (60 %), що може свідчити про недостатню послідовність їх застосування. **Висновки.** Незважаючи на середній і високий рівні обізнаності, підтримувальні методи потребують посилення шляхом професійного розвитку вчителів і впровадження громадських ініціатив, спрямованих на вдосконалення інклюзивної початкової освіти.

**Ключові слова:** діти з інвалідністю; обізнаність учителів; ставлення батьків; сприйняття громади; початкові школи



Adinda Paramitha Sukma Damayanti<sup>1, 4</sup>, Prisillia Brigitta<sup>2, 4</sup>, I Putu Oka Kresna Jayadi<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup>Wijaya Kusuma University, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Udayana University, Denpasar, Indonesia

<sup>3</sup>Warmadewa University, Denpasar, Indonesia

<sup>4</sup>Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia

## Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in an exclusively breastfed infant born to a vegan mother: a case report

**Abstract.** Vitamin B<sub>12</sub> is essential for DNA synthesis and myelination of the nervous system, particularly during rapid brain growth in early life. Deficiency in infancy may lead to megaloblastic anemia, hypotonia, developmental delay, and potentially irreversible neurological damage. Exclusively breastfed infants depend entirely on maternal vitamin B<sub>12</sub> status; therefore, infants of mothers adhering to strict vegan diets are at increased risk, especially when maternal deficiency remains undetected. We report a case of a 10-month-old girl presenting with vomiting, decreased activity, hypotonia, and hyporeflexia. She had been exclusively breastfed and followed a strict vegan diet since the introduction of complementary feeding. Laboratory evaluation revealed severe macrocytic anemia (hemoglobin 7.6 g/dL; MCV 103.3 fL) with megaloblastic features on peripheral blood smear. Serum vitamin B<sub>12</sub> level was < 125 pg/mL with normal folate levels. Clinical improvement was observed after nutritional correction and vitamin B<sub>12</sub> supplementation. Adequate vitamin B<sub>12</sub> intake is essential for fetal and infant brain development, and a deficiency in vegan mothers may remain undetected during pregnancy and lactation. This case highlights the importance of considering vitamin B<sub>12</sub> deficiency in exclusively breastfed infants of vegan mothers presenting with neurological symptoms and macrocytic anemia. Early nutritional monitoring, screening, and timely intervention are crucial to prevent irreversible complications.

**Keywords:** vitamin B<sub>12</sub> deficiency; megaloblastic anemia; hypotonia; exclusively breastfed infant; vegan diets

### Introduction

Vitamin B<sub>12</sub> is an essential vitamin involved in DNA synthesis, erythropoiesis, and myelination of the central nervous system [1]. During fetal life and early infancy, adequate vitamin B<sub>12</sub> levels are essential for rapid brain growth and neurological maturation, as deficiency during this critical period may result in megaloblastic anemia, hypotonia, developmental delay, regression of milestones, and potentially irreversible neurological damage [2]. In infants, vitamin B<sub>12</sub> deficiency most commonly results from maternal deficiency, which may arise from inadequate dietary intake or malabsorption disorders such as pernicious anemia or tropical sprue [2]. In a prospective study of children aged 6–72 months, the highest prevalence of vitamin B<sub>12</sub> deficiency (25 %) was observed in the 6–11-month age group, indi-

ating early infancy as a particularly vulnerable period [3]. The condition is particularly likely to develop in exclusively breastfed infants of affected mothers [2, 4]. Exclusively breastfed infants born to mothers with unrecognized vitamin B<sub>12</sub> deficiency are therefore at particular risk [2]. This risk is higher among mothers adhering to strict vegetarian or vegan diets, as vitamin B<sub>12</sub> is primarily obtained from animal-source foods [5]. Maternal deficiency may remain subclinical and undetected during pregnancy, increasing the likelihood of delayed diagnosis in the infant [6]. Early recognition is essential to prevent long-term neurodevelopmental consequences [2].

The presented case involves a 10-month-old female infant who exhibited a decrease in activity, increased somnolence, and reduced interaction with her parents, accom-

panied by regression of previously acquired developmental milestones. These clinical features were ultimately attributed to cobalamin deficiency.

## Clinical case

A 10-month-old girl presented to the emergency department with a two-day history of frequent watery diarrhea, occurring more than ten times per day, accompanied by vomiting. The mother reported that the patient had appeared weak and had decreased oral intake for approximately one week prior to admission. The girl had a two-week history of intermittent fever, characterized by recurrent episodes separated by several days of fever-free periods. According to her parents, the patient had shown progressive reduction in activity over the preceding two months, accompanied by developmental regression, including loss of the ability to sit independently and decreased responsiveness to social stimuli. In addition, increased sleep duration and irritability were reported during this period.

The patient's immunizations were complete and administered on schedule at the primary health center, with no delays or significant adverse events. Since birth, she had been exclusively breastfed. Upon starting complementary feeding, the girl received exclusively plant-based foods without any animal products such as meat, eggs, fish, or dairy, consistent with the family's vegan dietary pattern. She was the third child in the family; both older siblings followed the same diet and had no history of developmental delays or similar health issues.

During pregnancy, the mother attended regular antenatal care at the community health center and consumed vitamin B<sub>12</sub> and folic acid supplements, although the exact composition and dosage of the vitamin B<sub>12</sub> supplement were unknown. She underwent two ultrasound examinations, both of which showed no abnormalities. Laboratory evaluation during pregnancy demonstrated a hemoglobin level of 11.7 g/dL. The family followed a strict vegan diet, and the mother consumed no animal products throughout pregnancy; her daily intake consisted of vegetables, tempeh, tofu, corn, soy milk, and fruits. The patient was born at term via uncomplicated spontaneous vaginal delivery at a midwife clinic, with a birth weight of 3,100 grams. She cried immediately after birth and received vitamin K, HB-0 immunization, and early initiation of breastfeeding.

Physical examination revealed pallor and hypotonia. Vital signs showed a temperature of 37.8 °C, a pulse of 120/min, a respiratory rate of 24/min, and an oxygen saturation of 98 %. Pale conjunctivae were noted. Chest examination demonstrated normal vesicular breath sounds bilaterally without rhonchi, wheezing, or signs of respiratory distress. Cardiac examination revealed regular heart sounds at a normal rate and rhythm, with no murmurs, gallops, or additional heart sounds. The abdomen was flat, with no palpable liver or spleen. Skin turgor was good, extremities were warm, capillary refill time was less than 3 seconds, with pale palmar creases noted. The neurological examination revealed decreased peripheral muscle tone, and deep tendon reflexes could not be elicited. Anthropometric measurements based on the WHO standards showed weight-for-age  $-1.88$  SD, length-for-age  $-0.68$  SD, and

weight-for-length  $-2.08$  SD, consistent with mild undernutrition.

Initial laboratory evaluation revealed hemoglobin 7.6 g/dL, hematocrit 22.1 %, MCV 103.3 fL, and MCH 35.5 pg, consistent with macrocytic anemia. The leukocyte count was 5,090/ $\mu$ L and platelet count 218,000/ $\mu$ L. Peripheral blood smear demonstrated anisopoikilocytosis with several abnormal red blood cell morphologies, polychromasia, and normoblasts. Leukocytes appeared reduced with lymphocyte predominance and immature granulocytes, without blast cells.

Based on the clinical and hematological findings, the patient was diagnosed with megaloblastic anemia, suspected to be secondary to vitamin B<sub>12</sub> deficiency, with folate deficiency considered as a differential diagnosis. When evaluating macrocytic anemia in infancy, other important differential diagnoses include Imerslund-Gräsbeck syndrome, a selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption disorder, and transcobalamin II deficiency.

The patient was admitted to the pediatric ward and received intravenous D5 1/4 NS at 10 drops/min. Empirical antibiotics were initiated with cefotaxime 3  $\times$  200 mg and gentamicin 55 mg daily. The parents were counseled regarding the patient's anemia, which was likely associated with maternal vegan dietary practices leading to inadequate transmission of vitamin B<sub>12</sub> during breastfeeding. The mother was advised to temporarily discontinue her strict vegan diet and incorporate animal-source foods to support the adequate nutritional quality of breast milk. The family was advised that well-planned vegan diets may meet nutritional requirements in infancy when appropriately supplemented. However, restrictive dietary patterns without adequate supplementation carry a significant risk of micronutrient deficiencies that are essential for optimal growth and neurodevelopment.

By the fourth day of hospitalization, the patient demonstrated clinical improvement; she was more active and remained afebrile. Appetite and breastfeeding frequency increased from the third day. Repeat laboratory evaluation — including complete blood count, peripheral blood smear, serum iron, and total iron-binding capacity (TIBC) — was planned for the fifth day.

On the seventh day, the patient showed marked improvement. She appeared active, responsive, and interactive. Laboratory results on the fifth day showed serum iron at 84  $\mu$ g/dL, TIBC at 252  $\mu$ g/dL, and ferritin at 32 ng/mL, indicating adequate iron status and reducing the likelihood of iron-deficiency anemia. A repeat complete blood count showed hemoglobin 8.7 g/dL, hematocrit 25.3 %, and MCV 103.3 fL, consistent with macrocytic anemia. Peripheral blood smear again showed anisopoikilocytosis with abnormal red cell forms, polychromasia, and normoblasts, with leukocyte counts within normal limits, accompanied by some immature granulocytes and atypical lymphocytes, without blast cells. These findings supported the diagnosis of megaloblastic anemia likely due to vitamin B<sub>12</sub> deficiency. The patient was discharged with a plan for outpatient evaluation of vitamin B<sub>12</sub> and folate levels five days after discharge to confirm the suspected etiology and guide further management.

The girl underwent evaluation of vitamin B<sub>12</sub> and folate levels. Results demonstrated vitamin B<sub>12</sub>  $< 125$  pg/mL,

significantly below the reference range (187–883 pg/mL), confirming vitamin B<sub>12</sub> deficiency. Folate levels were normal at 16 ng/mL (7.20–19.40 ng/mL), excluding folate deficiency as a contributing factor. These results established vitamin B<sub>12</sub> deficiency as the underlying cause of megaloblastic anemia. The patient showed continued clinical improvement, with increased appetite compared to before hospitalization. During follow-up, according to her parents, the girl demonstrated improved responsiveness and social engagement, appearing more alert and cheerful. As part of ongoing manage-

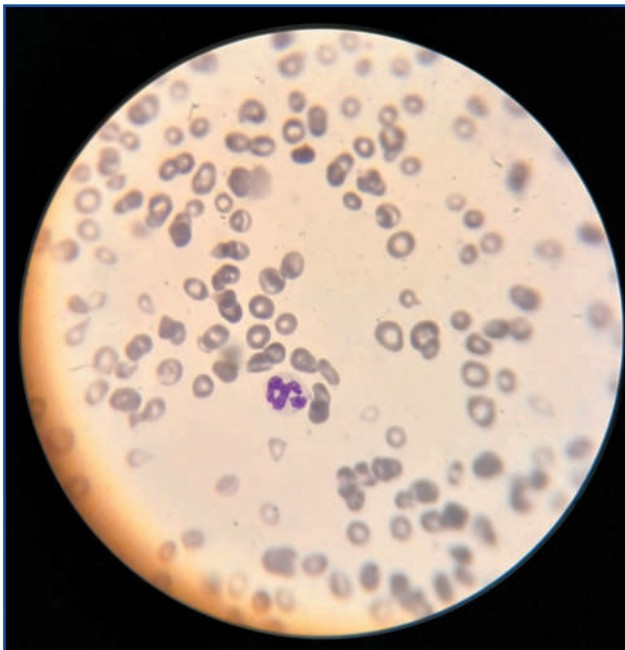
ment, oral vitamin B<sub>12</sub> supplementation was initiated with the available multivitamin preparation, as injectable vitamin B<sub>12</sub> was unavailable at the hospital. The mother and the patient had also transitioned to a more varied diet since hospitalization, regularly consuming animal-source foods such as chicken, fish, eggs, and milk to support nutritional adequacy.

At three months post-hospitalization, follow-up through parental communication indicated sustained clinical improvement, with increased body weight, normalization of anthropometric status to an appropriate nutritional category, improved activity level, and no residual symptoms. In the absence of formal laboratory reassessment and standardized neurodevelopmental evaluation, long-term follow-up is ongoing to monitor for potential residual deficits.

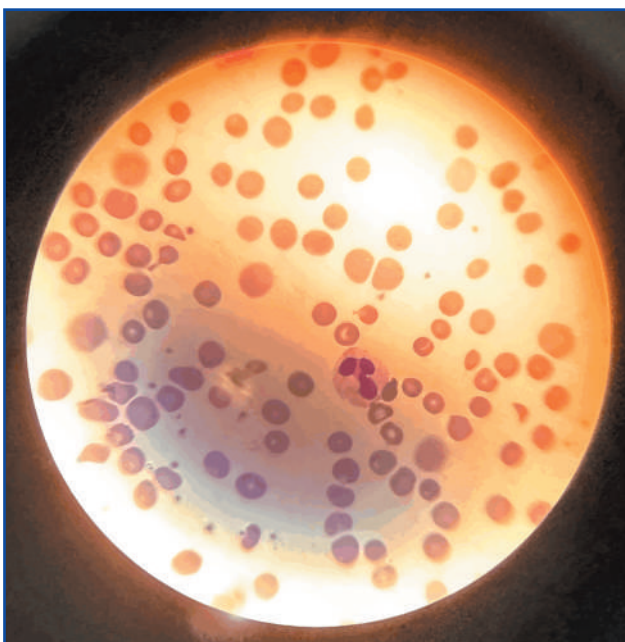
## Discussion

Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in this patient most likely resulted from prolonged exclusive breastfeeding in the setting of a strict maternal vegan diet. Because vitamin B<sub>12</sub> is derived almost exclusively from animal-based products, infants of mothers with limited animal intake are at particular risk of deficiency [6]. Infants are entirely dependent on maternal stores during pregnancy and on breast milk content during lactation [9]. Although the mother reported receiving supplementation during pregnancy, the dosage and adequacy were uncertain, and maternal vitamin B<sub>12</sub> status was not assessed [4]. Throughout gestation, cobalamin is actively transported from mother to fetus, making fetal stores highly dependent on maternal nutritional status [6]. Infants of deficient mothers have lower hepatic reserves at birth and receive less vitamin B<sub>12</sub> through breast milk, making maternal deficiency the leading cause of infantile cobalamin deficiency [6, 10].

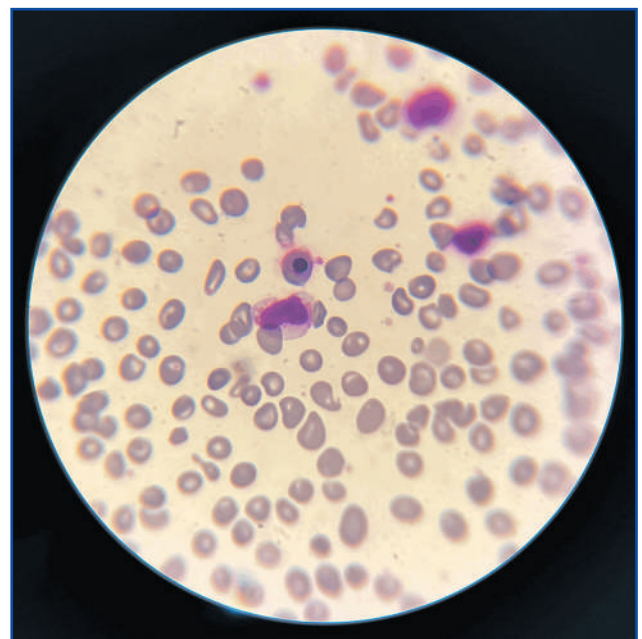
Recent case series describing infants with neurologic manifestations of vitamin B<sub>12</sub> deficiency consistently iden-



**Figure 1. Peripheral blood smear showing anisopoikilocytosis with macro-ovalocytes and hypersegmented neutrophils, consistent with megaloblastic anemia**



**Figure 2. Peripheral blood smear showing anisopoikilocytosis, macro-ovalocytes, polychromasia, and nucleated red blood cells**



**Figure 3. Peripheral blood smear showing a segmented neutrophil with hypersegmentation and the presence of immature granulocytes and atypical lymphocytes**

tify maternal dietary insufficiency as the leading underlying cause [8, 10]. Growing infants require approximately 0.06–0.1 µg of vitamin B<sub>12</sub> per day, with neonatal stores estimated at 20–25 µg [2]. The average breast milk concentration is 0.4 µg/l [2]. However, other maternal conditions associated with vitamin B<sub>12</sub> deficiency include pernicious anemia, malabsorptive disorders, obesity, inadequate dietary intake, insufficient supplementation, and genetic factors such as the MTHFR polymorphism, while plant-based dietary patterns further increase the risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency [2, 10, 11]. Studies have shown that vitamin B<sub>12</sub> deficiency affects 10–50 % of women of reproductive age, particularly in South Asia, the Eastern Mediterranean, and South America [12]. The increasing adoption of plant-based diets may further elevate the risk of inadequate cobalamin intake in infants who are often asymptomatic at birth, with symptoms typically emerging between 4 and 10 months of age [7, 10]. Serum vitamin B<sub>12</sub> concentrations below 140 pmol/L are generally considered indicative of deficiency, while values within the reference range of 140–450 pmol/L are regarded as normal [13]. In this patient, the serum vitamin B<sub>12</sub> level was markedly low at < 125 pg/mL, which is well below the diagnostic threshold and strongly indicative of severe deficiency even without the need for metabolic confirmation.

Delayed diagnosis in this case may be attributed to the nonspecific and gradually progressive nature of the clinical manifestations. Early symptoms such as a decrease in activity, irritability, and developmental regression may be subtle and easily overlooked [10]. Subclinical maternal deficiency may therefore have led to insufficient transfer of vitamin B<sub>12</sub> to the infant, particularly during a period of rapid growth and neurodevelopment [2, 10]. In the present case, prolonged inadequate vitamin B<sub>12</sub> supply likely impaired DNA synthesis in rapidly dividing cells, resulting in megaloblastic anemia and contributing to the observed neurodevelopmental regression. Megaloblastic anemia often presents with nonspecific symptoms such as weakness, fatigue, failure to thrive, and irritability. Additional clinical findings may include pallor, glossitis, vomiting, and diarrhea [2, 5]. The clinical presentation observed in this case is consistent with existing literature describing vitamin B<sub>12</sub> deficiency in early infancy. Previous studies have reported that infants aged 6–11 months represent a particularly vulnerable group, with higher prevalence rates compared to older children [7]. Neurological manifestations, including hypotonia and developmental regression, have been well documented and may precede or accompany hematologic abnormalities [2, 8]. Importantly, early treatment has been associated with significant clinical improvement, whereas delayed intervention may result in persistent neurodevelopmental impairment.

According to the ESPGHAN, well-planned vegan diets may meet the nutritional needs of infants when appropriately supplemented with essential nutrients such as vitamin B<sub>12</sub>, vitamin D, iron, iodine, and DHA. However, strict unsupplemented vegan diets carry a substantial risk of deficiency [12, 14]. Children adhering to a vegan diet should receive ongoing nutritional guidance from a qualified pediatric dietitian. In circumstances where specialized dietary support is limited, structured public health strategies should be implemented to provide clear, evidence-based recommendations informed by clinical practice and research [12].

Recent Cochrane evidence suggests that vitamin B<sub>12</sub> supplementation during pregnancy may improve maternal and infant vitamin B<sub>12</sub> status, although the overall quality of evidence remains uncertain, and the impact on long-term clinical and functional outcomes has not yet been clearly established [4]. A recent randomized controlled trial conducted in Nepal demonstrated that daily maternal oral vitamin B<sub>12</sub> supplementation did not significantly improve infant motor outcomes despite increased biomarkers of B<sub>12</sub> status, highlighting the complexity of translating biochemical improvements into functional outcomes [15].

Parenteral administration of vitamin B<sub>12</sub> remains the preferred therapeutic approach in infants, typically given weekly until hematologic recovery is achieved, followed by maintenance dosing [16]. In the absence of parenteral preparations, high-dose oral vitamin B<sub>12</sub> can be used as an effective alternative. It is available in various supplemental forms, including multivitamin or multivitamin-mineral preparations containing 5–25 µg, as demonstrated in the present case [16].

This case highlights the importance of maintaining a high index of suspicion for vitamin B<sub>12</sub> deficiency in exclusively breastfed infants of vegan mothers who present with macrocytic anemia or developmental regression. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in early life can have a significant impact on brain development and function, primarily by disrupting myelination [2]. Early identification of affected infants is essential, as vitamin B<sub>12</sub> deficiency is at least partially reversible with timely treatment. Given the critical role of vitamin B<sub>12</sub> in fetal and neonatal brain development, vegetarian and vegan mothers should be informed of the potentially severe and not fully reversible consequences of inadequate vitamin B<sub>12</sub> intake during pregnancy and lactation [2].

## Conclusions

Vitamin B<sub>12</sub> deficiency can develop in exclusively breastfed infants of vegan mothers even when maternal supplementation is reported during pregnancy. This case emphasizes the need for a high index of suspicion in at-risk infants, particularly those presenting with macrocytic anemia or developmental regression. Comprehensive diagnostic assessment, adequate supplementation, and targeted nutritional guidance for mothers adhering to restrictive dietary patterns are crucial. Greater clinical vigilance among healthcare providers is required to minimize delayed diagnosis and prevent persistent neurological complications.

**Acknowledgement.** The authors would like to express gratitude to the medical staff of Wangaya General Hospital for their assistance in patient management and data collection. We also thank the patient's family for their cooperation and consent to publish this case report that was prepared in accordance with the CARE guidelines.

## References

1. Halczuk K, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT, Karamańska A, Cieślak M. Vitamin B<sub>12</sub> — Multifaceted In Vivo Functions and In Vitro Applications. *Nutrients*. 2023 Jun 13;15(12):2734. doi: 10.3390/nu15122734.
2. Sahni N, Kumar V, Kumar S, Bansal R, Sachdeva S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in an infant with neurological and hematological findings: a case report. *Clin Case Rep*. 2023;11(8):e7770. doi: 10.1002/ccr3.7770.

3. Elgormus Y, Okuyan O, Dumur S, Sayili U, Uzun H. The epidemiology of deficiency of vitamin B<sub>12</sub> in preschool children in Turkey. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1809. doi: 10.3390/medicina59101809.
4. Finkelstein JL, Fothergill A, Venkatramanan S, Layden AJ, Williams JL, et al. Vitamin B<sub>12</sub> supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jan 8;1:CD013823. doi: 10.1002/14651858.CD013823.pub2.
5. Larnkjær A, Christensen SH, Lind MV, Michaelsen KF, Mølgaard C. Plasma vitamin B<sub>12</sub> concentration is positively associated with cognitive development in healthy Danish 3-year-old children: the SKOT cohort studies. *Br J Nutr*. 2022;128(11):1946-54. doi: 10.1017/S0007114521004888.
6. Reischl-Hajiabadi AT, Garbade SF, Feyh P, Weiss KH, Mütze U, et al. Maternal Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency Detected by Newborn Screening — Evaluation of Causes and Characteristics. *Nutrients*. 2022;14(18):3767. doi: 10.3390/nu14183767.
7. Dror DK, Allen LH. Vitamin B-12 in human milk: a systematic review. *Adv Nutr*. 2018 May 29;9(Suppl 1):358S-366S. doi: 10.1093/advances/nmx019.
8. Levent A, Türkmenoğlu Y, Aksu Uzunhan T, Türkan E, Karbuş A. Neurological findings of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in infancy. *Arch Dis Child*. 2021;106(Suppl 2):A18. doi: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.42.
9. Sari NM, Raspati H, Susanah S, Lelani R. Anemia Megaloblastik. In: *Textbook of Hematologi Onkologi Anak*. 2<sup>nd</sup> ed. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2024. 87-92.
10. El Hasbaoui B, Mebrouk N, Saghir S, El Yajouri A, Abilkassem R, Agadr A. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2021;38:237. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8140678/>.
11. González-Ludlow I, Rodríguez-Cano AM, Mendoza-Ortega JA, Rodríguez-Hernández C, Suárez-Rico BV, et al. Maternal folate and vitamin B<sub>12</sub> concentrations during pregnancy influence neonatal nutritional status and adiposity: results from the OBESO cohort. *Nutrients*. 2025;17(3):372. doi.org/10.3390/nu17030372.
12. Verduci E, Köglmeier J, Haiden N, Kivelä L, de Koning B, et al. Vegan diet and nutritional status in infants, children and adolescents: A position paper based on a systematic search by the ESPGHAN Nutrition Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2025;81(5):1318-1345. doi: 10.1002/jpn3.70182.
13. Wolfenbutter BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The many faces of cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) deficiency. *Nutrients*. 2020;12(10):2760. doi: 10.1016/j.nut.2019.03.002.
14. Niklewicz A, Smith AD, Smith A, Holzer A, Klein A, et al.; on behalf of CluB-12. The importance of vitamin B<sub>12</sub> for individuals choosing plant-based diets. *Eur J Nutr*. 2023;62(3):1551-1559. doi: 10.1007/s00394-022-03025-4.
15. Kvestad I, Ulak M, McCann A, Chandyo RK, Hysing M, et al. The effect of vitamin B-12 supplementation during pregnancy on early motor performance: secondary analyses from a double-blinded randomized controlled trial. *J Nutr*. 2026;156:101305. doi: 10.1016/j.tjn.2025.101305.
16. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. Vitamin B<sub>12</sub> Fact Sheet for Health Professionals. 2023. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>.

Received 03.02.2026

Revised 11.03.2026

Accepted 18.03.2026

**Information about authors**

Adinda Paramitha Sukma Damayanti, MD, Department of Child Health, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia; Faculty of Medicine, Wijaya Kusuma University, Surabaya, Indonesia; e-mail: adindadama12@gmail.com

Prisillia Brigitta, MD, Department of Child Health, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia; Faculty of Medicine, Udayana University, Denpasar, Indonesia; e-mail: sisi.brigitta@gmail.com

I Putu Oka Kresna Jayadi, Pediatrician, Department of Child Health, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia; Faculty of Medicine, Warmadewa University, Denpasar, Indonesia; e-mail: kresna\_jayadi@yahoo.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.

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

**Authors' contributions.** Adinda Paramitha Sukma Damayanti, Prisillia Brigitta — data collection, literature review, critical revision of the manuscript; I Putu Oka Kresna Jayadi — clinical supervision, interpretation of data, critical review of the manuscript, final approval.

Adinda Paramitha Sukma Damayanti<sup>1,4</sup>, Prisillia Brigitta<sup>2,4</sup>, I Putu Oka Kresna Jayadi<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Wijaya Kusuma University, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Udayana University, Denpasar, Indonesia

<sup>3</sup>Warmadewa University, Denpasar, Indonesia

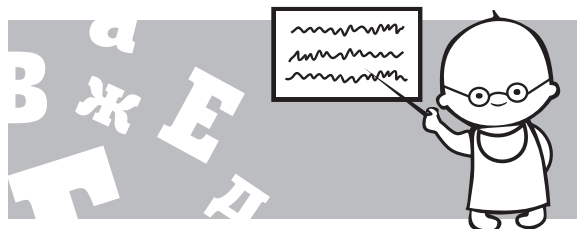
<sup>4</sup>Wangaya Regional General Hospital Denpasar, Indonesia

### Дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> у немовляти на виключно грудному вигодовуванні, народженого від матері-веганки: клінічний випадок

**Резюме.** Вітамін B<sub>12</sub> необхідний для синтезу ДНК та мієлінізації нервової системи, особливо під час швидкого росту мозку на ранніх етапах життя. Дефіцит у немовлят може призвести до мегалобластної анемії, гіпотонії, затримки розвитку та потенційно необоротних неврологічних ушкоджень. Діти, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, повністю залежать від рівня вітаміну B<sub>12</sub> у матері, тому немовлята матерів, які дотримуються суворої веганської дієти, мають підвищений ризик, особливо коли дефіцит у матері залишається невиявленим. Описано клінічний випадок у 10-місячної дівчинки, у якої спостерігалися блювання, знижена активність, гіпотонія та гіпорексія. Вона перебувала на виключно грудному вигодовуванні та після введення прикорму дотримувалася суворої веганської дієти. Лабораторне обстеження виявило тяжку макроцитарну анемію (гемоглобін 7,6 г/дл; MCV 103,3 фл) із мегалобластними ознаками в мазку перифе-

ричної крові. Рівень вітаміну B<sub>12</sub> у сироватці крові становив < 125 пг/мл при нормальному вмісті фолієвої кислоти. Після корекції харчування та призначення препаратів вітаміну B<sub>12</sub> спостерігалось клінічне поліпшення. Адекватне споживання вітаміну B<sub>12</sub> є критично важливим для розвитку мозку плода й немовляти, а його дефіцит у матерів-веганок може залишатися непоміченим під час вагітності та лактації. Цей випадок підкреслює важливість урахування дефіциту вітаміну B<sub>12</sub> у немовлят, народжених від матерів-веганок, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні та мають неврологічні симптоми й макроцитарну анемію. Ранній моніторинг харчування, скринінг та своєчасне втручання мають вирішальне значення щодо запобігання необоротним ускладненням.

**Ключові слова:** дефіцит вітаміну B<sub>12</sub>; мегалобластна анемія; гіпотонія; немовля на виключно грудному вигодовуванні; веганська дієта



Gabriella Tandipayuk, Seruni Estari, Dominicus Husada, Leny Kartina, Dwiyaniti Puspitasari  
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia  
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

## Severe faucial diphtheria with myocarditis: a case report

**Abstract. Background.** Diphtheria is a potentially fatal contagious disease caused by toxigenic strains, characterized by inflammation of the upper respiratory tract mucosa, and may further generate toxicity in the myocardium and peripheral nerve. Due to the diphtheria toxin's propensity for cardiac myocytes, cardiac problems are frequent in diphtheria, causing myocarditis, leading to high morbidity and mortality. **Case presentation.** We report a 7-year-old girl with faucial diphtheria complicated by myocarditis. She presented with a "bull neck" and enlarged tonsils (T3/T3) covered by greyish white pseudomembrane. A throat swab culture grew *C.diphtheriae* var *mitis*. The patient received antidiphtheria serum 100,000 IU at the first day of hospitalization and procaine penicillin 1,200,000 IU for 10 days, with ECG monitoring. On hospital day 7, the ECG showed ST-segment depression with right axis deviation, and echocardiography demonstrated reduced ejection fraction of 29 %, consistent with myocarditis. With close monitoring and appropriate treatment, the girl survived and was discharge on day 22. **Discussion.** Diphtheria typically involves the upper respiratory tract and produces exotoxin that causes mucosal necrosis and pseudomembrane formation. Cardiac complications are common because the toxin has high affinity for cardiac myocytes and the cardiac conduction system. Diphtheria toxin induced degradation of actin filaments, leading to impaired contractile function. The presence of a "bull neck" and the extent of pharyngeal pseudomembrane at admission, incomplete immunization status are potential risk factors for cardiomyopathy. **Conclusions.** Severe diphtheria can lead to systemic complications, cardiomyopathy is among the most severe ones. Early recognition, rapid definitive therapy, and aggressive supportive management are key determinants of survival in diphtheritic myocarditis. Immunization is essential for prevention.

**Keywords:** diphtheria; myocarditis; severe complications; children; immunization

### Introduction

Diphtheria is an acute, dangerous contagious disease caused by toxigenic strain of *Corynebacterium diphtheriae*, *C.ulcerans*, and *C.pseudotuberculosis*. In some high-income setting, most diphtheria cases are linked to *C.ulcerans*, whereas in low- and middle-income countries, *C.diphtheriae* remains an important cause [4]. In *C.diphtheriae*, human is the only reservoir and the transmission can be through by droplets from cough, vomiting, tableware or direct contact from skin lesion [1]. Diphtheria is caused by exotoxin, leading to necrosis of the mucous membranes, characterized by inflammation of the membranes mostly in the upper respiratory tract, and may further generate toxicity in the myocardium and peripheral nerve [2].

Since the introduction of vaccination, the global burden of diphtheria has decreased, but outbreaks still occur

in areas with gaps in immunization. Globally, less than 10,000 cases reported since 2005, but there was a surge in 2018–2020, with more than 15,000 cases annually [7]. Case fatality is commonly reported around 5–10 % and tend to be higher in younger children. Diphtheria antitoxin is administered as a kind of treatment to counteract the toxin's effects and antibiotics are used to cause bacterial lysis [5]. Diphtheria often manifests after a brief incubation period of 2 to 4 days. The anatomic site of infection may serve as a classification for the disease for clinical purposes. There could be simultaneous involvement of multiple anatomical sites. Nasal diphtheria can appear with fever, serous progressed to mucopurulent nasal discharge, and white membrane of nasal septum. Tonsil and pharyngeal diphtheria usually begins with malaise, anorexia, sore throat and low-grade fever. A patch of

exudate or membrane forms in the faucial region within 24 hours. The membrane may be confined in vaccinated people and resemble tonsillitis, but in vulnerable people, it may spread quickly and affect the anterior and posterior faucial pillars, the soft palate, and the uvula within 12 to 24 hours. It is adherent, smooth, and either brownish white or grey. Laryngeal diphtheria mostly results as an extension of pharyngeal involvement, appears as fever, hoarseness and cough, which develops a barking quality [1, 6]. Severe diphtheria is characterized by extensive local infection with an adherent pseudomembrane and marked toxemia. Locally, the pseudomembrane can extend from the tonsils and pharynx to the larynx and tracheobronchial trees, precipitating upper airway obstruction. Cervical lymphadenitis with soft-tissue edema may produce a “bull neck”, which can narrow the airway and complicate airway management [7]. Systemic complications occur when diphtheria toxin is absorbed into the bloodstream and cause organ injury. The most important toxin-mediated systemic complications are myocarditis, neuropathy, and nephritis. Due to the diphtheria toxin’s propensity for cardiac myocytes and the cardiac conduction system, cardiac problems are more frequent and most severe complication in diphtheria. Actin filaments degraded by diphtheria toxin, which impairs contractile activity, cause myocarditis, leading to high morbidity and mortality [6, 8].

We report this case to emphasize the critical importance of daily ECG monitoring in severe faucial diphtheria, even in asymptomatic patients, and to illustrate successful multidisciplinary management of toxin-mediated myocarditis in a resource-limited setting.

## Case illustration

### Initial presentation and history

A 7-year-old girl with body weight 20 kg was referred to emergency department of Dr. Soetomo General Academic Hospital with 1-day history of neck swelling. She also had sore throat for 1 week and fever for preceding 2 days, the fever was improved temporarily after acetaminophen. She had five episodes of vomiting and nausea the day before admission. The child also had a productive cough with tenacious secretions. There was no respiratory distress or chest pain. She had previously received antipyretics, antiemetics, and cephalosporin antibiotic. There was no known contact with anyone with similar symptoms.

### History of past illnesses and developmental background

The patient had no history of hospitalization before. Her parents were divorced and the girl lived with her cousin, aunt and grandparents; none had similar symptoms. She attended kindergarten, and her schoolmates were reportedly well. Her immunization history was incomplete, she had received only Hb0, BCG and polio vaccines. There was no history of developmental delay.

### Physical examination and anthropometry

On examination, she was fully alert, vital signs were within normal limit. There was a “bull neck” with left cervical lymph node enlargement. Oropharyngeal examination showed enlarged tonsils (T3/T3), hyperemic, and covered with greyish white pseudomembrane involving half of the left tonsil. No stridor was noted. She was moderately malnourished, with body weight of 20 kg and height of 126 cm.

### Diagnostic investigations and findings

Initial laboratory evaluation showed hemoglobin 12.1, leucocytosis  $16.90 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  ( $4.5\text{--}13.5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ), platelet count 224,000 and CRP 71.4 (reference  $< 10$ ). Liver and renal function tests were within normal limits. Chest radiography on admission day was unremarkable. Initial ECG showed sinus tachycardia at 130 beats/min.

### Diagnosis and treatment

The patient was assessed as having suspected diphtheritic tonsillitis with a “bull neck” and moderate malnutrition.



**Figure 1. Clinical presentation on admission day showing a “bull neck” (A, B) and enlarged tonsils (T3/T3) with pseudomembrane on the left tonsil (C)**

She received intravenous antidiphtheria serum 100,000 IU on the day of admission and intramuscular procaine penicillin 1,200,000 IU for 10 days, with ECG monitoring. A throat swab culture obtained at admission grew *C.diphtheriae var mitis*.

### Serial monitoring and progress

**Follow-up (days 1–7).** During hospitalization, diphtheria swabs were obtained three times according to protocol at our hospital (on days 1, 2, and 7). An ECG was performed at the end of first week. On hospital day 7, the ECG showed ST-segment depression in V3–V6 with right axis deviation. The patient had no complaints (no chest pain, leg swelling, shortness of breath, fatigue or other symptoms). Vital sign showed BP 80/50 (p5 81/40), HR 110, RR 27. Temperature 36.7 °C and saturation 100 % room air. The girl was assessed as having faucial diphtheria with a “bull neck” and myocarditis. Intravenous dexamethasone was administered (20 mg loading dose, followed by a maintenance dose 7 mg every 8 hours), along with dopamine ~ 5 mcg/kg/min via syringe pump, serial ECG every 6 hours, fluid restriction, laxatives, and strict bed rest. Additional laboratory tests showed BUN 21, creatinine 0.8 with GFR 87, liver function was normal and no electrolyte imbalance was found. Unfortunately, cardiac enzymes were not obtained.

**Follow-up (days 8–12).** On day 8, the patient developed dyspnea with oxygen desaturation. Oxygen support was escalated to a simple mask. Chest radiography showed right pleural effusion and cardiomegaly, and dobutamine ~ 7 mcg/kg/min was given. Because of the pleural effusion increased, a chest tube was inserted by cardiothoracic surgery team on day 12. Pleural fluid analysis showed 4+ PMNs cell, bacterial and fungal cultures showed no growth, cell count  $0.004 \cdot 10^3$ , pH 8, MN% 66.7, PMN 33.3, glucose 149.7, protein 2.28 g/dl and LDH 296/90 U/L.

**Follow-up (days 13–18).** The patient's condition deteriorated, dyspnea worsened and oxygen support was switched to Jackson-Rees system, the patient was moved to ICU. Echocardiography demonstrated dilated cardiomyo-

pathy with an ejection fraction of 29 %, severe tricuspid regurgitation, and severe mitral regurgitation. Blood pressure decreased to 78/45 mmHg (p5 81/40), and norepinephrine ~ 8 mcg/kg/min by syringe pump was added, along with maintenance dose of dexamethasone 7 mg every 8 hours, dopamine ~ 5 mcg/kg/min via syringe pump, and dobutamine ~ 10 mcg/kg/min, as well as fluid restriction, laxatives, and strict bed rest. Serial ECGs were performed every 6 hours.

**Follow-up (days 19–22).** Evaluation of the echocardiography showed improved ejection fraction (58 %), moderate tricuspid regurgitation and severe mitral regurgitation. Dobutamine, dopamine and norepinephrine were discontinued on day 19, and oral prednisone 3–3–2 tab, lisinopril 1 × 2 mg and digoxin 2 × 0.1 mg were given. The patient was transferred to the low care on hospital day 21 and discharged after 22 days of hospitalization. At follow-up one week later, echocardiography showed mild TR and mild MR with ejection fraction 69.4 %.

## Discussion

### Pathophysiology of diphtheria and myocarditis

Diphtheria is caused by toxigenic strain of *Corynebacterium diphtheriae*, *C.ulcerans*, and *C.pseudotuberculosis*. In Indonesia, *C.diphtheriae* remains a public health priority. *Corynebacterium diphtheriae* is a Gram-positive bacillus, which produces toxin that causes diphtheria with high mortality rates [9]. Diphtheria was once leading cause of

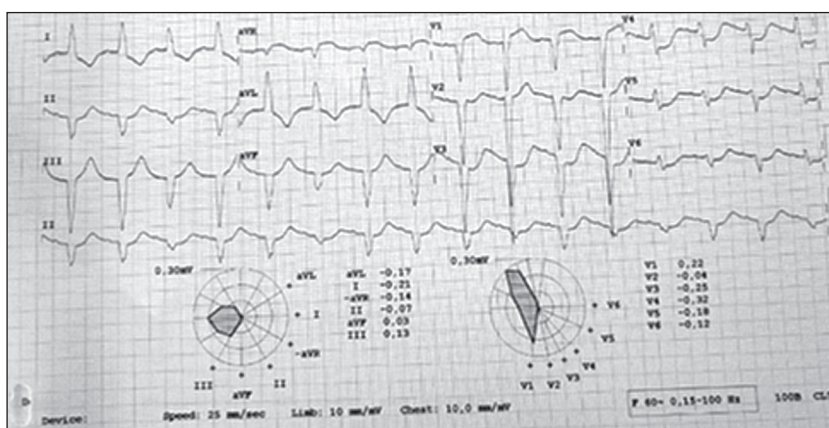


Figure 2. Patient's ECG on day 7

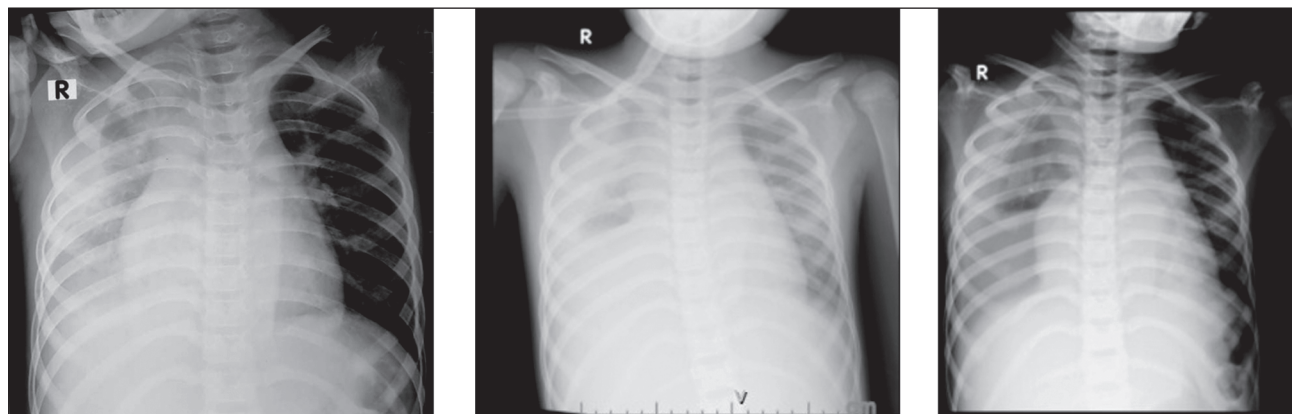


Figure 3. Chest radiographs on days 9 (left), 12 (middle), and after chest tube insertion (right)



**Figure 4. Patient's condition on day 13 with chest tube**

global child mortality, but cases have been markedly reduced through mass vaccination campaigns followed by routine childhood immunization [5]. The organism primarily affects the pharynx, tonsils, and nose, but the toxin could impact vital organs such as the heart, kidneys, and nervous system. Globally, the case fatality rate for diphtheria is 5–10 %, but it may be higher (about 20 %) in children under the age of five and the elderly [10].

Diphtheria fatality usually has been a consequence of toxin-mediated myocarditis. Diphtheria myocarditis was associated with 60–70 % mortality rate and was the main case of death in diphtheria infection [11, 12]. Cardiac com-

plications are common and well documented in diphtheria because of the affinity of the diphtheria toxin for cardiac myocytes and the cardiac conduction system. Toxin-mediated degradation of actin filaments leads to impaired contractile function. In survivors, damaged cardiomyocytes may be replaced by fibrotic tissue, resulting in long-term cardiac sequelae. A “bull neck” and extensive pharyngeal pseudomembrane at admission are potential risk factors for cardiomyopathy [12, 13].

#### **Onset and clinical pattern**

In this patient, a “bull neck” with left neck lymph node enlargement was present, the tonsils were enlarged (T3/T3) and covered by pseudomembrane, no stridor was noted. Diphtheria may be classified by the anatomic location of infection. Tonsillar diphtheria usually begins with malaise, anorexia, sore throat and low-grade fever. Within 24 hours, a patch of exudate or membrane can appear in the faucial area. Membrane spread is typically limited in vaccinated people, but in susceptible ones, it may occur rapidly, involving the anterior and posterior faucial pillars, soft palate, and uvula within 12–24 hours. Pharyngotonsillar involvement is characterized by cervical adenitis; in severe cases, marked swelling produces a “bull neck” appearance. A “bull neck” occurs as part of the inflammatory response to diphtheria, leading to lymphadenopathy, adenitis, and surrounding soft-tissue edema [14]. In a study by Kneen et al., presence of a “bull neck” and pseudomembrane with confluent coverage of tonsils with/without extension to the palate, pharyngeal wall, nose or larynx were predictors of myocarditis. The median time from infection to prodromal symptom onset was 1.4 days, progressing to membranous diphtheria 2–3 days after symptom onset [13].

**Table 1. Timeline of key clinical events**

Time point	Key clinical events
Day 1	Hospital admission due to neck swelling, “bull neck”, enlarged tonsils covered by a grayish white pseudomembrane on the left tonsil. Administration of intravenous antidiphtheria serum 100,000 IU, along with procaine penicillin 1,200,000 IU intramuscularly for 10 days
Day 7	No symptoms. ECG showed ST-segment depression in V3-V6 with right axis deviation. Blood pressure decreased to 80/50 mmHg (p5 81/40). Intravenous dexamethasone was given (20 mg loading dose), dopamine ~ 5 mcg/kg/min, serial ECG every 6 hours
Day 8	Dyspnea and desaturation. Chest radiograph showed right pleural effusion and cardiomegaly. Intravenous dexamethasone was continued with dose 7 mg every 8 hours, along with dopamine ~ 5 mcg/kg/min, added by dobutamine ~ 7 mcg/kg/min
Day 12	Increasing pleural effusion, chest tube insertion
Day 13	Dyspnea worsened, oxygen support was changed to Jackson-Rees. The patient was transferred to ICU. Echocardiography showed dilated cardiomyopathy with ejection fraction 29 %, blood pressure decreased to 78/45 mmHg (p5 81/40). Therapy included intravenous dexamethasone 7 mg every 8 hours, dopamine ~ 5 mcg/kg/min, dobutamine increased to ~ 10 mcg/kg/min, and norepinephrine ~ 8 mcg/kg/min was added
Day 19	Echocardiography showed improvement of ejection fraction to 58 %. Dobutamine, dopamine and norepinephrine were tapered off
Day 20	Oral prednisone 3–3–2 tab, lisinopril 1 × 2 mg and digoxin 2 × 0.1 mg were started, patient was transferred to low care
Day 22	Patient was discharged after 22 days of hospitalization
Day 29	Outpatient follow-up: echocardiography showed ejection fraction 69.4 %

## Diagnosis and treatment

Early diagnosis of diphtheria is essential because delays in antitoxin administration may worsen the outcome. Initial diagnosis should be made based on clinical ground first, while awaiting the bacteriologic confirmation [6]. The diagnosis of diphtheria is confirmed by the demonstration of diphtheria bacilli cultured from material obtained from the site of infection. The specimens were taken on first, second and seventh day [1]. In this patient, first diphtheria swab yielded positive results for *C.diphtheria var mitis*.

The patient received intravenous antidiphtheria serum 100,000 IU, intramuscular procaine penicillin 1,200,000 IU for 10 days based on the Indonesian protocol because intravenous penicillin G was not available. Daily ECG monitoring was planned from the end of first week to detect early cardiac complications. Antitoxin is crucial, it should be administered as early as possible and given based on disease severity, not on body weight, with dose range 20,000–100,000 IU [1]. The administration of diphtheria antitoxin reduces mortality by 76 %. Systemic complications arise when toxin produced within the pseudomembrane is absorbed into the bloodstream, bind to myocardium where its cytotoxic effect is mediated through inhibition of protein synthesis. Because antitoxin can neutralize only toxin that is still unbound in the circulation, it should be administered promptly, with decisions made empirically based on the clinical presentation [11]. Probability of mortality increased with delays in administration, from 4.2 % if administered within 24–48 hours, to 24 % if administered on day 5 or later [14].

Intramuscular procaine penicillin was administered at 50,000 IU/kg, with a maximal dose 1,200,000 IU every 12 hours for 10 days [1]. Administration of antibiotics kills *C.diphtheriae* respiratory colonization within 5.2 days of initiating treatment on average, reducing the average duration of infectiousness by as much as 2 weeks [14]. Antibiotics are used to kill the toxigenic *C.diphtheriae*, stop the toxin production and limit the dissemination in symptomatic patients, while also decrease the transmission from asymptomatic carriers and reduce colonization among close contacts [15]. Centers for Disease Control and Prevention and Academy of Pediatrics recommended to do isolation of the patients for 6 days or longer, until swab culture become negative [9, 17].

On day 7 of hospitalization, the patient's ECG showed abnormality with ST-segment depression in V3-V6 and right axis deviation, consistent with myocarditis despite the absence of overt symptoms. Diphtheritic myocarditis usually manifests at the end of the second week of infection but in severe infections can manifest earlier [17]. Myocarditis has been reported in 19–68 % of diphtheria cases. A significant proportion of these individuals will just present with ECG changes without any symptoms of failure or shock. Beside sinus tachycardia and bradycardia, atrioventricular blocks, bundle branch blocks, ST-T changes, T wave inversion and ventricular/atrial ectopics are seen in varying frequencies in patients with myocarditis [8]. Severe conduction abnormalities, including complete heart block, develops in approximately 50 % of patients with diphtheria myocarditis and is considered to be uniformly fatal [18]. In this case, the myocarditis was further supported by the development of dilated cardiomyopathy with reduced left ventricular systolic func-

tion, reflected by a decreased ejection fraction. This pattern is compatible with diphtheritic toxin-induced myocardial damage, where direct cellular injury leads to impaired contractility, ventricular dilatation, and clinical heart failure [8].

Corticosteroids may be used for upper respiratory tract obstruction and have been used in cases complicated by myocarditis. Dexamethasone was administered with a 20 mg loading dose, followed by a maintenance dose of 7 mg every 8 hours. Prednisone has also been used at 2 mg/kg for 2 weeks with tapering [1]. However, the role of systemic corticosteroid in diphtheritic myocarditis remains controversial. Hayat et al. reported a case of diphtheritic myocarditis managed with combination of heart-failure therapy, antibiotics, and corticosteroid followed by improvement in ejection fraction over follow-up, but the specific corticosteroid agent, dosing, and duration were not stated [20].

Diphtheritic myocarditis is primarily a toxin-mediated cardiac injury that may be clinically silent in its early course, presenting initially with ECG changes before overt heart failure or arrhythmias become apparent. Because the pathogenesis is driven by circulating diphtheria toxin rather than a predominantly immune-mediated process, the cornerstone of therapy remains early diphtheria antitoxin administration, combined with appropriate antibiotics and close cardiopulmonary monitoring. Current guidance emphasizes rapid initiation of presumptive therapy and vigilant monitoring for myocarditis and neurologic complications [21].

Contemporary summaries note that steroids may help reduce local inflammatory edema in severe respiratory diphtheria but do not prevent systemic toxin-mediated complications [11]. Major protocols more consistently mention corticosteroids for the management of antitoxin-related reactions (e.g., serum sickness or as an adjunct in anaphylaxis management), rather than as a disease-modifying treatment for myocarditis itself [22]. Although a recent observational cohort suggested potential benefit of early pulse methylprednisolone in “predicted” diphtheric cardiomyopathy, the authors acknowledged the need for randomized trials, and these findings cannot be directly extrapolated to routine dexamethasone use [23]. Therefore, any improvement in ventricular function observed after dexamethasone in an individual case should be interpreted cautiously because of confounding by concurrent intensive supportive care (inotropes, ventilation/oxygen escalation, fluid restriction) and the natural recovery trajectory [11].

In our patient, vasoactive agent was used as supportive therapy for toxin-mediated myocardial dysfunction, aiming to maintain perfusion pressure and cardiac output, while definitive treatment and close cardiac monitoring were continued. After ECG abnormalities with borderline hypotension on day 7, dopamine was initiated as an initial hemodynamic support; when respiratory compromise with cardiomegaly and pleural effusion suggested worsening low-output heart failure on day 8, dobutamine was added to augment contractility [24].

In a clinical series focusing on severe diphtheritic myocarditis managed with temporary cardiac pacing, intravenous dopamine and dobutamine were used for hemodynamic support, typically within infusion range of 2.5–10 mcg/kg/min [20]. Another report describes titrated dobutamine in severe pediatric diphtheritic myocarditis, sometimes with

escalating doses and combined with vasopressors when hypotension persists, guided by bedside monitoring with echocardiography [12].

With progression to severe left ventricular dysfunction (ejection fraction 29 %) and persistent hypotension, norepinephrine was added to restore and maintain adequate perfusion pressure, consistent with pediatric cardiogenic shock principles where dobutamine is favored for low-output states with relatively preserved blood pressure, and norepinephrine is preferred when hypotension persists despite inotropic support. Dopamine has been used in some settings as a temporizing inotrope/vasopressor, but several expert recommendations caution that it is less desirable in pediatric cardiogenic shock, which is particularly relevant in diphtheria where conduction disturbances and arrhythmias are common — therefore, all catecholamines should be titrated in ICU with serial ECG and echocardiographic reassessment [25, 26].

### Prognosis

After intensive management for life-threatening diphtheritic myocarditis, the patient improved and was discharged on day 22. The latest echocardiography evaluation showed improvement of the ejection fraction to 58 %, moderate TR and severe MR. Inotropic agents were discontinued, and further improvement was documented at outpatient follow-up (mild TR, mild MR with ejection fraction 69.4 %). Prognosis in diphtheritic myocarditis is highly variable and depends on the severity of toxin-mediated myocardial injury. Severe myocarditis can deteriorate rapidly, but outcomes may be favorable when intensive monitoring enables early recognition of hemodynamic decline. Prognosis is also strongly influenced by timing of therapy administration. Diphtheria antitoxin neutralizes only unbound circulating toxin, so prompt empiric antitoxin administration and antibiotics to prevent further toxin production are essential to improve the survival, while cardiac monitoring and timely management of cardiac and hemodynamic problem will determine the outcome during critical phase.

### Conclusions

A 7-year-old girl had one-day history of neck swelling and vomiting, two days of fever and one week of sore throat. Her immunization status was incomplete. She had a “bull neck” and enlarged tonsils (T3/T3) covered by grayish white pseudomembrane. A throat swab culture grew *C. diphtheriae var mitis*. Antidiphtheria serum was administered on the first day, and intramuscular procaine penicillin was administered for 10 days. On day 7 of hospitalization, myocarditis developed, indicated by ST-segment depression and right axis deviation on ECG, reduced ejection fraction (29 %) on echocardiography. Intravenous dexamethasone and inotropic support with dopamine, dobutamine, and norepinephrine were administered. The patient survived and was discharged after 22 days of hospitalization.

Diphtheria remains a potentially lethal infection in under-immunized children with various systemic complications. Prompt administration of diphtheria antitoxin and appropriate antibiotics is essential to neutralize circulating toxin and prevent further toxin production. Close cardiac surveillance (serial ECG and echocardiography) enables

early detection of myocardial involvement, since diphtheritic myocarditis may initially be silent and present only with ECG changes before progressing to hemodynamic compromise. Overall, early recognition, rapid definitive therapy, and aggressive supportive management are key determinants of survival in diphtheritic myocarditis.

**Recommendations.** This case highlights the importance of accurate and rapid clinical diagnosis, anticipatory against potential complications, and appropriate management of diphtheria. Delays in diagnosis and treatment may increase mortality. Immunization is crucial for prevention of the disease.

**Ethics approval and consent to participate.** The Institutional Review Board of Dr. Soetomo General Academic Hospital waived formal ethical review for this single retrospective case report (Letter of Exemption No. 1710/LOE/301.4.2/II/2026). Verbal informed consent was obtained from the parents after full explanation of the clinical condition and the purpose of publication.

**Acknowledgement.** The authors are deeply grateful to the patient and her family for their trust and cooperation, which made the reporting of this case possible. We would also like to thank our colleagues at the Department of Pediatrics, Dr. Soetomo General Academic Hospital, for their valuable insights and continuous support throughout preparation of this manuscript.

### References

1. Direktorat Surveilans dan Karantina Kesehatan. *Pedoman Surveilans dan Penanggulangan Difteri. Edisi Pertama*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
2. Lobo Pérez DE, Pineda Espitia OL, Ortega Uribe E, Avilez Aleman JP, Artuz García PG, et al. *Diphtheria in Pediatrics: Case Report and Literature Review*. *Am J Biomed Sci Res*. 2022;16(6):647-652. doi: 10.34297/AJBSR.2022.16.002292.
3. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, Tzinslering VA, Yakovlev AA. *The Pathology of Diphtheria*. *J Infect Dis*. 2000;181:116-20. doi: 10.1086/315551.
4. Husada D, Hartini Y, Nuringhati KW, Tindage SG, Mustikasari RI, et al. *Eleven-year report of high number of diphtheria cases in children in East Java Province, Indonesia*. *Trop Med Infect Dis*. 2024;9(9):204. doi: 10.3390/tropicalmed9090204.
5. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. *Diphtheria*. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:81-3. doi: 10.1038/s41572-019-0131-y.
6. Krugman S, Katz SL, Gershon AA. *Infectious Diseases of Children*. 11<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby Year Book; 2004. 231-270.
7. World Health Organization. *Operational protocol for clinical management of Diphtheria*. Bangladesh, Cox's Bazar (Version 10<sup>th</sup> Dec 2017).
8. Singh S, Gupta N, Saple P. *Diphtheritic myocarditis: A case series and review of literature*. *J Family Med Prim Care*. 2020;9:5769-71. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1396\_20.
9. Centres for Disease Control and Prevention. *Diphtheria*. Available from: <https://www.cdc.gov/diphtheria/index.html>.
10. Jayashree M, Shruti N, Singhi S. *Predictors of Outcome in Patients with Diphtheria Receiving Intensive Care*. *Indian Pediatr*. 2006;43(2):155-16.
11. Naidoo K, Msimang M, Plessis M, Naidoo DP. *Diphtheritic myocarditis: a case report, with toxin-mediated complications and multi-organ involvement*. *Cardiovasc J Afr*. 2023;34(2):117-20. Available from: [https://hdl.handle.net/10520/ejc-cardio1\\_v34\\_n2\\_a12](https://hdl.handle.net/10520/ejc-cardio1_v34_n2_a12).
12. Chanh HQ, Trieu HT, Vuong HNT, Hung TK, Phan TQ, et al. *Novel Clinical Monitoring Approaches for Reemergence of Diphtheria Myocarditis, Vietnam*. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(2):282-90. doi: 10.3201/eid2802.210555.
13. Kneen R, Nguyen MD, Solomon T, Pham NG, Parry CM, et al. *Clinical features and predictors of diphtheritic cardiomyopathy in Vietnam*.

mese children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004;39:1591-8. doi: 10.1086/425305.

14. Arguni E, Karyanti MR, Satari HI, Hadinegoro SR. Diphtheria outbreak in Jakarta and Tangerang, Indonesia: Epidemiological and clinical predictor factors for death. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246301. doi: 10.1371/journal.pone.0246301.

15. Truelove SA, Keegan L, Moss WJ, et al. *Clinical and Epidemiological Aspect of Diphtheria: A Systemic Review and Pooled Analysis.* *Clin Infect Dis.* 2020;71(1):89-97. doi: 10.1093/cid/ciz808.

16. Husada D, Soegianto SDP, Kurniawati IS, Hendrata AP, Irawan E, et al. First-line antibiotic susceptibility pattern of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in Indonesia. *BMC Infect Dis.* 2019;19:1049. doi: 10.1186/s12879-019-4675-y.

17. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases; Kimberlin DW, et al. *Red book: 2018–2021 report of the Committee on Infectious Diseases.* Available from: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/qut/detail.action?docID=5391883>.

18. Christie AB. Diphtheria. In: *Infectious Diseases: Epidemiology and Clinical Practice.* Vol. 2. New York: Churchill Livingstone; 1987. 1192-205.

19. Ilyas S, Khan I, Yousafzai ZA, Amin QK, Rahman Z, Bilal M. Diphtheria-Associated Myocarditis: Clinical Profiles and Mortality Trends in a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus.* 2024;16(3):e56744. doi: 10.7759/cureus.56744.

20. Hayat FS, Rehmat S, Memon SA, Ikhtiar Z, Badshah I, et al. Diphtheritic Myocarditis: A Case Report on ECG and Cardiac Imaging Findings with the Level of Cardiac Enzymes in a 17-year-old. *Journal of*

*Health and Rehabilitation Research.* 2024;4(2):1484-8. doi: 10.61919/jhrr.v4i2.1162.

21. Dung NM, Kneen R, Kiem N, Bethell DB, Hoan N, et al. Treatment of Severe Diphtheritic Myocarditis by Temporary Insertion of a Cardiac Pacemaker. *Clinical Infectious Disease.* 2002;35:1425-9. doi: 10.1086/344176.

22. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Guidance for Diphtheria.*

23. Rashid U, Nawaz R, Sheikh S, Bajwa FI, Fatima Z. Role of methylprednisolone in early predicted diphtheric cardiomyopathy in children: is this a solution? *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2022;34(3 Suppl 1):632-638. doi: 10.55519/JAMC-03-S1-9613.

24. Maconochie IK, Aickin R, Hazinski MF, Atkins DL, Bingham R, et al. *Pediatric Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations.* *Circulation.* 2020;142(Suppl 1):S140-S184.

25. Becerra AF, Amanamba U, Lopez JE, Blaker NJ, Winchester DE. The current use of vasoactive agents in cardiogenic shock related to myocardial infarction and acute decompensated heart failure. *Am Heart J Plus.* 2025;52:100524. doi: 10.1016/j.ahjo.2025.100524.

26. Vincent JL, Annoni F. Vasopressor therapy. *J Clin Med.* 2024;13(23):7372. doi: 10.3390/jcm13237372.

Received 26.01.2026

Revised 27.02.2026

Accepted 09.03.2026

#### Information about authors

Gabriella Tandipayuk, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: gtandipayuk.gt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0698-9617>

Seruni Estari, MD, Department of Pediatrics, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: seruni.estari-2021@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0009-0004-1974-447X>

Dominicus Husada, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: dominicushusada@aol.com; <https://orcid.org/0000-0001-9191-9546>

Leny Kartina, Department of Pediatrics, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: lenykartina@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-0610-0996>  
Dwiyantri Puspitasari, Department of Pediatrics, Universitas Airlangga, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; e-mail: dwiyanti-p@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0003-1773-4791>

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

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

**Authors' contribution.** G. Tandipayuk, S. Estari — conceptualization, data acquisition, literature review, manuscript drafting; D. Husada, L. Kartina, D. Puspitasari — supervision of manuscript preparation, critical revision of the manuscript, manuscript editing.

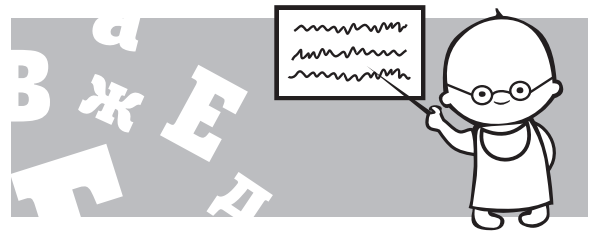
Gabriella Tandipayuk, Seruni Estari, Dominicus Husada, Leny Kartina, Dwiyantri Puspitasari  
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia  
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

### Тяжка дифтерія з міокардитом: клінічний випадок

**Резюме. Актуальність.** Дифтерія — це потенційно смертельне контагіозне захворювання, спричинене токсигенними штамми, що характеризується запаленням слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і може викликати токсичне ураження міокарда та периферичних нервів. Через спорідненість дифтерійного токсину до кардіоміоцитів серцеві ускладнення при дифтерії виникають часто, спричиняючи міокардит, що обумовлює високі захворюваність та смертність. **Клінічний випадок.** Наведено випадок дифтерії, ускладненої міокардитом, у 7-річної дівчинки. У неї спостерігалися «бичача шия» та збільшені мигдалики (ТЗ/ТЗ), покриті сірватобілою псевдомембраною. У посіви мазка з горла виявлено *C. diphtheriae var mitis*. Пацієнтка отримала протидифтерійну сироватку 100 000 МО в перший день госпіталізації та прокаїн пеніцилін 1 200 000 МО протягом 10 днів під моніторингом ЕКГ. На 7-й день перебування в лікарні на ЕКГ виявлено депресію сегмента ST із відхиленням електричної осі вправо, а ехокардіографія показала зниження фракції викиду до 29 %, що відповідало міокардиту. Завдяки ретельному моніторингу

й відповідному лікуванню дівчинка вижила та була виписана на 22-й день. **Обговорення.** Дифтерія зазвичай вражає верхні дихальні шляхи з продукуванням екзотоксину, який спричиняє некроз слизової оболонки й утворення псевдомембран. Серцеві ускладнення є поширеними, оскільки токсин має високу спорідненість до кардіоміоцитів та провідної системи серця. Дифтерійний токсин викликає деградацію актинових філаментів, що обумовлює порушення скоротливої функції. Наявність «бичачої шиї» та поширеність псевдомембрани при госпіталізації, а також неповний статус імунізації є потенційними факторами ризику кардіоміопатії. **Висновки.** Тяжка дифтерія може призвести до системних ускладнень, серед яких кардіоміопатія — одне з найсерйозніших. Раннє розпізнавання, швидке призначення специфічної терапії та інтенсивне підтримуюче лікування є ключовими щодо виживання при дифтерійному міокардиті; імунізація важлива для профілактики.

**Ключові слова:** дифтерія; міокардит; тяжкі ускладнення; діти; імунізація



Samuel Sembor, Diah Ayu Pitaloka  
General Regional Hospital Fak Fak, West Papua, Indonesia

## Breastfeeding-associated congenital syphilis in an infant of a seronegative mother: a case report

**Abstract.** *Syphilis, caused by *Treponema pallidum*, can be transmitted congenitally from mother to child during pregnancy, delivery, or even after birth. This case report presents an unusual manifestation: a 1-month and 25-day-old male infant diagnosed with congenital syphilis despite being born to a mother who tested negative for syphilis. The infant presented to the emergency department with a two-week history of cough, fever, generalized rashes, and peeling skin on the palms and soles. Critically, while his biological mother was seronegative, there was a history of the infant being breastfed by a relative subsequently found to be reactive for syphilis. Physical examination revealed significant findings, including respiratory distress signs with chest retraction and rhonchi, hepatosplenomegaly, abdominal distension, and widespread skin desquamation. Laboratory investigations confirmed the diagnosis with a VDRL titer of 1 : 64 and reactive ТРНА, alongside findings of anemia, leukocytosis, elevated transaminases, and abnormal urinalysis; imaging further demonstrated bilateral pneumonia. The patient received comprehensive treatment including oxygen, intravenous fluids, antibiotics were ceftriaxone, procaine G penicillin, and supportive care, with vitamin K added later for gastrointestinal bleeding. Following ten days of hospitalization, the infant showed marked improvement and was discharged. This case underscores that *Treponema pallidum* transmission causing congenital syphilis may occur postnatally, potentially through breastfeeding from an infected individual, highlighting diagnostic challenges when maternal screening is negative.*

**Keywords:** congenital syphilis; *Treponema pallidum*; hepatosplenomegaly; breastfeeding

### Introduction

Syphilis, caused by *Treponema pallidum*, is primarily transmitted sexually but can also spread via contaminated needles or direct contact [1, 2]. Congenital syphilis occurs through maternal transmission during pregnancy (transplacental), delivery (contact with lesions), or postnatally, possibly via breastfeeding if maternal nipple lesions are present [3]. Syphilis poses a significant morbidity and mortality burden; the World Health Organization estimated 700,000 congenital cases and 390,000 adverse birth outcomes globally in 2022, including fetal/neonatal deaths, preterm birth, and infants diagnosed with congenital syphilis [4, 5].

### Case report

A one-month and twenty-five-day-old male infant presented with shortness of breath, cough, and generalized rashes, following persistent cough unresponsive to primary care treatment. Born preterm at 7 months gestation (birth

weight 1,000 g) via home delivery, the mother received no antenatal care. Critically, the infant was initially breastfed by a relative later found reactive for syphilis, before exclusive breastfeeding from his biological mother. The family context involved low socioeconomic status, poor sanitation, and reliance on grandparents for care. Growth and development were appropriate for age. Immunizations were incomplete. Physical examination showed a weight of 3.6 kg and length of 52 cm (normal nutritional status). Respiratory distress was evident with chest retractions and bilateral rhonchi. Abdominal examination revealed reduced bowel sounds, hepatomegaly (3 cm below costal margin), and splenomegaly (Schuffner II–III). Skin findings included peeling lesions on palms, soles, and perigenital area, alongside a maculopapular rash (Fig. 1).

Laboratory testing confirmed syphilis: ТРНА reactive and VDRL/RPR titer 1 : 64. HIV and HBsAg were non-reactive. Importantly, the biological mother tested negative

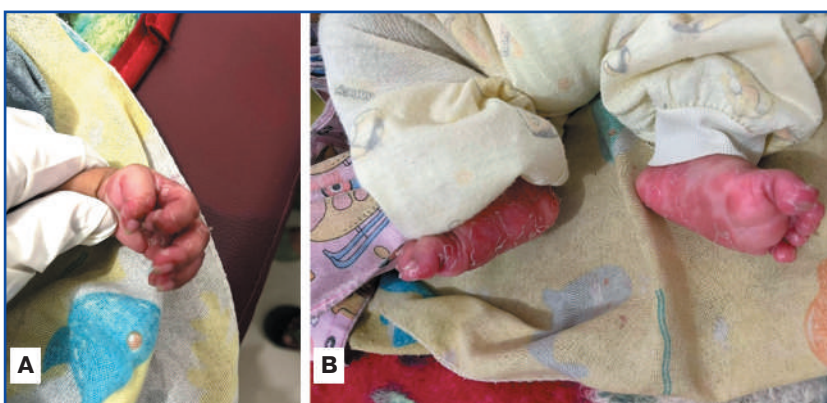
for syphilis (TPHA negative, VDRL/RPR negative). Chest X-ray findings are shown in Fig. 2. Abdominal ultrasound showed normal organs but excessive intraluminal gas. The overall diagnosis included congenital syphilis, pneumonia, hepatosplenomegaly, anemia, and diaper rash.

Initial management included oxygen therapy, orogastric tube placement, intravenous (IV) fluids (D10 then D5 1/4 normal saline), paracetamol, ceftriaxone, and intramuscular procaine G penicillin (180,000 IU daily). On day four, gastrointestinal bleeding occurred, requiring intramuscular vitamin K. The patient improved and was discharged on day 10. Written informed consent was obtained from the patient's legal guardian for publication, and the study was approved by the hospital ethics committee.

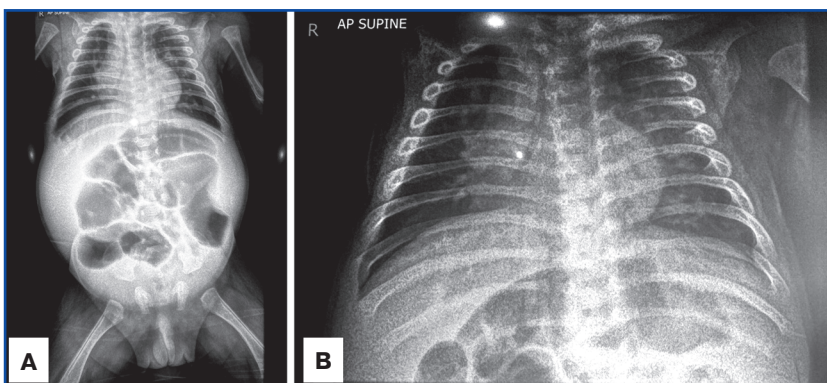
## Discussion

This case highlights congenital syphilis in a one-month-old infant presenting with respiratory distress, persistent cough, fever, and characteristic skin desquamation, born to a seronegative mother following preterm, unattended home delivery. The crucial history element is initial breastfeeding by a syphilis-reactive surrogate. This presentation underscores potential alternative transmission routes, diagnostic difficulties, and screening limitations when maternal serology is negative. Congenital syphilis, caused by *T. pallidum*, typically transmits transplacentally or perinatally [1, 6–8]. It manifests as early-onset (< 2 years) or late-onset (> 2 years) disease [1, 2, 9–11]. Our patient exhibited classic early-onset features: preterm birth, low birth weight, skin rashes, hepatosplenomegaly, anemia, positive VDRL/TPHA, and pneumonia, consistent with literature descriptions. The CDC guidelines emphasize maternal screening for syphilis [2, 11]. Negative results early in pregnancy warrant repeat testing at 28 weeks and delivery for high-risk women (high prevalence areas, behavioral risks) [8, 12, 13]. Transmission risk correlates with the timing of maternal infection (highest in early pregnancy per Kassowitz law) and remains elevated if treatment is initiated late [2, 3, 12]. Diagnosis typically relies on maternal screening (VDRL/RPR, TPHA/TPPA). Placental histology can sometimes reveal spirochetes or characteristic changes. Many infants are asymptomatic at birth, but symptoms like hepatomegaly, jaundice, rhinitis, or rashes may appear within three months, necessitating serological testing [8, 10, 14]. Positive maternal treponemal tests warrant infant evaluation including cerebrospinal fluid (CSF) analysis (for neurosyphilis), long-bone

radiographs, and hematological studies [15]. The CDC and AAP provide risk-stratification guidelines for managing exposed infants (Table 1). Benzathine penicillin G is the definitive treatment during pregnancy [10]. Infants (< 1 month) with reactive serology require full evaluation and a 10-day penicillin course [16]. Those with clinical signs or significantly elevated non-treponemal titers ( $\geq 4$ -fold maternal titer) need CSF analysis, complete blood count (CBC), and long-bone radiographs, followed by 10 days of IV penicillin regardless of results [1]. Our patient received procaine G penicillin (180,000 IU daily for 10 days), leading to clinical improvement. Follow-up serological monitoring was planned per standard recommendations [10]. Non-treponemal tests should become non-reactive by 12 months post-treatment; persistent titers require consideration for retreatment [12].



**Figure 1. Cutaneous manifestations of early congenital syphilis. The images display characteristic skin findings associated with the diagnosis: A) desquamating and peeling lesions observed on the palms of the hands; B) maculopapular rash and extensive peeling (desquamation) of the skin on the soles of the feet. These findings are consistent with the moist and ulcerative lesions often seen in early-onset congenital syphilis**



**Figure 2. Babygram and chest X-ray findings of the patient. The lungs, heart, and other thoracic structures were normal, with air distribution visible up to the distal colon. The stomach appeared mildly dilated without wall thickening, and the nasogastric tube was seen with its tip within the gastric lumen. The intestinal loops were not dilated, and no abnormal mass was observed. The psoas line and other structures were preserved. These findings suggest mild gastric dilatation with otherwise normal findings (A). There was opacity on the middle lobe of the right lung and minimal patchy opacities in the left parahilar and pericardial regions, while the heart and other structures were shown to be normal. These findings suggest bilateral pneumonia with which the right side was more prominent (B)**

**Table 1. Adapted evaluation and management guidelines based on the CDC and AAP risk-stratification algorithms [1]**

Scenario (CDC), risk category (AAP)	Clinical history and examination	Evaluation	Treatment
Scenario 1, category: confirmed proven or highly probable congenital syphilis	Abnormal physical exam or RPR titer $\geq$ 4-fold maternal titer	CSF analysis (cell count, protein, VDRL), CBC, long bone radiographs	IV penicillin G 10 days (regardless of evaluation results)
Scenario 2, category: possible congenital syphilis	Normal physical exam and RPR titer < 4-fold maternal titer and maternal treatment none/unknown/inadequate or initiated < 30 days before delivery	CSF analysis (cell count, protein, VDRL), CBC, long bone radiographs	Penicillin G 10 days (if evaluation is abnormal, uninterpretable, incomplete, or follow-up uncertain) or intramuscular benzathine penicillin $\times$ 1 (if evaluation and follow-up certain)
Scenario 3, category: less likely congenital syphilis	Normal physical exam and RPR titer < 4-fold maternal titer and maternal treatment: adequate and initiated 30 days before delivery and no concern for reinfection	None	Intramuscular benzathine penicillin $\times$ 1 (if follow-up uncertain) or no treatment with follow-up titers (follow-up certain)
Scenario 4, category: unlikely congenital syphilis	Normal physical exam and RPR titer < 4-fold maternal titer and maternal treatment adequate before pregnancy	None	No treatment with follow-up RPR titers (if infant RPR positive) or intramuscular benzathine penicillin $\times$ 1 (if follow-up uncertain)

## Conclusions

Congenital syphilis, caused by *Treponema pallidum*, can be transmitted transplacentally, perinatally, or potentially postnatally via breastfeeding. Diagnosis relies on VDRL and TPHA testing. Routine maternal screening is crucial for prevention. A 10-day course of procaine G penicillin remains the standard, effective therapy. This case emphasizes considering alternative transmission routes when maternal serology is negative but infant presentation is highly suggestive.

## References

- Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital Syphilis — An Illustrative Review. *Children*. 2023;10(8). doi: 10.3390/children10081310.
- Maqwar ZB, Alalawi AS. Congenital Syphilis: A case report presenting a rare clinical manifestation in two-month-old newborn in Bahrain. *Cureus*. 2024. doi: 10.7759/cureus.56005.
- Salomè S, Cambriglia MD, Montesano G, Capasso L, Raimondi F. Congenital Syphilis: A re-emerging but preventable infection. *Pathogens*. 2024;13(6). doi: 10.3390/pathogens13060481.
- Bunga M, Hati P, Nasir M, Sabir M, Towidjojo VD. Congenital syphilis: case report. 2024;6.
- Vega MD, Alissa R, Rathore M. A case of congenital syphilis diagnosed in an infant past the newborn period. *Cureus*. 2023. doi: 10.7759/cureus.44102.
- Ferreira ST, Correia C, Marca M, Tuna ML. Skin rash: A manifestation of early congenital syphilis. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:1-2. doi: 10.1136/bcr-2016-216148.
- Mohora R, Diaconu A, Stoicescu SM, Cristea O. A comprehensive congenital syphilis case report with evidence-based insights into current practices. *J Med Life*. 2025;18(4):324-331. doi: 10.25122/jml-2024-0363.
- Serra G, Carta M, Di Pace MR, et al. Congenital syphilis in a preterm newborn with gastrointestinal disorders and postnatal growth restriction. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1). doi: 10.1186/s13052-022-01404-5.
- Trovato E, Tognetti L, Campoli M, Cinotti E, Rubegni P. Syphilis diagnosis and treatment: state of the art. *European Medical Journal*. 2021. doi: 10.33590/emj/20-00221.
- Yanuar F, Diana EDN, Nugraha W, Murastami A, Ellistaseri EY. Late latent syphilis with early syphilis titer in pregnancy: A case report. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. 2022. doi: 10.20885/jkki.vol13.iss1.art14.
- Hegde A, Srinivasan R, Dinakar C. Congenital syphilis: A rare presentation of a forgotten infection. *J Infect Dev Ctries*. 2023;17(1):135-138. doi: 10.3855/jidc.15498.
- Bowen VB, McDonald R, Grey JA, Kimball A, Torrone EA. High congenital syphilis case counts among U.S. infants born in 2020. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1144-1145. doi: 10.1056/nejmc2111103.
- Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The laboratory diagnosis of syphilis. 2021. doi: 10.1128/JCM.00100.
- Andrade ALMB, Magalhães PVVS, Moraes MM, Tresoldi AT, Pereira RM. Late diagnosis of congenital syphilis: a recurring reality in women and children health care in Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):376-381. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00011 (in Portuguese).
- Kimball A, Bowen VB, Miele K, et al. Congenital syphilis diagnosed beyond the neonatal period in the United States: 2014–2018. *Pediatrics*. 2021;148(3). doi: 10.1542/peds.2020-049080.
- Data on syphilis. WHO. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/data-on-syphilis>.

Received 16.12.2025

Revised 02.02.2026

Accepted 27.02.2026

**Information about authors**

Samuel Sembor, MD, General Practitioner, Department of Pediatrics, General Regional Hospital Fak Fak, West Papua, Indonesia; e-mail: semborsamuel@gmail.com  
Diah Ayu Pitaloka, General Regional Hospital Fak Fak, West Papua, Indonesia

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

---

Samuel Sembor, Diah Ayu Pitaloka  
General Regional Hospital Fak Fak, West Papua, Indonesia

**Вроджений сифіліс, пов'язаний із грудним вигодовуванням,  
у немовляти від серонегативної матері:  
клінічний випадок**

**Резюме.** Сифіліс, спричинений *Treponema pallidum*, може передаватися вроджено від матері до дитини під час вагітності, пологів або навіть після народження. У цьому клінічному випадку описано незвичайний прояв: у хлопчика віком 1 місяць і 25 днів діагностували вроджений сифіліс, незважаючи на те, що він народився від матері з негативним результатом тестування на сифіліс. Немовля доставили до відділення невідкладної допомоги з двотижневою історією кашлю, лихоманки, генералізованих висипань і лущення шкіри на долонях і стопах. Важливо, що, хоча біологічна мати була серонегативною, в анамнезі зафіксовано грудне вигодовування родичкою, у якої згодом виявлено позитивну реакцію на сифіліс. Під час фізикального огляду відзначено суттєві зміни, включно із симптомами респіраторного дистресу з втягуванням грудної клітки й хрипами, гепатоспленомегалією, здуттям живота та поширеним злущуванням шкіри. Лабораторні дослідження підтвердили діагноз: титр

VDRL 1 : 64 і реактивність щодо ТРНА, також виявлено анемію, лейкоцитоз, підвищення рівня трансаміназ і патологічні показники аналізу сечі, а при використанні візуалізаційних методів — двобічну пневмонію. Пацієнт отримав комплексне лікування, включно з оксигенотерапією, внутрішньовенним введенням рідини, антибіотиків (цефтріаксон, пеніцилін G прокаїн) та підтримуючою терапією, а пізніше у зв'язку зі шлунково-кишковою кровотечею було додано вітамін К. Після десяти днів госпіталізації стан немовляти значно поліпшився, і його виписали. Цей випадок підкреслює, що передача *Treponema pallidum*, яка спричиняє вроджений сифіліс, може відбуватися постнатально, потенційно через грудне вигодовування інфікованою особою, що створює діагностичні труднощі, коли скринінг матері негативний.

**Ключові слова:** вроджений сифіліс; *Treponema pallidum*; гепатоспленомегалія; грудне вигодовування



## ANCA-асоційовані нефрити у дітей: сучасні погляди на діагностику та лікувальну тактику (огляд літератури)

**Резюме.** *Актуальність.* ANCA-асоційовані васкуліти (AAV) у дітей належать до орфанних захворювань, проте ураження нирок за типом швидкопрогресуючого гломерулонефриту визначає прогноз виживаності пацієнта та ризик термінальної ниркової недостатності. **Мета роботи:** здійснити огляд наукових досліджень, оновлених міжнародних протоколів щодо генетичної детермінованості, механізмів павциїмунного ураження, діагностики та лікування ANCA-нефритів у дітей. **Матеріали та методи.** Огляд літературних джерел базувався на аналізі результатів наукових досліджень, що опубліковані у відкритому доступі, з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar і ResearchGate. Розглянуто 60 наукових робіт, переважно за останні 5 років, відповідно до обраної теми й мети дослідження. **Результати.** В огляді деталізовано номенклатуру Chapel Hill (CHCC 2012) і генетичну схильність до AAV (роль локусів HLA-DP та HLA-DQ). Обґрунтовано першочергове діагностичне значення визначення антитіл до протеїнази-3 (PR3-ANCA) і мієлопероксидази (MPO-ANCA) методом імуноферментного аналізу (ІФА), що має високу специфічність для верифікації гломерулярного поліангіїту (ГПА) та мікроскопічного поліангіїту (МПА) відповідно. Описано специфіку «ніркових масок» та позаниркових проявів (ЛОР-патологія, альвеолярні кровотечі). Наведено диференціальну діагностику з хворобою антитіл до базальної мембрани клубочків (анти-БМК) та імунокомплексними нефритами. Висвітлено зміну парадигми лікування на основі доказової бази дослідження PEXIVAS та нових рекомендацій KDIGO 2024: обґрунтовано стратегію швидкої мінімізації глюкокортикоїдного навантаження (до 5 мг/добу до 12-го тижня) для збереження ростового потенціалу дитини. Акцентовано увагу на пріоритетності ритуксимабу як стероїд-зберігаючого агента та ролі гістологічної класифікації Berden у прогнозуванні ниркової виживаності. Обґрунтовано алгоритм дії педіатра при підозрі на швидкопрогресуючий гломерулонефрит. **Висновки.** Рання верифікація діагнозу за допомогою ІФА-тестування на антитіла до PR3/MPO та біопсії нирки згідно з критеріями KDIGO 2024 є вирішальною. Впровадження цільової біологічної терапії та режимів низьких доз стероїдів дозволяє поліпшити якість життя пацієнтів і знизити частоту інвалідизації.

**Ключові слова:** ANCA-асоційований нефрит; діти; павциїмунний гломерулонефрит; ритуксимаб; PR3-ANCA; MPO-ANCA; ІФА; KDIGO 2024; PEXIVAS; класифікація Berden; огляд

### Вступ

ANCA-асоційовані васкуліти (AAV) — це група системних некротизуючих васкулітів, що уражають судини малого й середнього калібру та патогенетично пов'язані з наявністю аутоантитіл до цитоплазми нейтрофілів (ANCA). У педіатричній популяції AAV

належать до рідкісних (орфанних) захворювань, проте за тяжкістю перебігу та ризиком летальності вони посідають одне з провідних місць у структурі системних хвороб сполучної тканини у дітей [1].

Найбільш критичним проявом AAV, що визначає довгостроковий прогноз і якість життя дитини, є

ураження нирок — ANCA-асоційований нефрит. Клінічно він маніфестує як швидкопрогресуючий гломерулонефрит (ШПГН) із павцимунним характером запалення (з відсутністю масивних імунних депозитів у судинних петлях клубочків), що за відсутності вчасної діагностики призводить до необоротного склерозу ниркової паренхіми та термінальної ниркової недостатності протягом лічених тижнів [2].

ANCA-асоційовані нефрити у дітей в Україні характеризуються пізньою діагностикою та відповідними ризиками для життя пацієнта. Незважаючи на лікування відповідно до міжнародних рекомендацій, ризики інвалідності та смертності залишаються високими, що підкреслює необхідність ранньої діагностики й багато-профільного підходу до ведення пацієнтів [3].

Складність ранньої верифікації ANCA-нефриту у дітей зумовлена різноманіттям «клінічних масок» (тривалі ЛОР-захворювання, легеневі інфільтрати), які часто передують нирковій маніфестації. Крім того, диференціальна діагностика з хворобою антитіл до базальної мембрани клубочків (анти-БМК) й імунно-комплексними нефритами вимагає від фахівців високої настороженості та швидкого застосування сучасних методів: імуноферментного аналізу (ІФА) на специфічні антитіла (PR3 та MPO) і пункційної біопсії нирки.

Останніми роками відбувся перегляд стратегій терапії AAV. KDIGO 2024 і результати масштабного дослідження PEXIVAS змістили акцент з агресивної цитостатичної терапії та тривалих курсів високих доз глюкокортикоїдів у бік біологічної терапії (ритуксимаб) і режимів швидкої мінімізації стероїдного навантаження [4]. Для педіатричної практики це має вирішальне значення, оскільки дозволяє зберегти ростовий та репродуктивний потенціал дитини, знизивши при цьому ризик фатальних інфекційних ускладнень.

**Метою** цього огляду є систематизація сучасних уявлень про патогенез, діагностичні критерії й оновлені алгоритми лікування ANCA-нефриту у дітей, що допоможе практикуючим лікарям вчасно розпізнати патологію та забезпечити пацієнтам сучасний рівень медичної допомоги згідно з міжнародними стандартами.

## Матеріали та методи

Огляд літературних джерел базувався на аналізі результатів наукових досліджень, що опубліковані у відкритому доступі, з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar і ResearchGate. Ми розглядали наукові роботи, опубліковані за останні 5 років. Для цієї статті було відібрано 60 сучасних наукових публікацій відповідно до зазначеної теми й мети дослідження.

## Результати

### **Епідеміологічні та клінічні особливості ANCA-асоційованих нефритів у дітей**

Аналіз даних міжнародних реєстрів (ARChIVE/PedVas для дітей і RaDaR для дорослих) дозволяє виявити суттєві відмінності у маніфестації та прогнозі ANCA-асоційованого гломерулонефриту (AAGN). Хоча AAV частіше спостерігається у дорослого населення, дослі-

дження повідомляють про зростання захворюваності й серед дітей, зі збільшенням з 0,1 до 0,4 випадку на мільйон, тоді як інші звіти оцінюють щорічну захворюваність від 0,5 до 1,1 випадку на мільйон [5]. AAGN у дітей також зустрічаються значно рідше, ніж у дорослих (приблизно 1 : 1 000 000 на рік), проте залучення нирок у дітей з ГПА спостерігається частіше (до 80–90 % випадків), тоді як порівняння частота повідомляється при МПА. Найбільші когортні дослідження, проведені у Північній Америці (40 центрів), Європі (3 центри) та Азії (2 центри), показали, що ГПА зустрічається майже в чотири рази частіше, ніж МПА [6].

Сучасні уявлення про перебіг ANCA-нефритів у дітей значною мірою базуються на даних міжнародного реєстру ARChIVE/PedVas, який узагальнив досвід спостереження за 406 пацієнтами протягом понад 15 років. Більшість пацієнтів (68 %) становили дівчата, що підкреслює жіночу перевагу в структурі дитячих AAV. Медіанний вік маніфестації у дітей становить 14 років, тоді як у дорослих — понад 60 років. Аналіз цієї когорти виявив чітку кореляцію між серотипом ANCA і тяжкістю ураження нирок [7].

Ураження нирок було зафіксовано у 76,4 % ( $n = 310$ ) дітей. Найвищий показник залучення нирок спостерігався у групі MPO-ANCA+ (88,1 %), тоді як при PR3-ANCA+ цей показник становив 77,2 %, а в ANCA-негативних пацієнтів — лише 50,0 %. Пацієнти з MPO-серотипом демонстрували значно тяжче початкове ураження. Тяжке порушення функції нирок ( $\text{pШКФ} < 15 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ) зустрічалося у MPO-позитивних дітей майже втричі частіше, ніж у PR3-позитивних (15,9 проти 6,0 %). Аналогічна тенденція спостерігалася і для помірних порушень ( $\text{pШКФ} 15\text{--}49 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ) — 19,8 проти 8,2 % відповідно [8]. Було вказано, що діти демонструють ліпшу збереженість ниркової функції під час маніфестації. У когорті ARChIVE частка пацієнтів із  $\text{pШКФ} < 50 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$  становила 35,7 % для MPO-серотипу та лише 14,2 % для PR3-серотипу. Натомість у дорослій популяції (реєстр RaDaR, середня  $\text{pШКФ} = 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ) ураження нирок на момент першого звернення було значно вираженим [9].

Хоча 10-річна виживаність нирок у дорослих пацієнтів є відносно високою (близько 80 %), для дитини, яка захворіла у підлітковому віці, попереду десятиліття життя з ризиком прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). Оскільки діти мають вищий стартовий нирковий резерв і довший очікуваний період життя, збереження кожного нефрона стає першочерговим завданням [10]. Навіть при ліпших початкових показниках  $\text{pШКФ}$  діти з ANCA-GN мають високу ймовірність прогресування через усі стадії ХХН протягом життя, що вимагає максимально агресивної терапії для досягнення повної ремісії та мінімізації ятрогенного пошкодження нирок.

### **Етіопатогенез та сучасна номенклатура**

Класифікація ANCA-асоційованих васкулітів за калібром уражених судин була прийнята на консенсусній конференції у Чапел-Гілл (Chapel Hill Consensus

Conference — СНСС, 1994 р.) [11] і є міжнародним стандартом для визначення номенклатури системних васкулітів. Остання редакція була прийнята у 2012 році (СНСС 2012, табл. 1).

Згідно з цією класифікацією, AAV належать до васкулітів судин малого калібру. Це артеріоли, капіляри, венули, а також іноді артерії невеликого калібру.

У групу AAV входять три основні нозології:

— гранулематоз із поліангіїтом (ГПА) — стара назва: Вегенера. Характеризується гранулематозним запаленням дихальних шляхів і некротизуючим васкулітом;

— мікроскопічний поліангіїт (МПА) — некротизуючий васкуліт без гранулематозного запалення. Найчастіше проявляється саме як некротизуючий гломерулонефрит;

— еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (ЕГПА) — стара назва: синдром Чарга — Стросс. Поєднується з еозинофілією, астмою та гранулематозом.

Згідно з рішенням конференції СНСС 2012 відбувся перехід від використання прізвищ авторів до назв, що відбивають патоморфологічну суть захворювання. Це дозволило чітко розмежувати ANCA-асоційовані васкуліти (ГПА, МПА, ЕГПА) як групу захворювань з неімунокомплексним характером ураження від імунокомплексних васкулітів (IgA-васкуліт тощо). Еволюцію номенклатури AAV демонструє табл. 2.

Отже, Консенсус рекомендує замість назви «гранулематоз Вегенера» використовувати «гранулема-

тоз із поліангіїтом (ГПА)», замість «синдром Чарга — Стросс» — «еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (ЕГПА)» [12].

Мікроскопічний поліангіїт (МПА) визначається як некротизуючий васкуліт із відсутністю або мінімальною кількістю імунних депозитів, що вражає переважно малі судини. На відміну від ГПА при МПА відсутнє гранулематозне запалення [13].

Ключові визначення СНСС 2012 були прийняті й відносно нефритів. Класифікація ввела критично важливе поняття для нефрології — павциїмунний (pauci-immune) характер ураження. Це означає, що при біопсії нирки виявляється некротизуючий гломерулонефрит (часто з «півмісяцями» — crescents), але при імунофлуоресценції відсутні або мінімальні відкладення імуноглобулінів і комплементу [14].

Класифікація допомагає швидко диференціювати ANCA-нефрит від найпоширенішого дитячого васкуліту — IgA-васкуліту, який, за СНСС 2012, належить до імунокомплексних васкулітів малого калібру.

Для об'єктивної оцінки ступеня пошкодження ниркової паренхіми та визначення тактики лікування використовується поділ ANCA-асоційованих нефритів на чотири патоморфологічні класи, заснований на переважаючому типі ураження клубочків при світловій мікроскопії [15]. Гістологічна класифікація (за Verden et al., 2010) наведена у табл. 3.

**Таблиця 1. Класифікація васкулітів за калібром уражених судин (згідно з СНСС 2012)**

Калібр судин	Тип васкуліту	Основні нозології	Особливості ураження нирок
Великі судини	Аорта та її головні гілки	Гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу	Рідко (можлива реноваскулярна гіпертензія)
Середні судини	Вісцеральні артерії та їх гілки	Вузликочий поліартеріїт (PAN), хвороба Кавасакі	Ішемія нирок, мікроаневризми (без гломерулонефриту)
Малі судини	Артеріоли, капіляри, венули	ANCA-асоційовані васкуліти (AAV)	Некротизуючий гломерулонефрит (павциїмунний)
Малі судини	Імунокомплексні васкуліти	IgA-васкуліт (Шенлейна — Геноха), криоглобулінемічний васкуліт	Гломерулонефрит із масивними імунними депозитами

**Таблиця 2. Номенклатури системних васкулітів за версіями СНСС 1994 і СНСС 2012**

Нозологія (СНСС 1994)	Сучасна назва (СНСС 2012)	Ключові зміни й уточнення
Гранулематоз Вегенера	Гранулематоз із поліангіїтом (ГПА)	Відмова від епоніма. Підкреслено наявність некротизуючого гранулематозного запалення
Синдром Чарга — Стросс	Еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (ЕГПА)	Відмова від епоніма. Акцент на еозинофільному запаленні та зв'язку з астмою
Мікроскопічний поліангіїт	Мікроскопічний поліангіїт (МПА)	Назва збережена, але уточнено відсутність гранулематозного запалення (на відміну від ГПА)
Пурпура Шенлейна — Геноха	IgA-васкуліт	Відмова від епоніма. Вказано на основний патогенетичний маркер — імунні депозити IgA1
Есенціальний криоглобулінемічний васкуліт	Криоглобулінемічний васкуліт	Спрощення назви; акцент на імунокомплексному механізмі ураження малих судин

Отже, гістологічна класифікація Berden et al. (2010) є ключовим доповненням до номенклатури Chapel Hill, оскільки вона дозволяє клініцисту не просто констатувати діагноз, а спрогнозувати відновлення функції нирок у дитини. Класифікація Berden підкреслює, що час до біопсії є критичним фактором [16]. Якщо дитина потрапляє до стаціонару на стадії склеротичного класу, агресивна імуносупресія може надати більше шкоди (інфекційні ускладнення), ніж користі; виявлення фокального або кресцентного класів у дитини є абсолютним показанням для інтенсифікації лікування, оскільки нирковий резерв ще можна зберегти.

Варто також зазначити, що хоча СНСС 2012 є номенклатурною для встановлення діагнозу, у дітей додатково використовують критерії EULAR/PReS/PRINTO (2010), які зважають саме на педіатричну специфіку (наприклад, залучення ЛОР-органів, особливості сечового осаду тощо) [17].

### Патофізіологія ANCA-асоційованих нефритів і генетична схильність

Хоча основна патофізіологія досі не повністю зрозуміла, центральна роль відводиться автоантитілам проти двох основних нейтрофільних білків: або протеїнази 3 (PR3-ANCA) при ГПА, або мієлопероксидази (MPO-ANCA) при МПА [18]. Ці автоантитіла здатні праймувати й активувати нейтрофіли, які разом з іншими запальними клітинами, як-от макрофаги, моноцити та система комплементу, призводять до ендотеліального пошкодження. Обидва захворювання, ГПА та МПА, мають схильність до ураження легень і нирок, причому у 58,6 % дітей та 82,2 % дорослих з AAV виявляють павцимунний AAGH [19].

Термін «павцимунний» (pauci-immune) походить від латинського *pauci* (мало), що вказує на головну імунологічну особливість ANCA-нефриту: при біопсії нирки імуофлуоресцентне забарвлення виявляє відсутність або мінімальну кількість депозитів імуноглобулінів (Ig) та комплементу (C3) [20].

Павцимунний характер ураження при ANCA-нефритах відображає унікальний цитотоксичний механізм, де ключову роль відіграє пряма активація нейтрофілів автоантитілами. На відміну від імунокомплексних гломерулонефритів, за яких пошкодження нирки викликане осіданням готових імунних комплексів із крові, при ANCA-нефриті нейтрофіли самі стають інструментом руйнування [21]. Деструкція ниркової паренхіми відбувається внаслідок дегрануляції ефекторних клітин та формування нейтрофільних позаклітинних пасток (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), що клінічно маніфестує як некротизуючий гломерулонефрит з формуванням «півмісяців» за відсутності значних імунних депозитів [22]. Головну роль в ушкодженні відіграє альтернативний шлях активації комплементу через потужний хемоатрактант C5a. Саме на блокування цього механізму спрямована дія авакопану (інгібітора рецепторів C5a), який за попередніми результатами відкриває шлях до безстероїдних протоколів лікування [23].

Генетична складова ANCA-асоційованих васкулітів — це одна з найбільш динамічних сфер дослідження останніх років. Сучасні повногеномні асоціативні дослідження (GWAS) довели, що генетичний фон пацієнта корелює не стільки з клінічним діагнозом (ГПА чи МПА), скільки з типом виявлених антитіл (PR3-ANCA чи MPO-ANCA) [24].

Це ключове відкриття останнього десятиліття: PR3-ANCA- і MPO-ANCA-васкуліти є генетично різними станами. PR3-ANCA-позитивність характерна частіше для ГПА. При чому найсильніший зв'язок виявлено з локусом HLA-DPB1\*04. Наявність цього алеля підвищує ризик розвитку PR3-васкуліту в кілька разів. Також асоціюється з геном SERPINA1, який кодує анти-трипсин (природний інгібітор протеїнази-3). Дефіцит або поліморфізм цього гена призводить до надмірної активності PR3 та посилення запалення. Також відзначено асоціацію з геном PRTN3, що безпосередньо кодує мішень антитіл — протеїназу-3 [25].

MPO-ANCA-позитивність частіше корелює з МПА. Тут домінує зв'язок з локусом HLA-DQB1\*06. Цікаво,

**Таблиця 3. Гістологічна класифікація ANCA-асоційованого гломерулонефриту та прогноз (за Berden et al., 2010)**

Гістологічний клас	Морфологічні критерії (світлова мікроскопія)	Прогноз щодо відновлення функції нирок	Ризик розвитку ТНН протягом 5 років
Фокальний (Focal)	≥ 50 % нормальних (інтактних) клубочків без ознак некрозу чи склерозу	<i>Найкращий.</i> Висока ймовірність повної ремісії та збереження функції нирок	<i>Низький</i> (~5–10 %)
Кресцентний (Crescentic)	≥ 50 % клубочків із клітинними «півмісяцями» (ознака активного екстракапілярного ГН)	<i>Сприятливий при вчасній терапії.</i> Потребує негайної агресивної індукції (RTX, пульс-терапія ГК)	<i>Помірний</i> (~20–25 %)
Змішаний (Mixed)	< 50 % нормальних, < 50 % «півмісяців», < 50 % склерозованих клубочків	<i>Проміжний.</i> Результат залежить від швидкості відповіді на імуносупресивну терапію	<i>Середній</i> (~30–35 %)
Склеротичний (Sclerotic)	≥ 50 % глобально склерозованих клубочків (ознака хронізації процесу)	<i>Найгірший.</i> Низький потенціал відновлення; високий ризик інвалідизації	<i>Високий</i> (> 50–60 %)

**Примітка:** ТНН — термінальна ниркова недостатність.

що генетичний профіль МРО-позитивних пацієнтів ближчий до інших аутоімунних захворювань нирок, ніж до PR3-позитивного васкуліту [26].

Чому локуси HLA такі важливі? Гени системи HLA (Human Leukocyte Antigen) класу II відповідають за представлення антигенів (наприклад, частинок нейтрофілів) Т-лімфоцитам. Конкретні варіанти HLA-DP і HLA-DQ мають таку структуру «кишені» для антигена, яка ідеально підходить для представлення фрагментів PR3 або МРО. Це запускає патологічну імунну відповідь: Т-клітини активують В-клітини, які починають виробляти ANCA [27].

### Епігенетика та зовнішні тригери

У дітей генетична схильність часто вмикається під дією зовнішніх факторів (епігенетична модифікація). Гіпометилування ДНК у промоторах генів PRTN3 та МРО у дітей з активною хворобою призводить до надмірної експресії цих антигенів на поверхні нейтрофілів [28]. Це пояснює, чому дитина з генетичною схильністю може бути здоровою, поки вірусна інфекція або фактор довкілля не запустить каскад аутоімунітету.

Отже, генетичні аспекти AAV продемонстрували чітку асоціацію між типом ANCA та специфічними локусами HLA, що свідчить про різні патогенетичні шляхи розвитку захворювань (PR3-ANCA, МРО-ANCA) і може стати основою для персоналізованого підбору біологічної терапії. Генетичні маркери у майбутньому дозволять також прогнозувати ризик раннього рецидиву, який у дітей із PR3-позитивністю є значно вищим.

### Клінічні особливості AAV і AAGN у дітей

У дітей захворювання часто починається неспецифічно (втома, субфебрилітет, болі у животі), що в Україні призводить до затримки діагностики та тяжкого ураження нирок на момент госпіталізації. Діагностична складність ANCA-нефриту у дітей полягає у тривалому періоді неспецифічних «масок» [29]. Поєднання зтяжнього ЛОР-захворювання, рефрактерного до лікування, з появою «активного» сечового осадку (гематурія, циліндрурія) та підвищенням креатиніну є патогномонічним симптомомкомплексом, що потребує негайної діагностики AAV і AAGN.

Специфіка екстрауренальних проявів у дітей: часте ураження ЛОР-органів (до 75–90 % випадків ГПА) [30]. Червоні прапорці — хронічний риніт, синусит або середній отит, що не піддаються стандартній антибіотикотерапії; гнійно-кров'янисті виділення з носа, формування кірок, носові кровотечі. Можуть формуватися ускладнення у вигляді руйнування носової перетинки (сідлоподібна деформація носа) та підв'язковий стеноз гортані (може спричинити стридор і потребувати трахеостомії) [31].

Ураження легень клінічно маніфестує кашлем, болем у грудях та задишкою. Найбільш грізне ускладнення, альвеолярна кровотеча, може бути «німою» (без кровохаркання), проявляючись лише стрімким падінням рівня гемоглобіну та появою нових інфільтратів на рентгенограмі/КТ. Типова КТ-картина: вузли (гранульоми), часто з розпадом (кавітацією), або симптом

«матового скла» при крововиливах [32]. Деякі автори зазначають, що у дітей час від появи перших ЛОР-симптомів до встановлення діагнозу ANCA-нефриту може становити від 3 до 6 місяців, що критично впливає на розвиток нефросклерозу [33].

ANCA-асоційований нефрит у дітей найчастіше перебігає як швидкопрогресуючий гломерулонефрит. Гематурія — практично постійна ознака. Характерна наявність дисморфних еритроцитів і еритроцитарних циліндрів у сечовому осаді, що підтверджує гломерулярне походження кровотечі. Протеїнурія зазвичай не досягає нефротичного рівня (до 1–2 г/добу), але її швидке зростання свідчить про активну деструкцію капілярів. Характерне стрімке зростання рівнів креатиніну та сечовини. У дітей з низькою м'язовою масою навіть незначне (на 20–30 мкмоль/л) підвищення креатиніну може приховувати значне падіння ШКФ. Артеріальна гіпертензія зустрічається рідше, ніж при інших нефритах, але її поява на фоні гематурії є прогностично несприятливою ознакою [34].

Аналіз міжнародних когорт (Канада, Італія) і даних реєстру Verden et al. демонструє принципові відмінності у морфологічному профілі та функціональному відновленні нирок у педіатричній популяції. У дітей найпоширенішим є серпоподібний (півмісяцевий) клас (50,6 %), тоді як у дорослих домінує вогнищевий (фокальний) клас (35,9 %) [35]. Це свідчить про більш гострий і агресивний початок захворювання у дитячому віці. Показники рШКФ при маніфестації чітко корелюють із гістологічним класом в обох вікових групах (найнижчі значення при серпоподібному та склеротичному класі — ~20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Проте діти з вогнищевим класом мають значно вищий стартовий резерв (рШКФ 80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) порівняно з дорослими (рШКФ 50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) [36].

Діти мають феноменальний регенераторний потенціал функції нирок. Протягом періоду спостереження у дітей, що не потребували діалізу, приріст рШКФ був такий: півмісяцевий клас: + 49 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (проти + 19 у дорослих); змішаний клас: + 39 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (проти + 10 у дорослих); вогнищевий клас: + 23 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (проти + 8 у дорослих). Єдиним класом, де спостерігається прогресуюче зниження функції нирок (– 10 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), є склеротичний. Це підкреслює критичну важливість ранньої діагностики до моменту формування глобального склерозу. Пацієнти з МРО-ANCA+ серотипом демонструють вражаючу динаміку відновлення рШКФ через 12 місяців (+ 31,6 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) порівняно з PR3-ANCA+ групою (+ 8,7 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), незважаючи на однаково тяжкий старт [37].

Тобто потужний регенераторний потенціал нирок у дітей надає унікальне вікно можливостей. Навіть при критично низькій рШКФ імуносупресія дозволяє досягти значного приросту функції нирок, що неможливо у дорослій популяції.

### Діагностичний алгоритм ANCA-нефриту у дітей

Сучасний підхід базується на принципі комбінованої верифікації: серологічний скринінг дає швидку від-

повідь, а морфологія нирки — прогноз (згідно з міжнародними рекомендаціями EULAR/PReS) [38].

Етап 1. Серологічна панель (ІФА на PR3/МРО, НІФ). Згідно з міжнародним Консенсусом (Revised 2017 International Consensus), золотим стандартом первинної діагностики ANCA-васкулітів, витісняючи традиційну непряму імунофлуоресценцію (НІФ), є імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA). ІФА дозволяє кількісно визначити конкретні антитіла до PR3 та МРО. Це дає лікарю чітке розуміння серотипу (PR3-ANCA+ або МРО-ANCA+), що критично для прогнозу (як ми бачили на прикладі реєстрів PedVas/ARChIVE). НІФ показує лише тип світіння (с-ANCA або р-ANCA). Наприклад, р-ANCA-світіння може бути хибнопозитивним при наявності антинуклеарних антитіл (ANA) або антитіл до еластази, що дезорієнтує клініциста. Сучасні ІФА-тести третього покоління (anchor-ELISA) мають вищу чутливість і специфічність порівняно з НІФ. Консенсус 2017 року стверджує, що виконання ІФА на PR3 і МРО є достатнім для верифікації ANCA-васкуліту без підтвердження методом НІФ.

Етап 2. Біопсія нирки (золотий стандарт). Це обов'язковий етап для верифікації павцимунного характеру ураження. Світлова мікроскопія виявляє сегментарний некроз капілярів клубочка та формування епітеліальних «півмісяців», що заповнюють простір капсули Боумена. Імунофлуоресценція демонструє головну ознаку — відсутність (або мінімум) депозитів IgG, IgA та C3-фракції комплекменту. Це підтверджує павцимунний механізм (на відміну від вовчакового нефриту чи IgA-нефропатії). Електронна мікроскопія дозволяє виключити супутню патологію базальних мембран.

Етап 3. Гістологічна класифікація (Verden et al.) Після отримання біоптату лікар має визначити клас (фокальний, кресцентний, змішаний або склеротичний), що дозволяє прогнозувати виживаність нирки: фокальний клас — 93 % виживаності нирок протягом 5 років; склеротичний клас — лише 50 %.

Останні дослідження також вивчають сечові біомаркери (наприклад, розчинний CD163) як індикатори активності запалення у нирках [39]. Якщо немає можливості швидко зробити ІФА, але дитина має гематурію та високий креатинін — біопсія має пріоритет, оскільки морфологічна картина «півмісяців» за відсутності депозитів є достатньою для встановлення діагнозу навіть при негативних ANCA.

Протипоказання до біопсії нирки у дітей поділяють на абсолютні та відносні. Абсолютні: порушення згортання крові (некоригована коагулопатія, тяжка тромбоцитопенія < 50–100 тис/мкл); наявність лише однієї функціонуючої нирки (відносно, але частіше уникають через ризик втрати єдиного органа); неконтрольована тяжка артеріальна гіпертензія (ризик масивної кровотечі) [40].

Відносні: активний інфекційний процес у нирках (пієлонефрит); гідронефроз, полікістоз або пухлини нирок; анатомічні аномалії судин нирок; тяжкий стан дитини, що не дозволяє безпечно провести седацію/наркоз.

При неможливості виконання біопсії нирки (яка є золотим стандартом) діагноз ANCA-нефриту встановлюється на основі сукупності серологічних маркерів та клінічної картини. Серологічне підтвердження при цьому дуже важливе: позитивний титр ANCA (ІФА) — виявлення антитіл до PR3 або МРО у високих титрах на фоні клініки нефриту вважається достатнім для початку індукційної терапії.

У критичних ситуаціях (наприклад, при альвеолярній кровотечі або анурії), коли біопсію виконати неможливо через тяжкість стану, починають емпіричну індукційну терапію (пульс-терапія ГК). Швидка позитивна відповідь (зниження креатиніну, припинення кровотечі) побічно підтверджує діагноз васкуліту.

### Диференційна діагностика

Ключові аспекти порівняння ANCA-нефриту з основними «масками» наведено у табл. 4.

Ключовими диференціальними критеріями на користь анти-БМК (синдром Гудпасчера) є відмінність при біопсії нирки — лінійне відкладення IgG вздовж капілярів (при ANCA-нефриті депозитів немає) та більш блискавичний перебіг. Критеріями на користь IgA-васкуліту (пурпура Шенлейна — Геноха) — наявність характерної екзантеми (пальпується пурпура) на ніжках, абдомінальний синдром, при біопсії — масивні депозити IgA в мезангії. На користь системного червоного вовчака (СЧВ) — наявність специфічних маркерів (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm) та гіпокомплементемія (низький C3, C4). При ANCA-нефриті рівні комплекменту зазвичай у нормі [41].

Диференційне значення має також стан системи комплекменту (C3, C4). Для диференціальної діагнос-

Таблиця 4. Порівняльна таблиця типів швидкопрогресуючого гломерулонефриту

Ознака	Тип I Анти-БМК (Гудпасчера)	Тип II Імунокомплексний	Тип III ANCA-асоційований
Механізм	Антитіла до базальної мембрани капсул	Депозити IgA, IgG або комплекменту	Павцимунний (імунних депозитів майже немає)
Приклади	Синдром Гудпасчера	Пурпура Шенлейна — Геноха, вовчаковий нефрит, постстрептококовий ГН	ГПА (Вегенера), МПА, ЕГПА
Серологія	Анти-БМК антитіла (+)	Зниження C3/C4, високі АСЛО, ANA/anti-dsDNA (+)	ANCA (+) (PR3 або МРО)
Специфіка у дітей	Зустрічається вкрай рідко	Найбільш поширений тип у педіатрії	Рідкісний, але найбільш деструктивний

тики уражень нирок у дітей ці маркери дозволяють відрізнити ANCA-нефрит від імунокомплексних захворювань (СЧВ, постстрептококовий ГН) або анти-БМК-хвороби (табл. 5).

При ANCA-нефриті активація комплементу відбувається альтернативним шляхом безпосередньо у тканинах, тому рівень фракцій С3 та С4 у системному кровотоці зазвичай залишається у межах референтних значень. Отже, якщо у дитини з гематурією та високим креатиніном виявлено низький С3, слід насамперед думати про люпус-нефрит або постстрептококовий ГН, а не про ANCA-васкуліт [42].

Антинуклеарні антитіла (ANA) і anti-dsDNA є золотим стандартом для виключення СЧВ. У дітей вовчаковий нефрит може імітувати ANCA-нефрит за клінікою (швидке зростання азотемії), проте наявність високого титру ANA та гіпокомplementемії чітко вказує на імунокомплексний характер хвороби (тип II за класифікацією ШПГН).

Антитіла до базальної мембрани клубочків (Anti-GBM) є маркером синдрому Гудпасчера. Анти-БМК-хвороба (або хвороба антитіл до базальної мембрани клубочків) — це вкрай рідкісне й агресивне аутоімунне захворювання, що уражає нирки та легені.

Організм дитини починає виробляти специфічні аутоантитіла (anti-GBM) проти власного колагену IV типу, який є основним «каркасом» базальної мембрани капілярів у нирках і альвеолах легень. Головні відмінності від ANCA-васкуліту: антитіла кривають мембрану суцільним шаром, що при біо-

псії дає характерне лінійне світіння IgG; анти-БМК зазвичай прогресує значно швидше та жорсткіше, ніж ANCA-васкуліт. Це захворювання є головним «конкурентом» ANCA-нефриту в діагностиці швидкопрогресуючого гломерулонефриту. Оскільки анти-БМК-хвороба потребує негайного видалення антитіл із крові (плазмаферез), аналіз на anti-GBM має бути зроблений уже першої доби госпіталізації разом із ANCA-панеллю [43].

У 10–40 % випадків у дитини можуть одночасно виявити і ANCA-, і анти-БМК-антитіла. Це найтяжча категорія пацієнтів, яка потребує негайного плазмаферезу [44].

Диференційні критерії ANCA-нефриту й імунокомплексних гломерулонефритів подані у табл. 6.

При IgA-васкуліті (пурпура Шенлейна — Геноха) ураження нирок зазвичай менш агресивне (рідше виникають «півмісяці»). Головна відмінність — при біопсії нирки виявляють масивні відкладення IgA1, тоді як при ANCA-нефриті їх немає.

СЧВ лабораторно завжди супроводжується гіпокомplementемією (низькі С3 та С4 через їх споживання комплексами) та наявністю специфічних антинуклеарних антитіл. Біопсія показує картину Full house (всі класи імуноглобулінів присутні в нирці).

Важливо пам'ятати, що якщо у дитини з нефритом нормальний рівень комплементу С3/С4 та негативні ANA, ймовірність ANCA-васкуліту зростає в рази, навіть якщо системні прояви (висип чи ЛОР-патологія) ще відсутні.

**Таблиця 5. Лабораторні маркери диференціації швидкопрогресуючого гломерулонефриту**

Маркер	ANCA-нефрит	СЧВ	Постстрептококовий ГН	Анти-БМК (Гудпасчера)
С3- і С4-комplement	Норма	Знижені (споживання комплементу)	Знижений С3 (С4 часто у нормі)	Норма
ANA/anti-dsDNA	Негативні	Позитивні (високий титр)	Негативні	Негативні
ANCA (PR3/MPO)	Позитивні	Можуть бути (+) при люпус-нефриті (рідко)	Негативні	Негативні (зазвичай)
Анти-БМК (anti-GBM)	Негативні	Негативні	Негативні	Позитивні
АСЛО (ASLO)	Норма	Норма	Підвищений	Норма

**Таблиця 6. Порівняння ANCA-нефриту з імунокомплексними гломерулонефритами**

Ознака	ANCA-асоційований ГН	IgA-васкуліт (Шенлейна — Геноха)	Вовчаковий нефрит (СЧВ)
Механізм (CHCC 2012)	Павциімунний (пряма атака нейтрофілів)	Імунокомплексний (депозити IgA)	Імунокомплексний (депозити Full house)
Імунофлуоресценція	Відсутність або мінімум Ig і комплементу	Масивне світіння IgA в мезангії	Світіння IgG, IgA, IgM, С3, С1q
Комplement (С3, С4)	Норма	Зазвичай норма	Різко знижені
Системні прояви	ЛОП-органи, легені, некроз судин	Пальпується пурпура, артралгії, болі в животі	«Метелик» на обличчі, серозити, фотосенсибілізація
Специфічні маркери	ANCA (PR3/MPO)	Специфічних маркерів крові немає	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm

### Сучасна стратегія лікування та спостереження

Згідно з оновленими настановами KDIGO 2024, терапевтична стратегія спрямована на швидку індукцію ремісії з мінімізацією доз глюкокортикоїдів (ГК). Індукція ремісії полягає у комбінації: ритуксимаб (RTX) або циклофосфамід (СҮС) у поєднанні з ГК.

У дорослих показано ефективність використання авакопану (інгібітор рецептора С5а) як стероїд-зберігаючої терапії, яка дозволяє значно зменшити експозицію ГК. Плазмаферез наразі рекомендований лише при тяжкій нирковій недостатності (креатинін > 500 мкмоль/л) або за наявності легеневої кровотечі. Підтримувальна терапія: ритуксимаб є препаратом вибору для профілактики рецидивів у дітей [45].

Специфіка дозування препаратів у дітей наведена у табл. 7.

Сучасна стратегія лікування ANCA-нефритів у дітей базується на такому принципі: максимальна імуносупресія при мінімальній стероїдній токсичності. Золотим стандартом індукції ремісії у дітей залишається комбінація глюкокортикоїдів з ритуксимабом або циклофосфамідом. Стероїд-зберігаюча стратегія індукції у дітей базується на протоколах EULAR/PReS і має такий вигляд:

**Метилпреднізолон** (пульс-терапія): 10–30 мг/кг (максимум 1000 мг) в/в протягом 3 днів поспіль.

**Ритуксимаб** (RTX): пріоритетний для дітей. Доза: 375 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів (або 750 мг/м<sup>2</sup> двічі з інтервалом у 2 тижні).

**Циклофосфамід** (СҮС): використовується при неможливості RTX. Доза: 500–750 мг/м<sup>2</sup> в/в кожні 2–4 тижні (максимальна кумулятивна доза не має перевищувати 10 г для запобігання гонадотоксичності). Кількість циклів зазвичай становить 3–6 інфузій до досягнення ремісії, після чого — негайний перехід на підтримувальну терапію (азатиоприн). У педіатрії ми намагаємося не перевищувати 6–7,5 г/м<sup>2</sup> за весь період лікування. У підлітків перед початком терапії СҮС (якщо дозволяє час) слід обговорити кріоконсервацію статевих клітин або використання агоністів GnRH для

захисту яєчників [46]. Для запобігання геморагічному циститу (через вплив метаболіту акролеїну) рекомендується використання месни (2-меркаптоетансульфонат натрію) під час інфузії й агресивна гідратація (не менше ніж 3 л/м<sup>2</sup> на добу) після інфузії препарату.

У сучасному протоколі KDIGO 2024 і рекомендаціях EULAR/PReS СҮС перемістився з позиції золотого стандарту на ефективну альтернативу RTX. Застосування циклофосфаміду у дітей потребує суворого дотримання протоколів внутрішньовенної пульс-терапії для мінімізації кумулятивної дози та збереження репродуктивного здоров'я [47].

Після пульс-терапії метилпреднізолоном призначається *преднізолон* (або метилпреднізолон перорально) у дозі 1 мг/кг/добу (максимум 60 мг). Оскільки стероїдна токсичність (затримка росту, остеопороз, синдром Кушинга) у дітей є значно небезпечнішою, ніж у дорослих, сучасний підхід за KDIGO 2024 та дослідження PEXIVAS наполягають на використанні схеми малих доз. Згідно з протоколами, перехід на низькодозові режими пероральних глюкокортикоїдів (досягнення дози 5 мг/добу до 12-го тижня) дозволяє зменшити токсичність терапії, зберегти ростовий потенціал дитини, знизити ризик інфекційних ускладнень, не знижуючи при цьому ефективність індукції ремісії. У табл. 8 наведено орієнтовний графік зниження дози глюкокортикоїдів. Повна відміна ГК можлива через 6–12 місяців, якщо пацієнт перебуває на стабільній підтримці ритуксимабом [48].

Одним із найважливіших досягнень останніх років у лікуванні ANCA-нефриту стало впровадження режиму reduced-dose steroids, обґрунтованого результатами найбільшого рандомізованого дослідження PEXIVAS (2020). У дослідженні порівнювали стандартний протокол ГК із режимом знижених доз (швидке зниження дози на 50 % вже до 12-го тижня лікування). Було доведено, що режим знижених доз не поступається стандартному у досягненні ремісії та запобіганні термінальній нирковій недостатності. У групі низьких доз ризик розвитку серйозних інфекцій протягом першого року терапії був на 40 % нижчий [49].

Таблиця 7. Схеми дозування препаратів при ANCA-нефриті у дітей

Препарат	Режим дозування та кратність	Максимальна доза, примітки
Метилпреднізолон (в/в пульс-терапія)	10–30 мг/кг на добу протягом 3 днів поспіль	Максимум 1000 мг на одне введення. Проводиться у стаціонарі під контролем АТ
Преднізолон (перорально)	Початкова доза: 1 мг/кг на добу (у 1–2 прийоми)	Максимум 60 мг на добу. Зниження дози (tapering) до мінімальної за 3–6 місяців
Ритуксимаб (RTX)	375 мг/м <sup>2</sup> в/в щотижня (всього 4 інфузії) АБО 750 мг/м <sup>2</sup> (дві інфузії з інтервалом 2 тижні)	Препарат вибору для збереження фертильності (не має гонадотоксичності)
Циклофосфамід (СҮС)	500–750 мг/м <sup>2</sup> в/в кожні 3 тижні (цикли)	Максимальна кумулятивна доза < 10 г. Контроль лейкоцитів на 10–14-й день після введення
Авакопан (інгібітор С5аR)	30 мг двічі на добу (діти > 12 років і > 40 кг)	Дозволяє повністю відмовитися від оральних ГК через 4–8 тижнів
Азатиоприн (підтримувальна терапія)	2 мг/кг на добу перорально	Починають після досягнення ремісії (зазвичай через 3–6 міс. від початку)

Отже, ключові принципи мінімізації токсичності патогенетичної терапії у педіатрії: швидке зниження ГК, але за умови адекватної індукції ритуксимабом (RTX). Саме RTX дозволяє забрати стероїди без ризику негайного рецидиву; обов'язковий захист кісток — призначення вітаміну D<sub>3</sub> та препаратів кальцію на весь період прийому ГК (> 5 мг); контроль росту дитини: педіатр має щомісяця фіксувати зріст дитини на центильних таблицях. При застосуванні високих доз ГК і цитостатиків обов'язково призначати профілактику пневмоцистної пневмонії (ко-тримоксазол) та захист слизової оболонки шлунка (ІПП) [50]. Індивідуальний підхід залишається, якщо у дитини зберігається активна гематурія або зростає титр ANCA на 8–12-му тижні, темп зниження ГК може бути сповільнений, але мета залишається незмінною — мінімізація стероїдного навантаження. Якщо крива росту «плато» — це сигнал до прискорення відміни ГК.

Дослідження PEXIVAS (Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis) — це найбільше багаточентрове рандомізоване випробування в історії вивчення AAV, результати якого (2020 р.) докорінно змінили протоколи KDIGO й EULAR/PReS.

До PEXIVAS вважалося, що плазмаферез є обов'язковим при тяжкому ураженні нирок (креатинін > 500 мкмоль/л). Дослідження показало, що додавання плазмаферезу до стандартної терапії не знижує ризику

смертності або розвитку термінальної ниркової недостатності у довгостроковій перспективі [51]. У педіатрії плазмаферез залишають лише для випадків подвійної позитивності (ANCA + анти-БМК) або при загрозовій для життя альвеолярній кровотечі.

Етапи ступінчастої терапії ANCA-нефритів у дітей згідно з останніми рекомендаціями (KDIGO 2024, EULAR/PReS, PEXIVAS) систематизовано у табл. 9.

Новітній препарат авакопан (пероральний інгібітор C5aR1) показав високу ефективність у дорослих і, по суті, розпочав нову еру безстероїдної імуносупресії. Він дозволяє зменшити дозу оральних ГК на 60–100 %. У дорослих з рШКФ < 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> терапія авакопаном у дослідженні «Авакопан для лікування ANCA-асоційованого васкуліту» (ADVOCATE) призвела до збільшення рШКФ на 16,1 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на 52-му тижні, що на 8,4 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> більше, ніж у групі порівняння. Деякі автори діляться успіхом його використання у підлітків (від 12 років та вагою > 40 кг): 30 мг двічі на добу [52]. Його використання у педіатрії наразі обмежене відсутністю завершених клінічних випробувань фази III у дітей, але напрямок дослідження є перспективним. Та поки що застосування препарату Авакопан у педіатричній практиці можливе лише у виняткових випадках за рішенням етичних комітетів у великих світових центрах при непереносимості стероїдів.

**Таблиця 8. Орієнтовний графік зниження дози глюкокортикоїдів для дітей (за масою тіла)**

Термін від початку	Доза преднізолону (мг/кг/добу)	Цільова доза для дитини 30–40 кг
Тиждень 1–2	1,0 мг/кг	30–40 мг
Тиждень 3–4	0,5–0,75 мг/кг	20–25 мг
Тиждень 8	0,25 мг/кг	10–12,5 мг
Тиждень 12 (3 міс.)	0,1–0,15 мг/кг	5 мг (фізіологічна доза)
Місяць 6	Спроба повної відміни або 2,5 мг	При стабільності на ритуксимабі

**Таблиця 9. Сучасний протокол ступінчастої терапії ANCA-нефриту у дітей**

Етап терапії	Препарат і режим дозування	Цільова доза і терміни	Обґрунтування (PEXIVAS/ KDIGO)
Пульс-індукція	Метилпреднізолон в/в 10–30 мг/кг/добу (максимум 1000 мг)	3 дні поспіль	Швидке купірування «цитокінового шторму»
Пероральний старт	Преднізолон 1 мг/кг/добу (перорально)	Максимум 60 мг (тижні 1–2)	Перехід на пероральний прийом після пульс-терапії
Швидке зниження (Reduced-Dose)	Зниження дози на 50 % від початкової до 4-го тижня	0,5 мг/кг/добу (до кінця 1-го місяця)	Зменшення раннього ризику тяжких інфекцій на 40 %
Мінімізація (стероїд-зберігання)	Досягнення дози 5 мг/добу (або 0,1 мг/кг)	До 12-го тижня (3 місяці)	Стратегія PEXIVAS: доведена безпека та збереження ростового потенціалу
Біологічна підтримка	Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> (або 500 мг фікс.)	Кожні 6 місяців	Основний агент, що дозволяє безпечно відмінити ГК
Повна відміна ГК	Припинення прийому преднізолону	6–12 місяців від початку	За умови стійкої клініко-лабораторної ремісії (BVAS = 0)

### Критерії ремісії ANCA-нефриту у дітей та підтримувальна терапія

Ремісія при ANCA-асоційованому васкуліті поділяється на повну та часткову.

Повна ремісія характеризується: відсутністю клінічних проявів системного васкуліту (за шкалою BVAS = 0); нормалізацією або стабілізацією функції нирок (креатинін у межах вікової норми); відсутністю активного сечового осаду (гематурії), протеїнурії < 0,2–0,5 г/добу; нормалізацією титрів ANCA (PR3/МРО).

Часткова ремісія констатується: при зниженні активності за шкалою BVAS на  $\geq 50\%$ ; стабілізації або поліпшенні функції нирок, але з наявністю залишкової протеїнурії або мікрогематурії.

Важливо також розуміти, що позитивний титр ANCA (PR3/МРО) при відсутності клініки не завжди означає рецидив, проте вимагає ретельного моніторингу, оскільки ризик загострення у таких дітей вищий [53].

Після досягнення індукції ремісії (зазвичай через 3–6 місяців від початку лікування) дитина має отримувати підтримувальну терапію для запобігання рецидивам.

Вибір препарату для підтримувальної терапії базується на актуальних рекомендаціях KDIGO 2024 та педіатричних протоколах EULAR/PReS (табл. 10).

Традиційно азатиоприн (AZA) був золотим стандартом після індукції циклофосфамідом. Проте останні дослідження (зокрема, RITAZAREM, що охоплювало підлітків) довели перевагу ритуксимабу (RTX) у запобіганні рецидивам.

Ритуксимаб виявив вищу ефективність у пацієнтів з PR3-ANCA-позитивністю (схильних до рецидивів). Відсутність щоденного прийому таблеток підвищує комплаєнс у підлітків. Схема підтримувальної терапії: 500 мг (або 375 мг/м<sup>2</sup>) кожні 6 місяців протягом 18–24 місяців. Обов'язковим є контроль рівня В-лімфоцитів (CD19+) та імуноглобулінів IgG перед кожним введенням (ризик гіпогаммаглобулінемії). При зниженні IgG < 3–5 г/л розглядається питання про замісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном або відстрочку чергової дози RTX. Усі планові щеплення (особливо

живими вакцинами) мають бути завершені до початку імуносупресії або відкладені до моменту відновлення пулу В-клітин (CD19+). При зниженні IgG < 3–5 г/л розглядається питання про замісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном або відстрочку чергової дози RTX [54].

Азатиоприн став розглядатися як альтернатива при непереносимості RTX або обмеженому бюджеті. Дозування для підтримувальної терапії: 2 мг/кг на добу. Перед початком бажано протестувати активність ферменту TPMT (тіопуринметилтрансферази), щоб уникнути фатальної пригніченості кісткового мозку [55].

Скільки тримати ремісію? Для дітей питання тривалості є дискусійним через ризик інфекцій і вплив на ріст. Стандартний термін не менше ніж 24 місяці після досягнення повної клініко-лабораторної ремісії. Пролонгована терапія (до 3–5 років) рекомендована дітям із високим титром PR3-ANCA на момент завершення стандартного курсу, тяжким ураженням легень в анамнезі, наявністю рецидивів у минулому.

Під час підтримувальної фази педіатр має контролювати: сечовий осад (поява навіть мікрогематурії — перший сигнал тривоги); титр ANCA (стрімке зростання титру, особливо PR3) часто передре клінічному рецидиву за 1–3 місяці; рівень В-клітин (їх відновлення у крові на фоні RTX може свідчити про завершення дії препарату та ризик загострення) [56].

### Прогноз та віддалені наслідки ANCA-нефриту у дітей

Без лікування летальність досягає 90 %. Попри значні успіхи в імуносупресивній терапії, ANCA-асоційований нефрит залишається серйозним викликом для довгострокового прогнозу.

При своєчасній терапії 5-річна виживаність нирок становить близько 80 %, проте 20 % пацієнтів потребують діалізу або трансплантації протягом 5 років. У близько 25–40 % дітей протягом 5–10 років після встановлення діагнозу розвивається хронічна хвороба нирок III–V стадій. Найгірший прогноз мають пацієнти зі склеротичним класом за Verden (ризик термінальної

Таблиця 10. Стратегії підтримувальної терапії ANCA-асоційованих нефритів у дітей

Препарат	Дозування та режим	Тривалість та умови	Переваги та застереження
Ритуксимаб (RTX) — препарат вибору	500 мг (або 375 мг/м <sup>2</sup> ) в/в кожні 6 місяців	18–24 місяці після досягнення повної ремісії	Найвища ефективність для PR3-ANCA(+). Зберігає фертильність. Потребує контролю IgG та CD19+
Азатиоприн (AZA) — альтернатива	1,5–2 мг/кг на добу перорально (щоденно)	Не менше ніж 24 місяці. Початок через 2 тижні після останньої дози циклофосфаміду	Доступність. Потребує контролю ЗАК (ризик лейкопенії) та печінкових проб. Бажаний тест на активність TPMT
Преднізолон (низькі дози)	Поступове зниження до 5 мг/добу (або 0,1 мг/кг)	Повна відміна до 6–12 місяців підтримувальної фази (за умови стабільності)	Пріоритет у педіатрії — мінімізація ГК для запобігання затримці росту й остеопорозу
Мікофенолату мофетил (ММФ)	600 мг/м <sup>2</sup> два рази на добу (максимум 2 г/добу)	Використовується при непереносимості RTX та AZA	Менша ефективність у запобіганні рецидивам порівняно з RTX

ниркової недостатності > 60 %) та початково низькою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) [57].

У дітей з PR3-ANCA ризик рецидиву вдвічі вищий, ніж при MPO-позитивності, що вимагає агресивнішого моніторингу.

Захворювання та його лікування суттєво впливають на фізичний і психосоціальний стан дитини. Затримка росту, остеопороз, кушингоїдний синдром та стрії значно погіршують самооцінку підлітків. Саме тому сучасний тренд на мінімізацію ГК є пріоритетним [58]. Багато пацієнтів скаржаться на хронічну втому та труднощі з концентрацією уваги навіть у фазі повної ремісії. Використання ритуксимабу замість циклофосфаміду дозволяє уникнути передчасного виснаження яєчників і азооспермії, що критично для пацієнтів дитячого віку.

Діти з ANCA-нефритом потребують індивідуального графіка навчання під час загострень та суворого інфекційного контролю (через імуносупресію). Важливою є психологічна підтримка родини, оскільки страх рецидиву (ANCA-тривога) є постійним стресовим фактором для батьків.

Отже, прогноз при ANCA-нефриті у дітей визначається не лише досягненням ремісії, а й збереженням функціонального резерву нирок, мінімізацією побічних ефектів терапії. Перехід на біологічні препарати дозволяє змістити акцент з «виживання за будь-яку ціну» на забезпечення повноцінної якості життя та соціальної інтеграції дитини.

### Алгоритм дій при підозрі на ANCA-нефрит у дитини

При виявленні тріади гематурія + протеїнурія + швидке підвищення креатиніну необхідний негайний лабораторний скринінг («золота година»), без очіку-

вання на госпіталізацію до спеціалізованого центру. Необхідно призначити: ANCA-панель (ІФА — визначення антитіл до протеїнази-3 (PR3) та мієлопероксидази (MPO); антитіла до базальної мембрани клубочків (Anti-GBM, для виключення синдрому Гудпасчера); комплемент (С3, С4 — при ANCA-нефриті він завжди у нормі, на відміну від вовчакового чи пост-стрептококового ГН); загальний аналіз сечі (пошук еритроцитарних циліндрів як маркера активного гломерулонефриту) [59].

ANCA-васкуліт рідко вражає лише нирки, шукайте червоні прапорці також у вигляді позаниркових проявів: ЛОР-органи (затяжні риніти, отити, синусити, що не піддаються антибіотикотерапії (характерно для ГПА)); легені (задишка, кровохаркання, терміново необхідний рентген або КТ ОГК для виключення альвеолярного крововиливу); шкіра (пурпура, що пальпується, або виразки).

Дитина з підозрою на ШПГН має бути негайно госпіталізована до відділення дитячої нефрології або інтенсивної терапії, де є можливість проведення біопсії нирки та гемодіалізу. Затримка діагностики на 48–72 години може стати фатальною для функції нирок.

Якщо стан дитини критичний (анурія, легенева кровотеча): розглянути проведення пульс-терапії метилпреднізолоном (250–1000 мг добово протягом 3 днів) навіть без результатів нефробиопсії; уникати призначення НПЗЗ, які додатково погіршують нирковий кровотік. Після стабілізації стану — пожиттєвий контроль АТ, рівня креатиніну й аналізу сечі. Контроль титру ANCA кожні 3–6 місяців для прогнозування рецидиву [60].

Практичний поетапний менеджмент ANCA-нефриту у дітей, який об'єднує діагностику, лікування за протоколом PEXIVAS/KDIGO 2024 та заходи безпеки, наведено у табл. 11.

**Таблиця 11. Практичний алгоритм ведення дитини з ANCA-асоційованим нефритом**

Етап менеджменту	Що робити	Чого уникати
Первинна діагностика	Негайно призначити ANCA-панель (PR3/MPO) і anti-GBM при тріаді: гематурія + протеїнурія + ріст креатиніну	Не очікувати спонтанного зниження креатиніну. Затримка у 48–72 год при ШПГН може призвести до необоротного склерозу нирок
Верифікація діагнозу	Провести пункційну біопсію нирки у перші 72 год для визначення гістологічного класу (Berden)	Не відкладати біопсію при негативних ANCA. До 20 % випадків ANCA-нефриту є серонегативними (павциімунними)
Індукція ремісії	Використовувати ритуксимаб (RTX) 375 мг/м <sup>2</sup> як пріоритетний засіб для збереження фертильності підлітків	Не перевищувати кумулятивну дозу циклофосфаміду (> 7,5–10 г/м <sup>2</sup> ) через ризик необоротного безпліддя
Стероїдна терапія (PEXIVAS)	Знижувати дозу преднізолону до 5 мг/добу до 12-го тижня лікування (схема reduced-dose)	Не використовувати високі дози ГК (> 0,5 мг/кг) тривало. Це веде до затримки росту та тяжких інфекцій (на 40 % вищий ризик)
Моніторинг безпеки	Контролювати рівень IgG і CD19+ перед кожним введенням RTX. Призначити профілактику пневмоцистної пневмонії	Не ігнорувати «малі» рецидиви (мікрогематурію). Зростання титру ANCA часто передують клінічному загостренню
Екстраренальний контроль	Обов'язково виконати КТ ОГК для виключення «німої» альвеолярної кровотечі та гранульом у легенях	Не призначати НПЗЗ для знеболювання при підозрі на нефрит: вони провокують гостре пошкодження нирок

## Висновки

ANCA-асоційовані нефрити у дітей залишають-ся однією з найскладніших проблем сучасної дитячої нефрології через високий ризик необоротної втрати функції нирок. Специфіка дитячого віку полягає у домінуванні фенотипу гранулематозу з поліангітом та частому залученні PR3-ANCA, що корелює з високою частотою рецидивів.

Діагностична стратегія має базуватися на ранньому скринінгу специфічних антитіл та обов'язковому виконанні біопсії нирки за перших ознак швидкопрогресуючого гломерулонефриту. Диференціальна діагностика з анти-БМК-хворобою та системним червоним вовчаком є критичною для вибору правильної лікувальної тактики.

Сучасна терапія зазнала суттєвої трансформації: перехід від агресивних цитостатичних режимів до використання біологічних агентів (ритуксимаб) дозволяє досягти ремісії з мінімальними побічними ефектами, що є життєво важливим для збереження репродуктивного та ростового потенціалу дитини.

Перед кожним введенням ритуксимабу необхідно контролювати рівень імуноглобулінів (IgG) в сироватці крові. Тривале застосування RTX у дітей може призвести до вторинної гіпогаммаглобулінемії, що потребує замісної терапії імуноглобулінами.

З огляду на орфанний статус патології та складність менеджменту таких пацієнтів нагальним питанням є створення єдиного Національного реєстру дітей з ANCA-асоційованими васкулітами. Це дозволить консолідувати клінічний досвід, стандартизувати підходи до біологічної терапії на державному рівні та поліпшити довгостроковий прогноз ниркової виживаності пацієнтів у межах країни.

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

**Внесок авторів.** Буднік Т.В. — концепція та дизайн роботи, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Хайтович М.В. — аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті; Балацька Н.І. — аналіз та інтерпретація даних, редагування статті.

## Список літератури

- Ahn JG. A review of vasculitis in children. *J Rheum Dis.* 2024 July 1;31(3):135-142. Epub 2024 June 5. <https://doi.org/10.4078/jrd.2024.0045>.
- Almaani S, Fussner LA, Brodsky S. ANCA-associated vasculitis: An update. *J Clin Med.* 2021;10(7):1446.
- Oshlianska OA, Yats KA, Artsymovych AG, Nadochiy TG. Some features of the current course of ANCA-associated systemic vasculitides in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2025;(151):22-32. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2025.7(151).2232
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA-Associated Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1-S140. doi: 10.1016/j.kint.2023.11.001.
- Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Shinozaki T, Iijima K, Ito S. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neu-

trophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol.* 2019 Aug;34(8):1425-1433. doi: 10.1007/s00467-019-04228-4.

6. Morishita K, Guzman J, Bromberg R, et al. Descriptive epidemiology of childhood-onset ANCA-associated vasculitis in North America. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023;21(1):45.

7. Kitching AR, Anders H-J, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.

8. Mayer U, Schmitz J, Bräsen JH, Pape L. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2020 May;35(5):829-842. doi: 10.1007/s00467-019-04436-y.

9. Singh D, Sukumaran S. Childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a single-center experience from Central California. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023 July 3;21(1):66. doi.org/10.1186/s12969-023-00853-4.

10. Zhang P, Yan SJ, Hu J, Liu HP, Xia W, Yang M, Kuang QH, Shi KL, Fu MZ, Gao CL, Xia ZK. Clinical outcomes and clinico-pathological correlations in children with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis showing renal arteritis. *J Investig Med.* 2024 Aug;72(6):511-521. doi: 10.1177/10815589241248073.

11. Zarka F, Veillette C, Makhzoum JP. A review of primary vasculitis mimics based on the Chapel Hill consensus classification. *Int J Rheumatol.* 2020: 8392542. doi.org/10.1155/2020/8392542.

12. Rathmann J, Mohammad AJ. Classification criteria for ANCA-associated vasculitis — ready to go? *Curr Rheumatol Rep.* 2024 September;26(9):332-342. Epub 2024 Jun 24. doi.org/10.1007/s11926-024-01154-9.

13. van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Göçeroğlu A, et al. Developments in the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1103-11. doi: 10.2215/CJN.14561119.

14. Özçelik G, Sönmez HE, Şahin S, et al. Clinical and histopathological prognostic factors affecting the renal outcomes in childhood ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:847-854. doi.org/10.1007/s00467-018-4162-5.

15. Grayson PK, Ponte C, Suppia R, Robson JK, Craven A, Judge A, et al. American College of Rheumatology/European Alliance of Rheumatology Associations classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;81(3):309-314. Epub 2022 February 2. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221794>.

16. Qasim A, Patel JB. ANCA-associated vasculitis: StatPearls [Internet]. 2024. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554372/>.

17. Robson JK, Grayson PK, Ponte C, Suppia R, Craven A, Judge A, et al. American College of Rheumatology/European Alliance of Rheumatology Associations Classification Criteria for Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:315-320. doi.org/10.1002/art.41986; PMID:35106964.

18. Charnaya O, Kruglyakova J, Jacob B, Arend LJ. Clinicopathological characteristics of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2024 Oct;39(10):2947-2957. doi: 10.1007/s00467-024-06406-5.

19. Morishita KA, Wagner-Weiner L, Yen EY, Sivaraman V, James KE, Gerstbacher D, Szymanski AM, O'Neil KM, Cabral DA; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Workgroup. Consensus Treatment Plans for Severe Pediatric Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Sep;74(9):1550-1558. doi: 10.1002/acr.24590.

20. Mazzariol M, Manenti L, Vaglio A. The complement system in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: pathogenic player

- and therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 Jan 1;35(1):31-36. doi: 10.1097/BOR.0000000000000914.
21. Teng YKO, Pusey CD, Vaglio A, Mok CC, van Kooten C. Editorial: Immune Monitoring Responses in Renal Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021 Jun 29;12:722791. doi: 10.3389/fimmu.2021.722791.
22. Powell WT, Campbell JA, Ross F, Peña Jiménez P, Rudzinski ER, Dickerson JA. Acute ANCA Vasculitis and Asymptomatic COVID-19. *Pediatrics*. 2021 Apr;147(4):e2020033092. doi: 10.1542/peds.2020-033092.
23. Jayne D, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
24. van de Sandt CE, Nguyen THO, Gherardin NA, et al. Newborn and child-like molecular signatures in older adults stem from TCR shifts across human lifespan. *Nat Immunol*. 2023;24:1890-907. doi: 10.1038/s41590-023-01633-8.
25. Yeo L, Nahid A, Richards K, Chiurtin K. Childhood-onset ANCA-associated vasculitis: from genetic studies to advances in pathogenesis, classification, and novel therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25:13704. <https://doi.org/10.3390/ijms252413704>.
26. Melica ME, Antonelli G, Semeraro R, et al. Differentiation of crescent-forming kidney progenitor cells into podocytes attenuates severe glomerulonephritis in mice. *Sci Transl Med*. 2022;14. doi: 10.1126/scitranslmed.abg3277.
27. Sultana Z, Khatri R, Yousefi B, Shaikh N, Jauch-Speer SL, Schaub DP, Engesser J, Hellmig M, Piegsa V, Hube A, Sivayoganathan V, Borchers A, Peters A, Kaffke A, Zielinski S, Paust HJ, Goldbeck-Strieder T, Wenzel UO, Puelles VG, Hoxha E, Wiech T, Meyer-Schwesinger C, Huber TB, Panzer U, Bonn S, Krebs CF. Spatiotemporal interaction of immune and renal cells controls glomerular crescent formation in autoimmune kidney disease. *Nat Immunol*. 2025 Nov;26(11):1977-1988. doi: 10.1038/s41590-025-02291-8.
28. Triaille C, Terrier B, Hadchouel A, Haddad E, Vaglio A, Frémond ML. The emerging concept of ANCA-associated vasculitis related to inborn errors of immunity. *Autoimmun Rev*. 2025 Jun 24;24(7):103824. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103824.
29. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. American College of Rheumatology/European Alliance of Rheumatology Associations Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 March;81(3):321-326. Epub 2 February 2022. doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221796.
30. Çelaklı ME, Yücel BB, Özod UK, Bek K. Anca-associated crescentic glomerulonephritis in a child with isolated renal involvement. *J Bras Nefrol*. 2019 Apr-Jun;41(2):293-295. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0062.
31. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, et al. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet*. 2024;403:683-98. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1.
32. Wong K, Pitcher D, Braddon F, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK national registry of rare kidney diseases (radar) cohort. *Lancet*. 2024;403:1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02843-X.
33. Kronbichler A, Shin JI, Lee KH, et al. Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020;19. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102495.
34. Liu Z, Deng Y, Song X, Cai X, Xiong H, Tan L, Wei S, Li Q, Wang X, Jiang W, Chen Y, Li Q, Wang M. CXCL12/CXCR4 modulates macrophage efferocytosis to induce glomerular crescent formation and fibrosis via ELMO1/DOCK180/RAC1 signaling in ANCA-associated glomerulonephritis. *Cell Mol Life Sci*. 2025 Jul 19;82(1):280. doi: 10.1007/s00018-025-05750-5.
35. Barnini C, Oni L, Kronbichler A. Course of paediatric ANCA-associated glomerulonephritis: advocating for an age-inclusive approach. *RMD Open*. 2024;10:e004481. doi.org/10.1136/rmdopen-2024-004481.
36. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(12):1511-1520.
37. Chirico V, Silipigni L, Tripodi F, Conti G, Rulli I, Granata F, Cinquegrani A, Santoro D, Gitto E, Chimenz R. Management dilemma of anti-GBM disease and p-ANCA-associated vasculitis with necrotizing skin lesions in a pediatric patient. *Pediatr Nephrol*. 2025 Aug;40(8):2691-2702. doi: 10.1007/s00467-025-06721-5.
38. Grisaru S, Yuen GW, Miettunen PM, Khamivka L.A. Incidence of Wegener's granulomatosis in children. *J Rheumat*. 2010;37:440-442. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090688>.
39. Säemann M, Kronbichler A. Call for action in ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis: promises and challenges of SGLT-2 inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:614-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221474.
40. Shim JO, Han K, Park S, Kim GH, Ko JS, Chung JY. A ten-year nationwide population-based study of the characteristics of children with Henoch-Schönlein purpura in Korea. *J Korean Med Sci*. 2018;33:e174. doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e174.
41. Li W, Chen R, Chen W, Huang F, Xia X. Clinicopathological Features and Outcomes of IgA Nephropathy with Serum Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Positivity. *Am J Nephrol*. 2023;54(9-10):416-424. doi: 10.1159/000533982.
42. Kim GB, In LY, Han JW, Kim SH, Yoon KL, Han MY, et al. Epidemiology of Kawasaki disease in South Korea: a nationwide survey 2015–2017. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:1012-1016. doi.org/10.1097/INF.0000000000002793.
43. Anliker-Ort M, Dingemans J, van den Anker J, Kaufmann P. Treatment of Rare Inflammatory Kidney Diseases: Drugs Targeting the Terminal Complement Pathway. *Front Immunol*. 2020 Dec 10;11:599417. doi: 10.3389/fimmu.2020.599417.
44. Calatroni M, Consonni F, Allinovi M, et al. Prognostic factors and long-term outcome with ANCA-associated kidney vasculitis in childhood. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1043-51. doi: 10.2215/CJN.19181220.
45. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, et al. Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of Avacopan. *Kidney Int Rep*. 2023;8:860-70. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
47. Li Z, Huang Y, Xu H, Li Z. Population pharmacokinetic and dose optimization of mycophenolic acid in children with anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated nephritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 May;78(5):831-838. doi: 10.1007/s00228-021-03265-z.
48. Mahi S-L, Bahram S, Harambat J, Allard L, Merlin E, Belot A, Ranchin B, Tenenbaum J, Magnavacca M, Haumesser L, Allain-Lau-nay E, Pietrement C, Flodrops H, Ruin M, Dossier C, Decramer S, Ballot-Schmitt C, Boyer OG, Seugé L, Ulinski T, Zaloszyk A. Pediatric ANCA vasculitis: clinical presentation, treatment, and outcomes in a French retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2023;38:2649-2658.
49. Mann SK, Bone JN, Bosman ES, Cabral DA, Morishita KA, et al. Prognostic utility of ANCA positivity and antigen specificity in the assessment of renal disease in pediatric-onset small vessel vasculitis. *RMD Open*. 2024 June 17;10(2):e004315. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2024-004315>.
50. Casal Moura M, Gauckler P, Anders HJ, Bruchfeld A, Fernandez-Juarez GM, Floege J, Frangou E, Goumenos D, Segelmark M, Turk-

men K, van Kooten C, Tesar V, Geetha D, Fervenza FC, Jayne DRW, Stevens KI, Kronbichler A. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 guidelines/recommendations. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Oct 31;38(11):2637-2651.

51. Ozen S, Sag E. Pediatric vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):iii95-100. doi.org/10.1093/rheumatology/kez599.

52. Reiff DD, Meyer CG, Marlin B, Mannion ML. New onset ANCA-associated vasculitis in an adolescent during an acute COVID-19 infection: a case report. *BMC Pediatr*. 2021 Aug 5;21(1):333. doi: 10.1186/s12887-021-02812-y.

53. Schnabel A, Hedrich KM. Vasculitis in Children. *Front Pediatr*. 2019;6:421. doi.org/10.3389/fped.2018.00421.

54. Tullus K. How can we make novel treatments of glomerular diseases available for children as early and safely as possible? *Pediatr Nephrol*. 2026;41:907-911. doi.org/10.1007/s00467-025-06963-3.

55. Toor KK, Chen A, Cabral DA, Mammen C, Bosman ES, Shen Y, Bone JN, Noone D, Al-Abadi E, Benseler S, Berard R, Bohm M, Charuvani S, Cook K, Dancey P, Deepak S, Duffy C, Eberhard B, Elder M, Foell D, Gerstbacher D, Heshin-Bekenstein M, Huber A, James KE, Kim S, Klein-Gitelman M, Martin N, McLernan F, Moorthy LN, Myrup C, Riley P, Shenoi S, Sivaraman V, Tanner T, Tarvin S, Wagner-Weiner L, Yeung RSM, Brown KL, Morishita KA; PedVas Investigators Network. Evaluating Renal Disease in Pediatric-Onset Antineutrophil Cy-

toplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Disease Course, Outcomes, and Predictors of Outcome. *Arthritis Rheumatol*. 2025 May;77(5):606-614. doi: 10.1002/art.43071.

56. Trivioli G, Vaglio A. The rise of complement in ANCA-associated vasculitis: from marginal player to target of modern therapy. *Clin Exp Immunol*. 2020 Dec;202(3):403-406. doi: 10.1111/cei.13515.

57. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. PEXIVAS Investigators. A Randomized Trial of Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.

58. Windpessl M, Odler B, Bajema IM, et al. Glomerular diseases across lifespan: key differences in diagnostic and therapeutic approaches. *Semin Nephrol*. 2023;43. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151435.

59. Zhang P, Yao J, Gao CL, Fang X, Zhang ZQ, Xia ZK. Validation of a renal risk score in a cohort of children with ANCA-associated glomerulonephritis. *J Investig Med*. 2023 Dec;71(8):854-864. doi: 10.1177/10815589231186534.

60. Muhammad A, Xiao Z, Lin W, Zhang Y, Meng T, Ning J, Xu H, Tang R, Xiao X. Acute interstitial nephritis caused by ANCA-associated vasculitis: a case based review. *Clin Rheumatol*. 2024 Mar;43(3):1227-1244. doi: 10.1007/s10067-023-06798-z.

Отримано/Received 14.01.2026

Рецензовано/Revised 21.02.2026

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2026

#### Information about authors

Tetiana V Budnik, MD, DSc, PhD, Assistant Professor at the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, SEC "Institute of Biology and Medicine" of the Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: budniktania8@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3956-3903

Mykola V Khatyvych, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nik3061@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6412-3243

Natalia I Balatska, MD, DSc, PhD, Professor of the Pediatrics Department 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; Pediatrician of the Center for Orphan Diseases and Gene Therapy, National Children's Specialized Hospital 'Okhmatdyt' Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine e-mail: nbalatska@nmu.ua; https://orcid.org/0000-0002-5084-1268

**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.V. Budnik — concept and design of the work, data collection, analysis and interpretation, writing the article; M.V. Khatyvych — data analysis and interpretation, final approval of the article; N.I. Balatska — data analysis and interpretation, editing the article.

T.V. Budnik<sup>1</sup>, M.V. Khatyvych<sup>2</sup>, N.I. Balatska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## ANCA-associated nephritis in children: current perspectives on diagnosis and treatment strategies (literature review)

**Abstract. Background.** ANCA-associated vasculitis in children is considered an orphan disease; however, renal involvement manifested as rapidly progressive glomerulonephritis determines the patient's survival prognosis and the risk of end-stage renal disease. The purpose was to review scientific research and updated international protocols regarding the genetic determinacy, mechanisms of pauci-immune injury, diagnosis, and treatment of ANCA-associated nephritis in children. **Materials and methods.** The literature review was based on the analysis of scientific research results available in open access, using information retrieval systems such as PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, and ResearchGate. Sixty scientific papers, primarily published within the last 5 years, were reviewed in accordance with the selected topic and study objective. **Results.** The review details the 2012 Chapel Hill Consensus Conference nomenclature and genetic predisposition to ANCA-associated vasculitis (the role of HLA-DP and HLA-DQ loci). The primary diagnostic significance of detecting antibodies to proteinase-3 (PR3-ANCA) and myeloperoxidase (MPO-ANCA) via enzyme-linked immunosorbent assay is substantiated, demonstrating high specificity for the verification of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, respectively. The specificity

of "renal masks" and extrarenal manifestations (ENT pathology, alveolar hemorrhages) is described. Differential diagnosis with anti-glomerular basement membrane disease and immune complex nephritis is provided. The shift in the treatment paradigm based on the PEXIVAS trial evidence and the new KDIGO 2024 guidelines is highlighted: a strategy for rapid glucocorticoid load minimization (down to 5 mg/day by the 12<sup>th</sup> week) to preserve the child's growth potential is substantiated. Particular attention is focused on the priority of rituximab as a steroid-sparing agent and the role of the Berden histological classification in predicting renal survival. An algorithm for pediatric actions in cases of suspected rapidly progressive glomerulonephritis is substantiated. **Conclusions.** Early diagnosis verification using enzyme-linked immunosorbent assay for PR3/MPO antibodies and kidney biopsy according to KDIGO 2024 criteria is crucial. The implementation of targeted biological therapy and low-dose steroid regimens improves patients' quality of life and reduces the incidence of disability.

**Keywords:** ANCA-associated nephritis; children; pauci-immune glomerulonephritis; rituximab; PR3-ANCA; MPO-ANCA; enzyme-linked immunosorbent assay; KDIGO 2024; PEXIVAS; Berden classification; review



UDC 616.233-002-053.2:616-07:616-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.2.2026.1950>

I.A. Karimdzhanov, R.A. Azimova, D.H. Mavlonova, G.A. Yusupova, N.A. Israilova  
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

## Current diagnosis and treatment of bronchiolitis in children: a narrative literature review

**Abstract.** *Bronchiolitis in children is an acute infectious disease of the lower respiratory tract caused primarily by viral pathogens. It is one of the most common illnesses in infants and children under 2 years of age and, therefore, a leading cause of hospitalization in this age group, especially during the winter months. The disease typically begins with a few days of upper respiratory symptoms, such as nasal congestion and rhinorrhea, which then progress to lower respiratory symptoms, including wheezing, cough, difficulty feeding, respiratory failure, hypoxia, and dehydration, often requiring emergency care or hospitalization for supportive care. Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause, and recent advances in RSV vaccination are expected to help reduce the global burden of bronchiolitis. Treatment is primarily supportive, focusing on rehydration, suctioning of respiratory secretions, and monitoring for respiratory distress. In severe cases, supplemental oxygen and mechanical ventilation may be required. The purpose of this article is to review and describe current knowledge about epidemiology, physiopathology, clinical picture, diagnosis and management of acute bronchiolitis, with particular emphasis on updated evidence and future perspectives in terms of treatment and prevention. We searched Cochrane for systematic reviews and PubMed for scientific articles published in the last 10 years, using a combination of the following search terms: “bronchiolitis”, “respiratory syncytial virus”, “epidemiology”, “risk factors”, “severity”, “diagnosis”, “clinic”, “diagnostic imaging”, “management”, “wheezing”, “prevention”, “vaccine”. The inclusion criteria were articles pertinent to the topic addressed and reviews of the literature available in full in the these databases. Furthermore, we examined references and available guidelines from UK, USA, Canada, China, Italy. The inclusion criteria were articles pertinent to the topic addressed and reviews of the literature available in full in the aforementioned databases. The exclusion criteria, in turn, included articles published in periods prior to 2016 and duplicate articles.*

**Keywords:** *bronchiolitis; respiratory syncytial virus; severity; risk factors; children; management; prevention; review*

### Introduction

Acute bronchiolitis in children is considered a serious medical problem, as it is one of the leading causes of childhood illness. Despite numerous studies, the problem of acute bronchiolitis in children remains unresolved due to delayed diagnosis, unique clinical symptoms, and laboratory data. Bronchiolitis in children is a lower respiratory tract infection caused primarily by viral pathogens. This disease is one of the most common among children under 2 years of age and a leading cause of hospitalization in this age group [1, 3].

The diagnosis of bronchiolitis is primarily based on clinical findings, but in severe cases requiring hospitalization, virological testing may be required. Identifying a specific viral cause can facilitate infection control measures and prevent nosocomial spread. Although most hospitalized in-

fants have identifiable risk factors that increase their susceptibility, healthy infants and older children can also develop severe infections requiring hospitalization. In severe cases, infants with significant respiratory impairment may require mechanical ventilation [5, 6, 8].

Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of bronchiolitis, although nearly all respiratory viruses can cause this disease in infants and young children. RSV bronchiolitis contributes significantly to the global disease burden, with approximately 33 million cases reported annually, 95 % of which occur in low-income countries. According to recent estimates, approximately 3.6 million infants are hospitalized with bronchiolitis annually, with up to 118,000 deaths attributed to the disease or its complications. It should be noted that half of these deaths occur

within the first 6 months of life, and 97 % of all infant deaths from bronchiolitis are recorded in low- and middle-income countries [1, 9].

## Etiology and epidemiology

Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading infectious agent causing acute bronchiolitis in children, accounting for up to two-thirds of cases. Human metapneumovirus and parainfluenza virus type 3 account for almost half of the remaining cases. The substantial burden is on young infants under six months of age and high-risk populations such as preterm infants or infants with known cardiopulmonary disease or immunodeficiency status. Incomplete immunity to RSV results in repeated infections and, thereby, causes a heavy disease burden, including recurrent wheezing and possible asthma [1, 4].

During the COVID-19 pandemic, the highest number of bronchiolitis cases associated with SARS-CoV-2 were reported, along with a significant decrease in hospitalizations for RSV-associated bronchiolitis. However, after the pandemic, this trend reversed, and RSV again became the predominant cause of bronchiolitis [1, 2]. The prevalence of RSV is affected by geographical location and climate. In Northern Hemisphere countries, RSV is prevalent mainly in winter and spring from November to March of the next year. The infection rate of RSV increases significantly in the humid rainy season in tropical and subtropical regions. The disease burden of RSV infection in children is caused mainly by ALRTIs. While RSV is the primary causative agent of bronchiolitis, other respiratory viruses, although less frequently, may also contribute. These include adenoviruses, bocaviruses, coronaviruses (e.g., SARS-CoV-2), enteroviruses, human metapneumovirus, influenza viruses, measles, and rhinoviruses, as well as mycoplasma [3, 4, 10].

As therapeutic options for respiratory infections expand, identifying the specific pathogen is becoming increasingly important. This is especially important for seriously ill children, as identifying the causative factor is crucial for selecting targeted and effective treatment and will improve disease outcomes [5, 6]. The role of genetic factors in the course of lower respiratory tract diseases is well known, and a link has been established between the development of bronchial asthma and chronic bronchitis with the A38G polymorphism of the CC16 gene: the identified features of the polymorphism (A38G) of the CC16 gene are a genetic marker and the main factor in the development of bronchial asthma in children: an increase in the homozygous genotype A/A by 5.8 times (50.5 %), in relation to the group of children with recurrent obstructive bronchitis (8.6 %) ( $\chi^2 = 13.9$ ;  $p < 0.001$ ; OR = 19.4; RR = 1.38; 95% CI 2.49–151.03), significant differences in the frequency of the unfavorable genotype G/G were determined compared to the control, in which a reliable decrease in the genotype G/G by 3.6 times was noted ( $\chi^2 = 20.8$ ;  $p < 0.001$ ). A predisposing effect of the A/A genotype of the A38G polymorphism of the CC16 gene to the severe course of acute bronchiolitis ( $\chi^2 = 10.659$ ;  $p = 0.002$ ) has been established, with the development of an intense inflammatory process ( $\chi^2 = 5.814$ ;  $p = 0.016$ ) against a background of allergic burden ( $\chi^2 = 27.676$ ;  $p = 0.001$ ),

and a significant imbalance in the production of pro- and anti-inflammatory interleukins.

Risk factors for recurrent BOS in children who have had acute bronchiolitis are the A allele ( $\chi^2 = 10.659$ ;  $p = 0.002$ ) and the AA genotype ( $\chi^2 = 10.659$ ;  $p = 0.002$ ) of the A38G polymorphism of the CC16 gene [16–18].

Bronchiolitis is one of the most common respiratory diseases affecting infants and young children worldwide and is a clinical condition predominantly observed in this age group [1, 3]. This condition is characterized by wheezing, tachypnea, and other common symptoms of viral respiratory infections, such as cough, nasal congestion, and rhinorrhea. This disease most often occurs in children between 2 and 6 months of age. The severity of bronchiolitis varies considerably: from mild wheezing with rapid breathing (commonly referred to as a “happy wheeze”) to severe respiratory distress that can progress to respiratory failure requiring intubation and mechanical ventilation. Early detection and prompt treatment are essential to prevent complications and improve outcomes in severe cases [1, 5, 7].

Bronchiolitis outbreaks occur annually, typically during the fall and winter months in temperate climates, coinciding with the circulation of other respiratory viruses. In subtropical and tropical regions, bronchiolitis can occur year-round, with outbreaks more common during the rainy season. In desert climates, cases are typically limited to a narrow period during the winter, with minimal or no activity observed during the rest of the year [1, 9]. Factors such as temperature, humidity, and UVB radiation have been found to influence the seasonality of the virus. However, further research is needed to better understand the factors driving these patterns worldwide [5, 10].

Many respiratory viruses have a relatively short incubation period, typically 2–3 days. In older children and adults, viral shedding is typically short-lived, lasting only a few days. However, in infants, young children, and immunocompromised individuals, viral shedding can persist for more than 4 weeks [4, 6]. This prolonged viral shedding can complicate infection control measures and make PCR testing difficult to interpret. Residual viral shedding from a recent but inactive infection is sometimes detected, potentially complicating the diagnosis of new disease [5, 9].

A variety of host, environmental, and social factors contribute to an increased risk of severe bronchiolitis in infants and children [8, 11]. Recognition of these risk factors is important for developing prevention strategies and implementing early measures to reduce disease severity [12, 13]. Factors that predispose a child to severe bronchiolitis include low birth weight, chronic lung diseases (bronchopulmonary dysplasia, asthma, cystic fibrosis), congenital heart defects (especially with right-sided bypass), immunodeficiencies, Down syndrome, neuromuscular diseases, children under 3 months of age, and chronic comorbidities. It was revealed that the main regional risk factors for the development of acute bronchiolitis in children are severe anemia (RR = 1.495) and chronic foci of infection in the mother (RR = 1.637), chronic intrauterine hypoxia of the fetus (RR = 1.402), low birth weight (RR = 1.572), the onset of acute bronchiolitis before 3 months (RR = 1.304), 5 or more people in the family (RR = 1.528), a burdened

heredity for bronchial asthma (RR = 1.598) and COPD (RR = 1.591) [5, 18, 19]. Exclusive breast feeding during the first 3 months of life is a modifiable protective factor against severe bronchiolitis in infancy and its associated health sequelae (e.g., childhood asthma), with the potential for substantial impact on public health. Environmental factors, such as exposure to tobacco smoke, exposure to air pollutants (both indoors and outdoors), and living at high altitudes (> 2500 m), are also significant. Social factors also contribute to the development of bronchiolitis in children, including twins or multiple births, living in overcrowded homes, having older siblings, and attending daycare [5, 12].

### Disease pathogenesis

Viral pathogens most often enter the body through the nasopharynx and the mucous membranes of the oral cavity or conjunctiva. RSV, the most common cause of bronchiolitis, initially replicates in the nasopharynx before spreading to the airway cells lining the terminal bronchioles. RSV primarily infects alveolar type I pneumocytes, with some involvement of alveolar type II pneumocytes, while basal cells remain intact. Aspiration of upper respiratory secretions and subsequent cell-to-cell dissemination typically leads to lower respiratory tract infection within 1–3 days after the initial upper respiratory tract infection.

Infection of airway cells lining the terminal bronchioles leads to cellular damage and activates local inflammatory responses. Viral inflammation triggers the release of cytokines and chemokines, leading to swelling, increased mucus production, and the recruitment of additional inflammatory cells to the airways [4, 7].

Dead bronchial epithelial cells and inflammatory cells are shed into the inflamed, mucus-filled airways, further worsening small airway obstruction. Infants are particularly susceptible to airway obstruction due to the small diameter of their airways, which can lead to wheezing and air trapping. Lung parenchymal atelectasis and the resulting hypoxia further contribute to varying degrees of respiratory failure [15].

The pathology of bronchiolitis includes necrosis of airway epithelial cells, as well as proliferation of bronchiolar epithelium and cellular infiltration of monocytes and T cells, affecting both bronchial and pulmonary arterioles. Neutrophilic infiltration can also be observed between vascular structures and small airways [1, 11, 13]. Airway obstruction and air trapping lead to increased airway resistance [1, 11, 13].

### History and key physical findings in diagnosis

The history and physical examination of infants with bronchiolitis typically reveal a characteristic clinical picture. In the first days of illness, symptoms include cough, nasal congestion, and rhinorrhea, with or without fever, as viral replication occurs in the upper respiratory tract. Parents often describe initial cold-like symptoms, which then progress to signs such as “strange breathing” or “rapid breathing”, difficulty feeding, or bluish discoloration of the lips and nail beds. They may also observe nasal flaring and

intercostal retractions as the infant attempts to optimize airflow [1, 11, 20].

On physical examination, vital signs may reveal a low-grade fever, rapid breathing, and hypoxia. A respiratory rate exceeding 100 breaths per minute is common and often contributes to feeding difficulties in young children. Pulse oximetry typically reveals varying degrees of hypoxia due to mucus plugging and atelectasis, leading to ventilation/perfusion imbalance [3, 13]. Cyanosis of the lips and nail beds may also be observed. Key physical signs include wheezing, nasal flaring, intercostal retractions, and abdominal breathing. Viral bronchiolitis is characterized by diffuse inspiratory and expiratory wheezing throughout the lung fields. A tired, pale child with labored breathing is an alarming sign of impending respiratory collapse, requiring urgent intubation and mechanical ventilation [7, 20].

In children, bronchiolitis is diagnosed primarily clinically. Diagnosis and assessment of disease severity should be based on a detailed history of the current illness and clinical features of the disease. Oxygen saturation levels can help determine the need for supplemental oxygen therapy and hospitalization. An important clinical indicator of the severity of the disease in a child is their ability to breastfeed or formula feed. Monitoring the child’s behavior during feeding is crucial, and if the infant exhibits cough, difficulty breathing, tachypnea, > 60 breaths per minute, or oxygen saturation < 92 % during feeding, hospitalization and supplemental oxygen therapy and intravenous fluids should be considered. Patients with severe respiratory distress may benefit from a trial of aerosols [3, 6, 7, 20]. In cases of severe hypoxia, endotracheal intubation and mechanical ventilation should be seriously considered, elevated CRP levels at admission are associated with increased disease severity and higher complication rates in children hospitalized with RSV bronchiolitis [10, 11].

Laboratory testing in patients with bronchiolitis should include viral identification, if possible. Rapid diagnostic tests, such as nucleic acid amplification, immunofluorescence, and enzyme immunoassay, are available for the detection of viral RNA or antigens in nasopharyngeal or other respiratory tract specimens. Cytokine profiling facilitates early diagnosis and effective therapy [12, 28]. These results can help physicians tailor patient evaluation and treatment. In addition to determining treatment strategies, this information is crucial for decisions regarding patient placement, isolation, and grouping of hospitalized patients. Chest radiography is generally not recommended for bronchiolitis because it often reveals nonspecific findings such as pulmonary hyperventilation, interstitial changes, and peribronchial thickening, which typically obscure the diagnosis [5, 11, 31, 32].

### Management and treatment of sick children

Treatment of bronchiolitis is primarily supportive and typically focuses on hydration, upper airway suctioning as needed, and monitoring for signs of respiratory distress or the need for intubation and mechanical ventilation. Children with oxygen saturation levels below 92 % in air should receive supplemental oxygen, and continuous pulse oximetry

metry monitoring is recommended for hospitalized patients [33, 34].

Antipyretics should be administered if fever occurs. Although bronchodilators are not always effective, aerosols may be considered, especially in children with severe respiratory distress [14, 23]. Glucocorticoids and racemic epinephrine have not been shown to be effective and are not recommended. Antibiotics should be prescribed only in cases with clear evidence of a comorbid infection in addition to bronchiolitis. If a child tests positive for influenza, antiviral medications are recommended. A monoclonal antibody targeting the F protein of respiratory syncytial virus is previously recommended for high-risk infants during the first year of life. It can positively impact the course of the disease.

Currently, two options are available for RSV prevention: vaccinating pregnant women with the RSV vaccine or administering the new monoclonal antibody nirsevimab to infants during the first RSV season if the biological parent has not received the RSV vaccine [7, 22, 23]. The Abrysvo vaccine has been approved for use in pregnant women to prevent RSV infection in infants during the first 6 months of life [23, 24]. First Italian survey on bronchiolitis management in primary care reveals substantial variability in diagnostic and treatment practices. Diagnostic inconsistency is associated with non-guideline-recommended prescribing. Standardized diagnostic criteria are needed. Nirsevimab prophylaxis was widely accepted, supporting its continued use to reduce the burden of bronchiolitis [25–27, 35].

Despite this, the American Academy of Pediatrics and other health organizations recommend age-appropriate vaccination of all children to prevent these infections. For children too young to be vaccinated, it is crucial to vaccinate family members and close contacts to minimize the risk of disease transmission [2].

## Differential diagnosis, prognosis, and complications

Bronchiolitis in children should be differentiated from gastroesophageal reflux, aspiration pneumonia, foreign body aspiration into the lower respiratory tract, congenital malformations (such as vascular rings or loops), asthma exacerbation, and anaphylaxis.

The prognosis for bronchiolitis in children is generally favorable; most infants recover within 5–7 days. Although some authors suggest an increased risk of developing asthma after bronchiolitis, only a small percentage of affected children develop asthma. A history of recurrent wheezing and a positive family history of asthma, allergies, or atopic dermatitis may increase the likelihood of these patients developing asthma in the future [36].

Complications of bronchiolitis in children are rare but can be severe, especially in premature infants or infants with underlying lung, cardiac, or immunocompromised conditions. Even healthy infants can develop acute or chronic complications, although most recover without complications [3, 15, 37]. Acute complications of bronchiolitis include aspiration, respiratory failure, apnea, secondary bacterial infections, and death. Chronic complications of bronchiolitis include recurrent episodes of wheezing and bronchiolitis obliterans.

## Conclusions

The respiratory syncytial virus is the leading infectious agent causing acute bronchiolitis in children. Identifying a specific viral cause can facilitate infection control measures and prevent nosocomial spread. It was revealed that the main regional risk factors for the development of acute bronchiolitis in children are severe anemia, and chronic foci of infection in the mother, chronic intrauterine hypoxia of the fetus, low birth weight, the onset of acute bronchiolitis before 3 months, 5 or more people in the family, a burdened heredity for bronchial asthma and COPD. According to most recent data, bronchiolitis definition encompasses a plethora of different clinical entities related to each subjects genetic and immune predisposition. Breastfeeding should be encouraged, however, as it provides additional protection for the infant from pathogens encountered by the mother to prevent the disease, RSV vaccination is recommended for pregnant women and infants at their first exposure during the respiratory season.

## References

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Bronchiolitis in Children: Diagnosis and Management (NICE Guideline, No. 9)*; National Institute for Health and Care Excellence (NICE): London, UK, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573086/>.
2. American Academy of Pediatrics. *Recommendations for the prevention of RSV disease in infants and children 2025: policy statement*.
3. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, et al. *Bronchiolitis*. *Lancet*. 2022 Jul 30;400(10349):392–406.
4. Teoh Z, Conrey S, McNeal M, Burrell A, Burke RM, et al. *Burden of respiratory viruses in children less than 2 years old in a community-based longitudinal US birth cohort*. *Clin Infect Dis*. 2023;77:901–909. doi: 10.1093/cid/ciad289.
5. Erickson EN, Bhakta RT, Tristram D, et al. *Pediatric Bronchiolitis*. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519506/>.
6. Aricò MO, Accomando F, Trotta D, Mariani A, Rossini C, et al. *Bronchiolitis: A Real-Life Report of Increasing Compliance to Treatment Guidelines*. *Children*. 2025;12(5):571.
7. *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Infants and Young Children: A Systematic Review*. *Vascular and Endovascular Review*. 2025 Oct;8(5s):43–54.
8. Hon KL, Leung AKC, Wong AHC, Dudi A, Leung KKY. *Respiratory Syncytial Virus is the Most Common Causative Agent of Viral Bronchiolitis in Young Children: An Updated Review*. *Curr Pediatr Rev*. 2023;19(2):139–149. doi: 10.2174/1573396318666220810161945.
9. Teoh Z, Conrey S, McNeal M, Burrell A. *Factors Associated With Prolonged Respiratory Virus Detection From Polymerase Chain Reaction of Nasal Specimens Collected Longitudinally in Healthy Children in a US Birth Cohort*. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024 Mar 19;13(3):189–195.
10. Chan CM, Wahab AA, Ali A. *Determining the Relationship of Meteorological Factors and Severe Pediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Central Peninsular Malaysia*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):1848. doi: 10.3390/ijerph20031848.
11. Rodríguez-Martínez CE, Midulla F, Nino G. *Viral Bronchiolitis in Infants in the Era of Targeted Therapies: What Now and What's Next?* *Pediatr Pulmonol*. 2025 Jul;60(7):e71215. doi: 10.1002/ppul.71215.

12. Geller RJ, Inhofe NR, Crifase CC, Espinola JA, Gallegos C, et al. Case-control study of exclusive breast feeding and severe bronchiolitis in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2023 Jul;37(5):425-435. doi: 10.1111/ppe.12966.
13. Loveys K, Borland ML, Oakley E, Babl FE, Cotterell E, et al.; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) Network. Risk Factors for Severe Bronchiolitis in Australian and Aotearoa New Zealand Infants: A Systematic Review. *J Paediatr Child Health*. 2025 Oct;61(10):1549-1565. doi: 10.1111/jpc.70165.
14. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, et al. UPDATE — 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023;49:19.
15. Virgili F, Nenna R, Di Mattia G, Matera L, Petrarca L, et al. Acute Bronchiolitis: The Less, the Better? *Curr Pediatr Reviews*. 2024;20(3): 216-223. doi: 10.2174/0115733963267129230919091338.
16. Karimova NI. The role of the CC16 gene polymorphism (A38G) in the development of chronic lower respiratory tract diseases in children. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. 2023;5:27-30.
17. Azimova KT, Garifulina LM. Genetic Polymorphism A38G of the CC16 Gene in Children with Acute Bronchiolitis. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2024;14(6):1694-1698. doi: 10.5923/j.ajmms.20241406.48.
18. Azimova KT. Acute bronchiolitis in children: diagnosis of risk factors for the development of broncho-obstructive conditions: Monograph. Samarkand; 2025. 111 p.
19. Sodikova NB, Zakirova UI, Karimjonov IA, Karimova UN. The role of IL6 gene polymorphism –174C/G in the development of recurrent bronchial obstruction in children of early school age. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2024;3(3):539-543. doi: 10.56121/2181-2926-2024-3-3-539-543.
20. Karimdzhanov IA, Azimova RA, Mallaev ShSh. Clinical and immunological features of the course of acute bronchiolitis in children. *Modern Education and Development*. 2026;41(1):324-334.
21. National Clinical Protocol for the Diagnosis and Management of Children with Acute Bronchiolitis. Tashkent; 2021.
22. Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, et al. Impact of nirsevimab immunization on pediatric hospitalization rates: a systematic review and meta-analysis (2024). *Vaccines*. 2024;12:640.
23. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Dec 28;389(26):2425-2435. doi: 10.1056/NEJ-Moa2309189.
24. Ocana de Sentuary C, Testard C, Lagrée M, Leroy M, Gasnier L, et al. Acceptance and safety of the RSV-preventive treatment of newborns with nirsevimab in the maternity department: a prospective longitudinal cohort study in France. *EClinicalMedicine*. 2025;79:102986.
25. Paulson S, Munro APS, Cathie K, Bedford H, Jones CE. Protecting against respiratory syncytial virus: an online questionnaire study exploring UK parents' acceptability of vaccination in pregnancy or monoclonal antibody administration for infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2025;44:S158-61.
26. Venkatesan P. First RSV vaccine approvals. *Lancet Microbe*. 2023 Aug;4(8):e577. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00195-7.
27. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Aug 25;72(34):920-925.
28. Abaturov AE, Agafonova EA, Nikulina AA. Development of the immune response in pneumococcal pneumonia. Part 2. *Modern Pediatrics*. 2016;5(77): 1-8.
29. Shamsiev FM, Turakulova H. Clinical and immunological features of broncho-obstructive syndrome in children. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2023;2(5):22-26. doi: 10.56121/2181-2926-2023-5-22-26.
30. Touati S, Debs A, Morin L, Jule L, Claude C, Tissieres P; PANDORA Study Group. Nirsevimab prophylaxis on pediatric intensive care hospitalization for severe acute bronchiolitis: A clinical and economic analysis. *Ann Intens Care*. 2025;15:56.
31. Lee CY, Sung CH, Wu MC, Chang YC, Chang JC, et al. Clinical characteristics and differential cytokine expression in hospitalized Taiwanese children with respiratory syncytial virus and rhinovirus bronchiolitis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2023;56(2): 207-432.
32. De Luca D, Pezza L, Vivalda L, Di Nardo M, Lepointeur M, et al. Critical care of severe bronchiolitis during shortage of ICU resources. *eClinical Medicine*. 2024;69:102450. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102450.
33. Picca M, Pezzini C, Baggi E, Manzoni P. Diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis in primary care: a survey of Italian family paediatricians. *Italian Journal of Pediatrics*. 2025;51:305.
34. Guidi C, et al. Management of Acute Bronchiolitis in Spoke Hospitals in Northern Italy: Analysis and Outcome. *Diseases*. 2024;12(1):25. doi: 10.3390/diseases12010025.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness in preventing RSV-associated hospitalizations among infants — United States, October 2022–February 2023. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:225-229.
36. Oppenlander KE, Chung AA, Clabaugh D. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2023;108(1):52-57.
37. Asseri AA. Respiratory Syncytial Virus: A Narrative Review of Updates and Recent Advances in Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Management and Prevention. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(11):3880. doi: 10.3390/jcm14113880.

Received 10.01.2026

Revised 12.02.2026

Accepted 23.03.2026

#### 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, Uzbekistan; e-mail: llkhamdzhan.karimdzhanov@tma.uz; <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>  
 R.A. Azimova, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan  
 D.H. Mavlonova, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan  
 G.A. Yusupova, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan  
 N.A. Israilova, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

**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.

Каримджанов І.А., Азімова Р.А., Мавлонова Д.Х., Юсупова Г.А., Ісраїлова Н.А.  
Ташкентський державний медичний університет, м. Ташкент, Узбекистан

### Сучасна діагностика та лікування бронхіоліту в дітей: огляд літератури

**Резюме.** Бронхіоліт у дітей — гостре інфекційне захворювання нижніх дихальних шляхів, спричинене переважно вірусними патогенами. Це одна з найпоширеніших хвороб у немовлят та дітей віком до 2 років і, відповідно, одна з провідних причин госпіталізації у цій віковій групі, особливо в зимовий період. Захворювання зазвичай починається з кількох днів симптомів ураження верхніх дихальних шляхів, як-от закладеність носа та ринорея, які потім прогресують до симптомів ураження нижніх дихальних шляхів, включаючи хрипи, кашель, труднощі з годуванням, дихальну недостатність, гіпоксію та зневоднення, що часто потребує невідкладної допомоги або госпіталізації для підтримувального лікування. Респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ) є найпоширенішою причиною, і очікується, що останні досягнення у вакцинації проти РСВ допоможуть зменшити глобальний тягар бронхіоліту. Лікування є переважно підтримувальним і спрямоване на регідратацію, очищення дихальних шляхів від секрету й моніторинг респіраторного дистресу. У тяжких випадках може знадобитися додаткова оксигенотерапія та штучна вентиляція легень. Метою цієї статті є огляд і опис сучасних

знань щодо епідеміології, патофізіології, клінічної картини, діагностики й лікування гострого бронхіоліту з особливим акцентом на оновлених даних та майбутніх перспективах лікування й профілактики. Проведено пошук опублікованих за останні 10 років систематичних оглядів (база Cochrane) і наукових статей (база PubMed). Використовували комбінацію наступних термінів: bronchiolitis, respiratory syncytial virus, epidemiology, risk factors, severity, diagnosis, clinic, diagnostic imaging, management, wheezing, prevention, vaccine. Критеріями включення були статті, що відповідають темі дослідження, а також огляди літератури, доступні в повному обсязі в цих базах даних. Крім того, проаналізовано посилання та доступні клінічні рекомендації з Великої Британії, США, Канади, Китаю, Італії. Критеріями включення були статті, що стосуються розглянутої теми, й огляди літератури, доступні в повному обсязі у вищезгаданих базах даних, а критеріями виключення — статті, опубліковані до 2016 року, і дублікати.

**Ключові слова:** бронхіоліт; респіраторно-синцитіальний вірус; тяжкість; фактори ризику; діти; лікування; профілактика; огляд