

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

Здоров'я[®] ДИТИНИ

ZASLAVSKY
Publishing House
mif-ua.com

Том 21, № 4, 2026

20 років журналу

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

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

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 21, № 4, 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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 21, № 4, 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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного медичного університету від 28.05.2026 р., протокол № 6

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

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 6,74
Зам. 2026-ch-154. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

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

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

<https://childshealth-journal.com>

Видавець Заславський О.Ю.

oleksandrzaslavsky@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

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

Наукові консультанти

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

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

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2026

© Донецький національний медичний університет, 2026

© Заславський О.Ю., 2026



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 21, № 4, 2026

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)



Co-founder:

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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 28.05.2026, Protocol № 6

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

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 6.74.

Order 2026-ch-154. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

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

www.mif-ua.com

<https://childshealth-journal.com>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

oleksandrzaslavsky@gmail.com

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)

Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)

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

Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)

Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)

Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)

Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)

Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

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

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

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

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Nikulina A.O. (Dnipro, Ukraine)

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

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

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності та годування груддю^{1, 2}
- у дорослих та дітей^{1, 2}

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для медичних і фармацевтичних працівників.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування та проконсультуйтеся з лікарем.

Скорочена інформація про лікарські засоби ІОДОМАРИН® 100 та ІОДОМАРИН® 200, РП UA/0156/01/01 та РП UA/0156/01/02

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 131 мкг/262 мкг, що еквівалентно йодиду 100 мкг/200 мкг (відповідно). **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гірмів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Виражені гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень, Геморагічний діатез, Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга – Брока). **Спосіб застосування та дози.** Дозування та тривалість застосування лікарського засобу для профілактичних заходів або для лікування захворювань щитоподібної залози лікар визначає індивідуально. Таблетки приймати після їди та заливати достатньою кількістю рідини; немовлятам та дітям віком до 3 років можна давати у подрібненому вигляді. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у пацієнтів

будь-якого віку, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду в дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. Дуже рідко: реакції гіперчутливості; гіпертиреоз, йодизм та інші; у поодиноких випадках – анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ІОДОМАРИН® 100, РП № UA/0156/01/01, дата останнього перегляду 30.04.2025.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ІОДОМАРИН® 200, РП № UA/0156/01/02, дата останнього перегляду 03.06.2025.

*За результатами роздрібного аудиту Sale Out Системи дослідження фармацевтичного ринку, бази даних «Pharmxplorer Plus Sale Out», продажі брендів з урахуванням маркетингової організації серед препаратів, що відносяться до АТС з Н03С (ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ) в Україні, в натуральному вираженні (у паковці) та грошовому (грн) за період сумарно з серпня 2024 року до липня 2025 року. Згідно з базою даних «Pharmxplorer Plus Sale Out»[®] ТОВ «Проксіма Рікчер Інтернешнл», 2024–2025. Доступні за посиланням: <https://pharmxplorer.com.ua/>

UA-Jod-12-2025-V1-Press. Останній перегляд 02.10.2025.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.

E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Зміст

Оригінальні дослідження

Марушко Ю.В., Хомич О.В.

Рекомендації гайдлайнів з використання
іпратропію броміду та фенотеролу в лікуванні
бронхообструктивного синдрому у дітей
дошкільного віку 7

Царик І.О., Пашковська Н.В., Паньків В.І.

Латентний автоімунний діабет у молоді:
характеристика метаболічного ендотипу
та антропометричні маркери диференціальної
діагностики 15

Dafer Mahammad Hussein Etaij,
Karrar Abdil Aziz Ali Beg, Nadia Abdulhussein Salih,
Ahmed Abdullah Mezher, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Транскатетерне закриття вторинних
дефектів міжпередсердної перегородки
під контролем трансторакальної
ехокардіографії: ефективність визначення
розміру пристрою та моніторингу
процедури за допомогою TTE 21

Prisillia Brigitta, I Kadek Suarca, I Wayan Bikin Suryawan

Співвідношення еозинофілів і лімфоцитів
та оцінка за шкалою тяжкості дитячої астми
під час вираженого загострення:
перехресне дослідження 27

Євтушенко В.В., Крамарьов С.О., Серякова І.Ю.,
Палатна Л.О., Дуднікова М.О.

Інтегральна прогностична шкала
на основі біомаркерів для оцінки ризику
ускладненого перебігу COVID-19 у дітей 33

Огляд літератури

Мавропуло Т.К., Бордій Т.А., Шварацька О.В.,
Плеханова Т.М., Калічевська М.В., Клименко О.В.,
Клімова В.О., Таран О.М.

Концепція «страхувальної сітки» у педіатрії:
практичний і освітній аспекти 42

Contents

Original Researches

Yu.V. Marushko, O.V. Khomych

Guideline recommendations on the use
of ipratropium bromide and fenoterol
in the treatment of bronchial obstruction
syndrome in preschool children 7

I. Tsaryk, N. Pashkovska, V. Pankiv

Latent autoimmune diabetes in youth:
characteristics of the metabolic endotype
and anthropometric markers for differential
diagnosis 15

Dafer Mahammad Hussein Etaij,
Karrar Abdil Aziz Ali Beg, Nadia Abdulhussein Salih,
Ahmed Abdullah Mezher, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Transthoracic echocardiography-
guided transcatheter closure
of secundum atrial septal defects:
efficacy of TTE-based device sizing
and procedural
monitoring 21

Prisillia Brigitta, I Kadek Suarca, I Wayan Bikin Suryawan

Eosinophil-to-lymphocyte ratio
and Pediatric Asthma Severity
Score during acute exacerbation:
a cross-sectional study 27

V.V. Yevtushenko, S.O. Kramarov, I.Yu. Seriakova,
L.O. Palatna, M.O. Dudnikova

An integrated biomarker-based prognostic
scale for assessing the risk of severe
COVID-19 in children 33

Review of Literature

T.K. Mavropulo, T.A. Bordiy, O.V. Shvaratska,
T.M. Plekhanova, M.V. Kalichevska, O.V. Klymenko,
V.O. Klimova, O.M. Taran

The concept of safety netting in pediatrics:
practical and educational aspects 42

ФРІВЕЙ®

При бронхоспазмі, ХОЗЛ та бронхіальній астмі¹⁻³



подвійна бронходилатація
для контролю бронхообструкції

Фрівей® КОМБІ

Фрівей® КОМБІ Небула



Іпратропію бромід +
Фенотерол

Готові до використання



інгаляційна терапія
бронхоспазму

Фрівей®

Іпратропію бромід

УДК 616.23/.24-053.2-085

Марушко Ю.В., Хомич О.В.

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

Рекомендації гайдлайнів з використання іпратропію броміду та фенотеролу в лікуванні бронхообструктивного синдрому у дітей дошкільного віку

Резюме. Актуальність. Бронхообструктивний синдром (БОС) є одним із найпоширеніших клінічних станів у дітей дошкільного віку та часто супроводжує гострі респіраторні інфекції, епізоди вірус-індукованого свистячого дихання та загострення бронхіальної астми. У міжнародних клінічних рекомендаціях як один із варіантів симптоматичної терапії БОС розглядається комбіноване застосування бронхолітиків короткої дії, зокрема β_2 -агоністів та антихолінергічних препаратів. З огляду на варіабельність клінічних підходів актуальним є узагальнення сучасних рекомендацій щодо використання іпратропію броміду та фенотеролу у дітей дошкільного віку. **Метою** роботи є узагальнення сучасних наукових даних щодо ефективності та безпеки застосування препаратів Фрівей і Фрівей Комбі у лікуванні БОС у дітей раннього та дошкільного віку. **Матеріали та методи.** Проведено систематичний аналіз наукових публікацій у базах PubMed, Scopus, Web of Science та Cochrane Library за період 2010–2026 років. До розгляду включалися клінічні дослідження, експериментальні роботи та міжнародні консенсуси, що описують застосування Фрівей чи Фрівей Комбі у дітей раннього та дошкільного віку з бронхообструктивною симптоматикою. **Результати.** Інгаляційна терапія із застосуванням іпратропію броміду або його комбінації з фенотеролу гідробромідом є обґрунтованим і ефективним підходом до симптоматичного лікування БОС у дітей раннього та дошкільного віку. Поєднання антихолінергічного та β_2 -адреноміметичного механізмів дії забезпечує виражений бронходилатаційний ефект, впливаючи як на вагусопосередкований бронхоспазм, так і на функціональне звуження дихальних шляхів, що має особливе значення у дітей з повторними або тяжкими епізодами БОС. У клінічній практиці для інгаляційної терапії можуть застосовуватися препарати іпратропію броміду (Фрівей), а також його фіксовані комбінації з фенотеролу гідробромідом (Фрівей Комбі), які поєднують два механізми бронходилатації. Клінічні дослідження та міжнародні рекомендації підтверджують доцільність використання такої комбінації у випадках недостатньої ефективності монотерапії β_2 -агоністами короткої дії, а також її сприятливий профіль безпеки при інгаляційному застосуванні. **Висновки.** Інгаляційні бронхолітичні засоби Фрівей та Фрівей Комбі є ефективними препаратами для лікування бронхообструктивного синдрому у дітей раннього та дошкільного віку.

Ключові слова: бронхообструктивний синдром; діти дошкільного віку; інгаляційна терапія; іпратропію бромід; фенотеролу гідробромід; бронхолітики; свистяче дихання

Вступ

Бронхообструктивний синдром (БОС) є однією з найпоширеніших респіраторних патологій у дітей раннього та дошкільного віку, особливо до 6 років, і становить значну медичну та соціальну проблему в педіатричній практиці й системі охорони здоров'я за-

галом [1, 2]. Дослідження показують, що до шкільного віку значна частина дітей має повторні епізоди хрипів та задишки, переважно у контексті гострих респіраторних інфекцій, що свідчить про високий ризик розвитку БОС та потребу у своєчасній діагностиці, ефективній профілактиці й лікуванні [3]. У дітей раннього віку

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

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

Для кореспонденції: Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

For correspondence: Yuriy V. Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

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

БОС найчастіше спричинений вірусними збудниками, серед яких респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) та риновірус відіграють провідну роль. RSV асоціюється з 70–80 % випадків гострого бронхіоліту у немовлят, тоді як риновіруси також є частим фактором вірусної обструкції та хрипів у перші роки життя [4]. У дітей дошкільного віку БОС часто має змішану природу: поряд із вірусними інфекціями зростає роль алергічних та імунологічних факторів, що підвищує ймовірність рецидивуючих епізодів хрипів і задишки. Респіраторні віруси залишаються ключовими тригерами загострень, особливо під час сезонних епідемій, тоді як у дітей із atopічним анамнезом чи підвищеною сенсителізацією до алергенів спостерігається більш тяжкий і тривалий перебіг БОС.

Поява БОС у ранньому віці зумовлена поєднанням вірусної інфекції та незрілої імунної відповіді дитячого організму, що призводить до запальних змін у слизовій оболонці бронхіол і порушення реологічних властивостей слизу. Ці патологічні процеси сприяють утрудненому видиху, залученню допоміжних дихальних м'язів та підвищеній роботі дихальної системи, що клінічно проявляється хрипами та задишкою [5]. Крім того, численні дослідження демонструють, що епізоди вірус-індукованого БОС у ранньому дитинстві є незалежними факторами ризику подальшого розвитку рецидивуючих хрипів і бронхіальної астми у старшому дитячому віці. Дослідження когорт показують значне підвищення ризику розвитку астми до 4–6 років після перенесеного вірусного бронхіоліту, що вказує на важливість не лише симптоматичного лікування, а й комплексного підходу до догляду за такими пацієнтами [6].

Респіраторні вірусні інфекції, що провокують БОС, мають сезонний характер і легко передаються у дитячих колективах, що зумовлює високі показники госпіталізації у зимові та весняні місяці. Такі часті епізоди не лише впливають на стан здоров'я дитини, але й створюють значне навантаження на систему охорони здоров'я, включно зі зверненнями по амбулаторну допомогу та стаціонарним лікуванням [7]. Незважаючи на те, що багато епізодів БОС мають транзиторний характер зі спонтанним поліпшенням із віком, ефективне та безпечне лікування є критично важливим для зменшення симптомів, запобігання ускладненням та підвищення якості життя дітей. Сучасні клінічні настанови підкреслюють необхідність адаптованого підходу до терапії бронхообструктивних проявів у різних вікових групах дітей на основі доказової медицини [8].

У цьому контексті особливу увагу привертає оптимізація фармакотерапевтичних стратегій при БОС у дітей, зокрема застосування бронхолітичних засобів та комбінованих інгаляційних препаратів, які ефективно поліпшують бронхіальну прохідність та зменшують прояви обструкції. Незважаючи на наявність сучасних клінічних рекомендацій, питання вибору оптимального препарату з урахуванням ефективності та профілю безпеки для дітей раннього та дошкільного віку, як-от Фрівей чи Фрівей Комбі, залишається актуальним, оскільки раннє втручання може суттєво вплинути на частоту рецидивів та якість життя маленьких пацієнтів

[9]. Саме це підкреслює необхідність детального аналізу сучасних фармакотерапевтичних підходів та їх адаптації до особливостей дитячого організму.

Метою роботи є узагальнення сучасних наукових даних щодо ефективності та безпеки застосування іпратропію броміду чи комбінації іпратропію броміду і фенотеролу гідроброміду в лікуванні БОС у дітей раннього та дошкільного віку.

Матеріали та методи

Проведено наративний огляд наукових публікацій у базах PubMed, Scopus, Web of Science та Cochrane Library за період 2010–2026 років. До розгляду бралися клінічні дослідження, експериментальні роботи та міжнародні консенсуси, що описують застосування іпратропію броміду чи комбінації іпратропію бромід + фенотерол у дітей раннього та дошкільного віку з бронхообструктивною симптоматикою. У рамках огляду оцінювалися ефективність терапевтичного впливу, профіль безпеки препарату, тривалість клінічного ефекту та здатність зменшувати частоту рецидивів обструктивних епізодів. Додатково аналіз включав системний огляд механізмів дії іпратропію броміду чи комбінації іпратропію бромід + фенотеролу гідробромід, що дозволяє комплексно оцінити їх роль у регуляції бронхіальної прохідності та контролі над симптомами ураження дихальних шляхів у дітей.

Результати та обговорення

Бронхообструктивний синдром є узагальненим терміном для комплексу клінічних проявів, які свідчать про порушення прохідності бронхів. Він виникає через звуження або часткову оклюзію дихальних шляхів [10]. До захворювань органів дихання, що супроводжуються БОС, належать інфекційно-запальні процеси (гострі респіраторні інфекції, бронхіт, бронхіоліт, пневмонія), алергічні хвороби (зокрема, бронхіальна астма), бронхолегенева дисплазія, вроджені аномалії бронхолегеневої системи, облітеруючий бронхіоліт, туберкульоз, пухлини трахеї та бронхів, а також сторонні тіла. Основними патофізіологічними факторами БОС у дітей є набряк слизової оболонки бронхів, підвищена секреція слизу та бронхоспазм. Крім того, значну роль у підвищенні бронхореактивності та розвитку БОС відіграють нейрорефлекторні механізми, що залежать від функціонування вегетативної нервової системи [11]. У дітей раннього віку домінує активність парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, що проявляється підвищеним тонусом бронхів і внутрішніх органів. Такий стан може спричинити звуження дихальних шляхів, посилене виділення слизу, а також впливати на травну систему через підвищену перистальтику та можливий рефлюкс. Ці особливості створюють передумови для виникнення бронхообструктивних епізодів. Переважання бронхоконстрикції над розширенням бронхів через парасимпатичну стимуляцію підвищує чутливість бронхів до подразників. Як наслідок, формується підвищена бронхореактивність, яка є ключовим механізмом розвитку рефлекторного бронхоспазму у дітей раннього віку. Розвитку БОС у дітей раннього віку

суттєво сприяють анатомо-фізіологічні особливості респіраторної системи [12]. Серед них виділяють гіперплазію залозистої тканини, секрецію густого слизу, відносно вузькі дихальні шляхи, незрілість місцевого імунітету, особливості будови діафрагми, недостатню ригідність грудної клітки та гіпоплазію гладком'язової системи бронхів. Важливу роль у формуванні бронхіальної обструкції відіграють також фактори преморбідного фону. До них належать порушення розвитку центральної нервової системи в перинатальний період, обтяжена алергологічна спадковість, підвищена бронхореактивність, рахіт, гіперплазія тимуса, перенесені респіраторні інфекції у віці 6–12 місяців.

У педіатричних дослідженнях автори аналізують вплив інфекції SARS-CoV-2 на формування БОС у дітей як у гострий період захворювання, так і в межах постковідного синдрому [13, 14]. Показано, що COVID-19 у дітей може супроводжуватися розвитком або посиленням бронхообструкції, зумовленої запальним ураженням термінальних і дистальних дихальних шляхів, порушенням мукоциліарного кліренсу та тимчасовими або стійкими структурними змінами бронхіального дерева [14]. Окремі публікації підкреслюють підвищений ризик розвитку БОС у дітей раннього віку, а також у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом чи перенесеними вірус-індукованими епізодами обструкції, що дозволяє розглядати SARS-CoV-2 як потенційний тригер рецидивуючих обструктивних захворювань дихальних шляхів у дитячому віці.

БОС у дітей має варіабельні клінічні прояви — від мінімальних функціональних змін до загрозливих для життя станів [15]. Оцінка ступеня тяжкості бронхіальної обструкції ґрунтується на сукупності клінічних ознак, даних фізикального обстеження та показників газообміну. Наведена табл. 1 узагальнює ключові клінічні та функціональні критерії, що дозволяють диференціювати легкий, середній та тяжкий перебіг БОС у дітей та можуть бути використані в практичній роботі лікаря для швидкої клінічної оцінки стану пацієнта [11].

Бронхообструктивна симптоматика у дітей раннього та дошкільного віку характеризується повторними епізодами утрудненого дихання, свистячого видиху та залученням допоміжної мускулатури. Такі епізоди зазвичай провокуються вірусними інфекціями дихальних шляхів і є основною причиною госпіталізацій у дітей віком до 6 років. Клінічне ведення дітей із БОС потребує системного оцінювання частоти обструктивних епізодів, тяжкості симптомів та впливу потенційних тригерів, що дозволяє визначити необхідність індивідуалізованої терапії та профілактичних заходів [16].

Сучасні клінічні настанови GINA (2026) наголошують, що раннє виявлення та контроль БОС є критично важливими для зменшення частоти рецидивів і запобігання розвитку хронічних ускладнень дихальної системи. Для дітей молодшого віку оцінка БОС повинна базуватися на комплексному клінічному огляді, об'єктивних даних та відповіді на стандартну бронхолітичну терапію. Такий підхід дозволяє адаптувати схему лікування відповідно до тяжкості симптомів, що сприяє зниженню частоти обструктивних епізодів та ризику госпіталізацій [17]. У рекомендаціях GINA також наголошується на важливості регулярного моніторингу клінічного статусу дитини, включно з оцінкою частоти симптомів, прихильності до лікування та потенційних тригерів обструкції, а методика лікування має бути адаптованою залежно від віку пацієнта та характеру проявів. Крім того, інші міжнародні гайдлайни відзначають, що для дітей із повторними обструктивними епізодами необхідне тривале контролююче лікування (controller therapy), яке починають при частих епізодах або недостатньому контролі симптомів, щоб оптимізувати перебіг захворювання і зменшити частоту загострень [18].

У настановах з ведення респіраторних захворювань у дітей від European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) підкреслюється, що при рецидивуючих епізодах БОС необхідно проводити системний моніторинг клінічного стану, що включає

Таблиця 1. Клінічні критерії оцінки ступеня тяжкості БОС у дітей

Ступінь тяжкості БОС	Клінічні прояви	Аускультация	Перкусія	Газообмін/показники функції зовнішнього дихання (ФЗД)
Легкий	Самопочуття не порушене; задишка та ціаноз у спокої відсутні	Бронховезикулярне дихання з подовженим видихом; сухі свистячі хрипи на видиху (wheezes)	Коробковий тон над легеньми	Газообмін у межах норми; обсяг форсованого видиху за 1-шу секунду, максимальна швидкість видиху, максимальні об'ємні швидкості — помірно знижені
Середній	Задишка експіраторного або змішаного типу у спокої; ціаноз носогубного трикутника; втягнення поступливих місць грудної клітки	Свистяче дихання чути на відстані	Коробковий тон над легеньми	ФЗД знижена; КОС порушено незначно ($PaO_2 > 60$ мм рт.ст., $PaCO_2 < 45$ мм рт.ст.)
Тяжкий	Самопочуття дитини порушене; шумне утруднене дихання за участю допоміжної мускулатури; наявний ціаноз	Свистяче дихання чути на відстані	Коробковий тон над легеньми	Різка зниження ФЗД; ознаки генералізованої обструкції бронхів ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст., $PaCO_2 > 45$ мм рт.ст.)

оцінку частоти симптомів, тригерних факторів та реакції на проведену терапію. Хоча більшість доступних рекомендацій стосуються діагностики астми в старших вікових групах, фахові документи також відзначають важливість якісної оцінки респіраторних проявів у дітей, оскільки це дозволяє виявляти підгрупи пацієнтів із повторними обструктивними проявами, які потребують подальшого контролю та втручання. Зокрема, ERS/ATS рекомендують використовувати об'єктивні показники, як-от оцінка рефрактерності до бронхолітиків або інші функціональні тести, для уточнення характеру обструкції у дітей, що має важливе значення для вибору подальшої терапії. В умовах частих або тяжких епізодів обструкції клінічні рекомендації передбачають тривале контролююче лікування (controller therapy) з метою зменшення частоти загострень та підтримки контролю над симптомами. Попри відсутність великої кількості рандомізованих досліджень у вікових групах раннього дитинства, наведені дані вказують на доцільність індивідуалізованого підходу до тривалого ведення таких пацієнтів та адаптації стратегії терапії відповідно до клінічної відповіді [19].

Українська клінічна настанова «Синдром бронхіальної обструкції у дітей (візінг, свистяче дихання)» систематизує сучасні підходи до діагностики, оцінки тяжкості та ведення дітей з повторними обструктивними епізодами дихання у ранньому та дошкільному віці [20]. Клінічна настанова підкреслює, що своєчасна діагностика і системне ведення дітей із БОС дозволяють зменшити частоту рецидивів, оптимізувати фармакотерапевтичні стратегії та знизити ризик ускладнень у подальшому. Ця настанова є важливим доповненням до міжнародних рекомендацій, як-от GINA та ERS/ATS, і забезпечує практичні орієнтири для педіатрів в Україні [17–20].

З огляду на рекомендації локальної клінічної настанови «Синдром бронхіальної обструкції у дітей (візінг, свистяче дихання)», що підкреслює важливість системного моніторингу, оцінки тяжкості симптомів та адаптації фармакотерапії, очевидно є потреба у виборі ефективних і безпечних бронхолітичних та комбінованих інгаляційних препаратів. У цьому контексті можна розглядати препарати Фрівей чи Фрівей Комбі як одні із перспективних засобів для ведення дітей раннього та дошкільного віку з повторними епізодами бронхіальної обструкції, оскільки їх використання відповідає як міжнародним, так і локальним практичним рекомендаціям щодо контролю симптомів та профілактики рецидивів.

Препарат Фрівей Комбі є комбінованим інгаляційним засобом, що поєднує два бронхолітичні компо-

ненти: фенотеролу гідробромід та іпратропію бромід. Допоміжний склад препарату включає: бензалконію хлорид, динатрію едетат, натрію хлорид, розведену хлористоводневу кислоту та очищену воду, що забезпечує стабільність і фармацевтичну придатність розчину для інгаляцій. Компоненти препарату та механізм дії з відповідною концентрацією діючих речовин в 1 мл розчину наведені у табл. 2. Ця комбінація поєднує швидку бронхолітичну дію фенотеролу з пролонгованим антихолінергічним ефектом іпратропію, що робить Фрівей Комбі ефективним засобом для контролю обструктивних епізодів у дітей раннього та дошкільного віку.

Важливою практичною перевагою лікарського засобу Фрівей Комбі Небула є готова до застосування форма розчину для інгаляцій. Одна поліетиленова небула містить 4 мл розчину — стандартну разову дозу для дорослих і дітей віком від 12 років, яка не потребує додаткового розведення. Для проведення інгаляції достатньо відкрити небулу та перенести її вміст безпосередньо до камери небулайзера. Такий формат зменшує кількість підготовчих маніпуляцій, спрощує використання препарату та робить небулайзерну терапію зручною як у стаціонарних умовах, так і вдома. Поєднання фенотеролу та іпратропію броміду забезпечує бронходилатацію завдяки двом взаємодоповнюючим механізмам дії.

Іпратропію бромід належить до четвертинних амонієвих сполук і характеризується антихолінергічною (парасимпатолітичною) активністю [21]. Його бронхолітичний ефект реалізується шляхом блокування вагус-опосередкованих рефлексів через конкурентний антагонізм до ацетилхоліну — основного медіатора парасимпатичної іннервації дихальних шляхів. Застосування антихолінергічних засобів перешкоджає підвищенню внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, що виникає внаслідок активації ацетилхоліном мускаринових рецепторів гладком'язових клітин бронхів [22]. У цьому процесі ключову роль відіграє внутрішньоклітинний сигнальний каскад за участю інозитол-1,4,5-трифосфату (IP_3) та діацилгліцеролу (DAG) [23].

Фенотеролу гідробромід належить до прямих симпатоміметичних агентів і в межах терапевтичних доз переважно активує β_2 -адренорецептори. За умов застосування у вищих дозах можливе залучення β_2 -адренорецепторів. Активация β_1 -адренорецепторів відбувається через Gs-білок, що зумовлює стимуляцію аденілатциклази та підвищення внутрішньоклітинного рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Зростання концентрації цАМФ супроводжується ак-

Таблиця 2. Характеристика основних компонентів препарату Фрівей Комбі

Компонент	Механізм дій	Концентрація діючих речовин в 1 мл розчину
Фенотеролу гідробромід	β -адреноміметик, який забезпечує швидке розширення бронхів	0,5 мг
Іпратропію бромід	Антихолінергічний ефект, що запобігає бронхоспазму та сприяє тривалому розширенню дихальних шляхів	0,261 мг (еквівалентно 0,25 мг іпратропію броміду безводного)

тивацією протеїнкінази А та подальшим фосфорилуванням низки регуляторних білків у гладком'язових клітинах дихальних шляхів. У результаті цих процесів знижується активність кінази легкого ланцюга міозину, гальмується гідроліз фосфоінозитидів та активуються кальційзалежні калієві канали, що сприяє розслабленню гладком'язових клітин бронхів [24]. Фармакологічна дія фенотеролу проявляється релаксацією гладких м'язів бронхів і судин, а також зменшенням реактивності дихальних шляхів у відповідь на бронхоконстрикторні стимули, зокрема гістамін, метахолін, холодне повітря та інгаляційні алергени, які беруть участь у реакціях негайного типу. Одноразове застосування препарату асоціюється з пригніченням вивільнення бронхоконстрикторних і прозапальних медіаторів із тучних клітин. Крім того, при інгаляційному введенні фенотеролу в дозі 0,6 мг було продемонстровано поліпшення мукоциліарного кліренсу. При досягненні підвищених концентрацій фенотеролу в плазмі крові, що частіше спостерігається при пероральному або внутрішньовенному введенні, відзначається зниження скоротливої активності міометрія. Застосування високих доз також може супроводжуватися метаболічними ефектами, зокрема активацією ліполізу та глікогенолізу, розвитком гіперглікемії та гіпокаліємії, остання зумовлена посиленням внутрішньоклітинним захопленням іонів калію, переважно скелетними м'язами. Кардіальні ефекти фенотеролу, зокрема тахікардія та підвищення частоти серцевих скорочень, пов'язані як із периферичними судинними механізмами, так і з прямою стимуляцією β_2 -адренорецепторів серця, а при перевищенні терапевтичних доз — β_1 -адренорецепторів. Подібно до інших β -адренергічних препаратів, можливе подовження інтервалу QTc, однак при застосуванні фенотеролу у формі дозованого аерозолу ці зміни мають мінімальний характер і, як правило, виникають при перевищенні рекомендованих доз. При використанні розчину для інгаляцій через небулайзер системна експозиція може бути вищою порівняно з дозованими аерозолями, хоча клінічне значення цього феномену залишається недостатньо визначеним.

У педіатричній практиці Фрівей та Фрівей Комбі застосовуються як бронхорозширювальні засоби для дітей з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів. Фрівей рекомендований переважно для підтримувальної терапії при астмі у дітей та ХОЗЛ, тоді як Фрівей Комбі, завдяки додаванню фенотеролу гідроброміду, забезпечує посилений бронхорозширюваль-

ний ефект, що особливо важливо у дітей із тяжкими або рецидивуючими обструктивними епізодами. У табл. 3 наведено порівняльну характеристику цих препаратів для педіатричної практики.

Комбіноване застосування двох бронхолітиків з різними механізмами дії забезпечує розширення бронхів шляхом впливу на незалежні ланки регуляції тонуусу бронхіальної гладкої мускулатури. Така фармакологічна взаємодія зумовлює адитивний бронхоспазмолітичний ефект, що обґрунтовує використання подібних комбінацій при захворюваннях бронхолегеневої системи, які супроводжуються порушенням прохідності дихальних шляхів. Застосування комбінованої терапії дозволяє досягти клінічно значущого бронхолітичного ефекту при використанні нижчих доз β_2 -адреноміметика, що створює передумови для індивідуалізації дозування та зниження ризику розвитку системних небажаних реакцій.

Відповідно до доказової клінічної настанови симптоматичне лікування БОС у дітей ґрунтується на застосуванні інгаляційних бронхолітиків короткої дії з урахуванням віку, маси тіла та тяжкості клінічних проявів [20]. Препаратами першої лінії визначені швидкодіючі β_2 -агоністи короткої дії, зокрема салбутамол, який рекомендований дітям віком від 4 років у формі небулайзерного розчину або дозованого аерозолу з дотриманням обмежень щодо максимальної разової та добової дози; у першу годину лікування допускається проведення до трьох інгаляцій під клінічним наглядом.

Водночас, з огляду на вікові обмеження щодо застосування салбутамолу в Україні, у дітей раннього віку, зокрема до 4 років, препаратом вибору для інгаляційної терапії БОС є комбінація іпратропію броміду та фенотеролу, яка забезпечує добрий бронхолітичний ефект та має сприятливий профіль безпеки в цій віковій групі. Комбінований бронхолітик рекомендується до застосування за допомогою небулайзера з індивідуальним підбором дози залежно від віку та маси тіла дитини, з попереднім розведенням фізіологічним розчином до стандартного інгаляційного об'єму. Дopusкається багаторазове застосування протягом доби згідно з клінічною відповіддю.

Для дітей старшого віку також можливе використання фіксованої комбінації іпратропію броміду та фенотеролу у формі дозованого аерозолу з метою зменшення гострого бронхоспазму або як складової підтримувальної терапії. Настанова підкреслює необхідність застосування інгаляційних пристроїв із використанням спейсера або маски, а також обов'язкового

Таблиця 3. Порівняльна характеристика Фрівей та Фрівей Комбі для дітей

Характеристика	Фрівей	Фрівей Комбі
Діюча речовина	Іпратропію бромід	Фенотеролу гідробромід та іпратропію бромід
Призначення	Бронхолітичний засіб, що застосовується як підтримувальна терапія при астмі та ХОЗЛ	Лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів підсилює бронхорозширювальний ефект завдяки комбінації β_2 -адреноміметика та інгібітора холінорецепторів
Форма випуску	Розчин для інгаляцій	Розчин для інгаляцій (флакон або небули)
Умови відпуску	За рецептом лікаря	За рецептом лікаря

навчання батьків і пацієнтів правильній техніці інгаляції та догляду за пристроями.

Результати систематичних оглядів і метааналізів підтверджують доцільність застосування комбінованої інгаляційної терапії антихолінергічними препаратами та короткодійними β_2 -агоністами у дітей із гострою бронхообструктивною симптоматикою. Зокрема, у метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень, проведеному Griffiths та Ducharme, було проаналізовано дані 20 клінічних випробувань за участю 2697 дітей із загостренням астми або бронхіальної обструкції різного ступеня тяжкості. Автори продемонстрували, що додавання інгаляційного антихолінергічного препарату до стандартної терапії короткодійними β_2 -агоністами вірогідно знижує ризик госпіталізації порівняно з монотерапією β_2 -агоністами, а також сприяє швидшому клінічному поліпшенню в перші години лікування. Комбінована терапія асоціювалася з кращою динамікою показників легеневої функції, зокрема пікової швидкості видиху та об'єму форсованого видиху, поліпшенням сатурації кисню та зменшенням потреби у повторних інгаляціях бронхолітиків у відділенні невідкладної допомоги. Водночас не було виявлено підвищення частоти серйозних побічних ефектів, а деякі небажані явища, характерні для β_2 -агоністів, зокрема тремор і нудота, спостерігалися рідше при застосуванні комбінованої схеми лікування. Отримані результати свідчать про клінічну перевагу поєднання двох фармакологічних класів у дітей із помірними та тяжкими обструктивними епізодами. Фармакологічне обґрунтування ефективності такої комбінації полягає у реалізації двох взаємодоповнювальних механізмів бронхолітичної дії. Антихолінергічні препарати, зокрема іпратропію бромід, блокують мускаринові рецептори та зменшують вагусно опосередкований бронхоспазм, що має особливе значення у дітей раннього віку, у яких холінергічний тонус дихальних шляхів є домінуючим. Одночасно короткодійні β_2 -агоністи, як-от фенотеролу гідробромід, стимулюють β_2 -адренорецептори гладкої мускулатури бронхів, активують аденілатциклазу та підвищують рівень циклічного АМФ, що призводить до релаксації бронхіальних м'язів. Синергічна дія цих двох механізмів забезпечує більш виражене та швидке розширення бронхів, ніж при застосуванні кожного з компонентів окремо. Важливою перевагою комбінованої терапії є можливість використання нижчих доз β_2 -агоніста при збереженні клінічної ефективності, що сприяє зниженню ризику системних побічних ефектів. Крім того, антихолінергічний компонент сприяє зменшенню секреції слизу та набряку слизової оболонки бронхів, що додатково поліпшує прохідність дихальних шляхів. Таким чином, поєднання антихолінергічних препаратів і короткодійних β_2 -агоністів відповідає сучасним уявленням про патофізіологію БОС у дітей і має переконливу доказову базу щодо ефективності та безпеки. Отримані дані узгоджуються з положеннями міжнародних клінічних рекомендацій та підтверджують доцільність застосування комбінованих інгаляційних препаратів, зокрема у дітей раннього та дошкільного віку з гострими обструктивними епізодами [25].

Систематичний огляд, опублікований у Cochrane Database of Systematic Reviews, оцінював ефекти антихолінергічної терапії у дітей віком до 2 років зі свистячим диханням (wheeze). В аналіз включено шість рандомізованих контрольованих випробувань, у яких загалом брало участь 321 немовля у трьох клінічних контекстах. Діти з гострим бронхіолітом або хронічними захворюваннями легень були виключені, що дозволяло зосередитися саме на групі зі свистячим диханням (wheeze), не обтяженим іншою патологією дихальної системи. Результати порівнювали ефективність антихолінергічних препаратів (наприклад, іпратропію броміду) порівняно з плацебо або β_2 -агоністами як монотерапією. Загальний аналіз показав, що поєднання антихолінергічного агента з β_2 -агоністом було пов'язане з меншою потребою у додатковому лікуванні у невідкладних умовах порівняно з β_2 -агоністом самостійно, проте не спостерігалось значущої різниці в частоті поліпшення клінічних відповідей, частоті дихання чи насиченні киснем у відділенні невідкладної допомоги. Також не було відзначено вірогідної різниці у тривалості госпіталізації при порівнянні іпратропію броміду з плацебо або у складі комбінованої терапії з β_2 -агоністом проти β_2 -агоніста окремо. Однак у деяких дослідженнях комбінація антихолінергіка та β_2 -агоніста асоціювалася з вірогідно кращими клінічними оцінками через 24 години після початку терапії порівняно з плацебо [26].

Інгаляційний бронхолітик Фрівей застосовується у дітей переважно при поодиноких або легких епізодах БОС, коли необхідна швидка антихолінергічна терапія для зменшення бронхоспазму. Його використання рекомендовано для симптоматичного контролю та як монотерапія у дітей, які не потребують комбінації з β_2 -агоністами, або у випадках, коли існує чутливість до інших бронхолітиків. Препарат може застосовуватися при легких формах бронхіальної астми для зменшення кількості нападів задишки та при початкових або легких проявах обструктивного компонента при ХОЗЛ у дітей, забезпечуючи швидке полегшення симптомів.

Препарат Фрівей Комбі містить поєднання антихолінергічного компонента та β_2 -агоніста короткої дії, що забезпечує більш потужний бронхолітичний ефект. Він рекомендований для дітей раннього та дошкільного віку, особливо при частих або тяжких епізодах БОС, коли монотерапія Фрівей є недостатньою. Комбінований препарат дозволяє швидше зменшити напади задишки та знизити ризик загострень, забезпечуючи більш стабільний контроль стану дитини.

Важливою практичною перевагою лікарського засобу Фрівей Комбі Небула є сучасна однодозова форма — готовий до застосування розчин для інгаляцій у поліетиленовій небулі. Одна небула містить 4 мл розчину, що відповідає рекомендованій разовій дозі для дорослих і дітей віком від 12 років. Розчин зазвичай не потребує додаткового розведення: для проведення інгаляції достатньо відкрити небулу та перенести її вміст безпосередньо до камери небулайзера.

Формат готової однодозової небули спрощує підготовку до процедури, мінімізує кількість додаткових

маніпуляцій і допомагає забезпечити точність застосування призначеної дози.

Таким чином, інгаляційна терапія із застосуванням іпратропію броміду або його комбінації з фенотеролом гідробромідом є обґрунтованим і ефективним підходом до симптоматичного лікування БОС у дітей раннього та дошкільного віку. Поєднання антихолінергічного та β_2 -адреноміметичного механізмів дії забезпечує ефективне розширення бронхів, впливаючи як на вагусопосередкований бронхоспазм, так і на функціональне звуження дихальних шляхів, що особливо важливо у дітей із повторними або тяжкими обструктивними епізодами. Клінічні дані та міжнародні настанови підтверджують доцільність використання такої комбінації у разі недостатньої ефективності монотерапії β_2 -агоністами, а також її сприятливий профіль безпеки при інгаляційному застосуванні.

Висновки

1. Бронхообструктивний синдром у дітей раннього та дошкільного віку залишається актуальною клінічною проблемою через високу частоту рецидивів, ризик ускладнень та вплив на якість життя, що зумовлює необхідність своєчасної та ефективної симптоматичної терапії.

2. Інгаляційні бронхолітичні засоби Фрівей та Фрівей Комбі є ефективними препаратами для лікування бронхообструктивного синдрому у дітей раннього та дошкільного віку. Препарат Фрівей чинить антихолінергічну дію шляхом блокади мускаринових рецепторів гладкої мускулатури бронхів, що сприяє поліпшенню функціонального стану дихальних шляхів. Комбінований препарат Фрівей Комбі, який поєднує іпратропію бромід і фенотерол, реалізує подвійний механізм дії — пригнічення вагусопосередкованих ефектів та стимуляцію β_2 -адренорецепторів, забезпечуючи більш виражений, швидкий і контрольований вплив на бронхіальну прохідність. Застосування як монотерапії, так і комбінованого препарату дозволяє індивідуалізувати підхід до лікування залежно від клінічної картини та тяжкості обструктивних проявів.

Список літератури

1. Al-Shamrani, A., Bagais, K., Alenazi, A., Alqwaiee, M., & Al-Harbi, A.S. (2019). Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management. *International Journal of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 6(2), 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.02.003>.
2. Marushko, Y.V., & Khomych, O.V. (2024). Management tactics of patients with acute stenosing laryngotracheitis (a review of the guidelines of medical communities). *Modern Pediatrics. Ukraine*, 7(143), 91–99. [https://doi.org/10.15574/SP.2024.7\(143\).9199](https://doi.org/10.15574/SP.2024.7(143).9199).
3. Bolbot, Y.K., Bordiy, T.A., Hodyatska, K.K., Petryk, N.M., & Lytovchenko, O.A. (2017). Особливості перебігу бронхообструктивного синдрому у дітей раннього віку залежно від рівня забезпеченості вітаміном D. *Здоров'я дитини*, 12(6), 688–695. <https://doi.org/10.22141/2224.0551.12.6.2017.112838>.
4. Ljubin-Sternak, S., & Meštrović, T. (2023). Rhinovirus — A True Respiratory Threat or a Common Inconvenience of Childhood? *Viruses*, 15(4), 825. <https://doi.org/10.3390/v15040825>.

5. Zhao, H., Wang, J., Luo, J., & Chen, Y. (2021). Risk Factors for Recurrent Wheezing in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children*, 8(12), 1176. <https://doi.org/10.3390/children8121176>.
6. Chen, S., Xu, X., Wu, M., Zhou, L., & Wang, Y. (2025). Risk factors for recurrent wheezing after infant bronchiolitis: A 6-year single-centre follow-up study in China. *Frontiers in Pediatrics*, 13, 1549475. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1549475>.
7. Do, Y.H., van Aalderen, W., Dellbrügger, E., et al. (2025). Objective detection of wheeze at home by parents through a digital device: usage patterns and relationship with SABA administration. *Pediatric Pulmonology*, 60(1), e27295. <https://doi.org/10.1002/ppul.27295>.
8. Shcherbatiuk, N.Y., & Borus, Z.Ya. (2024). Bronchial obstruction syndrome in children in the context of clinical guidelines and broncholytic therapy. *SWorldJournal*, 2(23-02), 3–8. <https://doi.org/10.30888/2663-5712.2024-23-00-010>.
9. Lizzo, J.M., Goldin, J., & Cortes, S. (2024). Pediatric asthma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved February 8, 2026, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551631/>.
10. Lindenhof, M., Roth, L., Mädel, C., et al. (2020). Wheeze and cough measurements at night in children with respiratory symptoms. *BMC Pediatrics*, 20(1), 556. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02455-5>.
11. Marushko, Y.V., Hyshchak, T.V., & Khomych, O.V., et al. (2024). Zakhvoriuvannia orhaniv dykhannia u ditei: Osoblyvosti perebihu ta suchasni metody likuvannia [Academic publication]. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/2125U000058/>.
12. McCready, C., Haider, S., Little, F., et al. (2023). Early childhood wheezing phenotypes and determinants in a South African birth cohort: longitudinal analysis of the Drakenstein Child Health Study. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 7(2), 127–135. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00304-2).
13. Courtwright, A.M., Diamond, J.M., & Goldberg, H.J. (2025). Retransplant- and bronchiolitis obliterans syndrome-free survival among COVID lung transplant recipients: A national cohort study. *Annals of the American Thoracic Society*. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202508-862OC>.
14. Marushko, Y.V., & Khomych, O.V. (2025). Post-COVID-19 health in children: From understanding pathogenesis to effective rehabilitation. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 2(146), 119–127. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.2\(146\).119127](https://doi.org/10.15574/SP.2025.2(146).119127).
15. Habukawa, C., Ohgami, N., Matsumoto, N., Hashino, K., Asai, K., Sato, T., & Murakami, K. (2020). A wheeze recognition algorithm for practical implementation in children. *PloS One*, 15(10), e0240048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240048>.
16. Rocha, B.M., Pessoa, D., Marques, A., Carvalho, P., & Paiva, R.P. (2020). Automatic Classification of Adventitious Respiratory Sounds: A (Un)Solved Problem? *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(1), 57. <https://doi.org/10.3390/s21010057>.
17. Rawat, S.S. (2025). Global Initiative for Asthma (GINA) 2025: A revolutionary document for management of asthma in children. *Journal of Pediatric Pulmonology*, 4(2), 29–30. https://doi.org/10.4103/jopp.jopp_27_25.
18. Fainardi, V., Caffarelli, C., Deolmi, M., et al.; Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. (2022). Management of Preschool Wheezing: Guideline from the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. *Journal of Clinical Medicine*, 11(16), 4763. <https://doi.org/10.3390/jcm11164763>.
19. Zhao, J., Liu, S., Liu, F., Lin, Y., Qin, J., Wang, X., & Luo, J. (2025). Comparison of ERS/ATS guidelines across versions: differences in the application of bronchodilator responsiveness criteria in pediatric

asthma by age subgroups (2005 vs 2021). *Italian Journal of Pediatrics*, 51, Article 299. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02142-0>.

20. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей», & Медична мережа «Добробут». (2020). Синдром бронхіальної обструкції у дітей (візінг, свистяче дихання): Клінічна настанова, заснована на доказах. <https://www.sworldjournal.com/index.php/swj/article/view/swj23-00-010>.

21. Chen, C., Wu, L., Wang, L., & Tang, X. (2024). Probiotics combined with Budesonide and Ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective analysis. *Medicine*, 103(10), e37309. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037309>.

22. Levy, B., Ziv, N., & Krause, I. (2025). Unilateral mydriasis: an unexpected effect of ipratropium bromide inhalation—a brief report. *European Journal of Pediatrics*, 184(4), 239. <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06072-1>.

23. Tunio, S., Strychowsky, J.E., Dzjoba, A., You, P., Madou, E., & Chen, B.A. (2024). The Use of Ipratropium Bromide for the Treatment of Pediatric Sialorrhea: A Retrospective Clinical Case Series. *The Annals*

of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology, 133(6), 560-565. <https://doi.org/10.1177/00034894241235523>.

24. Naveed, H., Munir, S., Rafiq, K., et al. (2023). Comparison of nebulised 3% hypertonic saline with ipratropium bromide in treatment of children with bronchiolitis: a randomized control trial. *Annals of Medicine and Surgery* (2012), 85(11), 5484-5490. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001174>.

25. Griffiths, B., & Ducharme, F.M. (2013). Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(8), CD000060. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000060.pub2>.

26. Everard, M.L., Bara, A., Kurian, M., Elliott, T.M., & Ducharme, F. (2002). Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD001279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001279>.

Отримано/Received 26.06.2026

Рецензовано/Revised 10.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 16.07.2026 ■

Information about authors

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

Olha V. Khomych, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: khomychov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

Conflicts of interests. Not declared.

Yu. V. Marushko, O. V. Khomych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Guideline recommendations on the use of ipratropium bromide and fenoterol in the treatment of bronchial obstruction syndrome in preschool children

Abstract. Background. Bronchial obstruction syndrome is one of the most common clinical conditions in preschool children and frequently accompanies acute respiratory infections, episodes of viral-induced wheezing, and exacerbations of bronchial asthma. International clinical guidelines consider the combined use of short-acting bronchodilators, particularly β_2 -agonists and anticholinergic agents, as one of the options for symptomatic therapy of bronchial obstruction. Given the variability of clinical approaches, summarizing current recommendations on the use of ipratropium bromide and fenoterol in preschool children remains relevant. The purpose of this study was to summarize current scientific evidence regarding the efficacy and safety of Freeway and Freeway Combi in the treatment of bronchial obstruction syndrome in young and preschool children. **Materials and methods.** A systematic analysis of scientific publications indexed in PubMed, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library was conducted for the period 2010–2026. Clinical studies, experimental research, and international consensus documents describing the use of Freeway or Freeway Combi in young and preschool children with bronchial obstructive symptoms were included. **Results.** Inhalation therapy using ipratropium bromide alone or its combination with fenoterol

hydrobromide represents a well-substantiated and effective approach to the symptomatic treatment of bronchial obstruction syndrome in young and preschool children. The combination of anticholinergic and β_2 -adrenergic mechanisms of action provides a pronounced bronchodilatory effect by influencing both vagally mediated bronchospasm and functional airway narrowing. This approach is particularly relevant in children with recurrent or severe episodes of bronchial obstruction. In clinical practice, inhalation therapy may include ipratropium bromide preparations (Freeway), as well as its fixed combinations with fenoterol hydrobromide (Freeway Combi), which has two complementary bronchodilatory mechanisms. Clinical studies and international guidelines support the use of such combinations in cases of insufficient response to short-acting β_2 -agonist therapy alone and demonstrate a favorable safety profile when administered by inhalation. **Conclusions.** Inhaled bronchodilators Freeway and Freeway Combi are effective therapeutic options for the management of bronchial obstruction syndrome in young and preschool children.

Keywords: bronchial obstruction syndrome; preschool children; inhalation therapy; ipratropium bromide; fenoterol hydrobromide; bronchodilators; wheezing

UDC 616.379-008.64-036.1-07-08-053.81(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.4.2026.1959>I. Tsaryk¹, N. Pashkovska¹, V. Pankiv²¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Latent autoimmune diabetes in youth: characteristics of the metabolic endotype and anthropometric markers for differential diagnosis

Abstract. Background. Latent autoimmune diabetes in youth (LADY) is an overlooked clinical entity on the autoimmune diabetes spectrum, typically manifesting between 16 and 29 years of age. Because endogenous insulin secretion is initially preserved and clinical features frequently overlap with type 2 diabetes mellitus, LADY is regularly misdiagnosed, which delays targeted therapeutic interventions. The aim of this study was to define the specific metabolic profile of young patients with LADY by comparing directly with classical type 1 diabetes mellitus (cT1DM) and latent autoimmune diabetes in adults (LADA). **Materials and methods.** We conducted a single-center cross-sectional study involving 106 individuals with validated autoimmune diabetes, stratified into three cohorts: cT1DM ($n = 40$), LADA ($n = 36$), and LADY ($n = 30$). Clinical tracks focused on fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio (WHtR). Group variations were examined using non-parametric statistical criteria. **Results.** Age at onset in the LADY group mirrored the cT1DM cohort but was drastically lower than in the LADA group ($p < 0.001$). Body mass index in LADY occupied a distinct middle ground, scaling higher than in cT1DM ($p = 0.005$) yet remaining lower than in LADA ($p = 0.002$). Interestingly, both waist circumference and WHtR in LADY tracked closely with cT1DM, falling well below the values observed in LADA (both $p < 0.001$). The median WHtR for LADY individuals did not breach the standard 0.5 cardiometabolic risk threshold. Among the tested metrics, WHtR demonstrated the highest sensitivity for mapping cardiovascular risk differences between LADY and LADA. The low WHtR in LADY indicates minimal central fat distribution and a benign metabolic setup. Conversely, elevated WHtR markers in LADA align with an accumulation of cardiovascular vulnerabilities and a higher baseline for future vascular issues. **Conclusions.** LADY functions as a distinct metabolic endotype characterized by early presentation, ongoing autoimmunity, and a favorable metabolic profile with low visceral adiposity. Using WHtR offers a simple, accessible clinical strategy to separate LADY from LADA, signaling which young patients require immediate pancreatic autoantibody screening.

Keywords: latent autoimmune diabetes in youth (LADY); adolescents; young adults; autoimmune diabetes mellitus; cardiometabolic risk; waist-to-height ratio; differential diagnosis

Introduction

Latent autoimmune diabetes in youth (LADY) remains an underdiagnosed variation of autoimmune diabetes (AD) that appears during late adolescence and early adulthood, specifically between 16 and 29 years of age. This specific age bracket represents a vulnerable phase where patients

typically transfer from pediatric healthcare frameworks into adult medical systems [1, 2].

Pathogenetically, LADY represents an age-centric phase of the broader AD continuum. Its adult counterpart, latent autoimmune diabetes in adults (LADA), typically surfaces after age 30. LADA involves a slow, progressive destruction

of pancreatic β -cells, allowing individuals to maintain insulin independence during the initial stages of the disease [3].

Both LADY and LADA feature circulating pancreatic β -cell autoantibodies alongside residual β -cell capacity at diagnosis. This overlapping presentation frequently causes clinicians to misclassify these conditions as type 2 diabetes mellitus (T2DM) or other non-autoimmune metabolic tracks in younger populations [2, 4].

Epidemiological registries indicate that roughly 9 % of young individuals initially managed for a T2DM phenotype actually have underlying LADY. Such data emphasize the critical need to establish practical autoantibody screening protocols engineered for adolescent and young adult demographics [1].

Modern diabetology increasingly views LADY as a transitional metabolic link bridging childhood classical type 1 diabetes mellitus (cT1DM) and adult LADA. Prior research indicates that autoimmune intensity, particularly glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) titers, correlates inversely with age at onset. Autoantibody titers drop progressively from LADY through older LADA phenotypes, while metabolic syndrome markers and baseline β -cell reservation increase with advancing age [1, 2].

However, the specific metabolic landscape of LADY in young cohorts remains partially obscured. Diagnostic confusion in this age group often results in the erroneous prescription of oral glucose-lowering drugs. This clinical misstep accelerates the exhaustion of endogenous insulin production and delays essential, disease-appropriate care [1, 2].

Recent international registry data, including findings from the large DPV network across Europe, show that patients experiencing slowly progressive AD occupy a unique middle zone regarding BMI and glycemic trajectories, establishing a distinct, age-specific cardiovascular risk profile [5].

Aim of the study. To map the distinct metabolic phenotype of young patients with latent autoimmune diabetes in youth and evaluate how it compares to classical type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults by analyzing age at onset, fat distribution metrics, and glycemic control profiles.

Materials and methods

Study design and characteristics of the groups

This investigation used a single-center, cross-sectional design. We enrolled 106 individuals with confirmed AD, dividing them into three distinct arms: group 1 (cT1DM, $n = 40$), group 2 (LADA, $n = 36$), and group 3 (LADY, $n = 30$).

Phenotypic allocation followed current international consensus criteria [6]. We diagnosed LADY using a combined framework of clinical and laboratory findings: onset age between 16 and 29 years; confirmed positivity for pancreatic β -cell autoantibodies (GAD65, IA-2, and/or ZnT8); C-peptide markers hovering near or slightly below the lower reference boundary; and sufficient endogenous insulin reserve to support glucose management without requiring immediate insulin injections at onset.

Examination methods

Every participant completed a structured clinical and laboratory assessment. Anthropometric profiling captured

height, weight, BMI, and waist circumference (WC). These variables were used to calculate individual waist-to-height ratios (WHtR). Carbohydrate metabolism evaluations included fasting plasma glucose (quantified via the glucose oxidase method) and glycated hemoglobin (HbA1c, analyzed using high-performance liquid chromatography).

Statistical analysis

Data processing was performed using Statistica 13.3 (StatSoft Inc.) and Microsoft Excel 2016. The Shapiro-Wilk test confirmed that continuous variables followed a non-normal distribution; thus, data are detailed as median (Me) alongside the interquartile range [Q25–Q75]. We evaluated variations between independent cohorts using the Mann-Whitney U test, while categorical variables were processed via Fisher's exact test. Continuous associations were parsed using Spearman's rank correlation coefficient (r). Statistical significance was set at a threshold of $p < 0.05$.

Ethical considerations

The institutional review board (Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University) reviewed and approved the study protocol (Protocol No. 4, December 18, 2025). All participants provided formal, written informed consent before enrollment.

Results

Table 1 details the core clinical and laboratory readouts collected across the three study cohorts.

Fasting plasma glucose and HbA1c tracks remained remarkably balanced across all three groups. This parity reveals a uniform baseline of metabolic dysregulation among participants at entry, regardless of their specific AD phenotype, providing a clean landscape to evaluate structural and anthropometric variations.

Because fasting glucose readings showed no statistical variation between LADY and cT1DM ($p = 0.468$), LADY cannot be viewed as a diluted or "mild" variation of autoimmune diabetes regarding early-stage hyperglycemia. These metrics track with established data showing that LADY populations exhibit significantly poorer β -cell performance than autoantibody-negative young T2DM cohorts, a direct outcome of their active autoimmune background [1].

Similarly, neither baseline glucose nor HbA1c can act as reliable markers to separate cT1DM, LADA, and LADY in a clinic setting. The elevated glycated hemoglobin markers seen at diagnosis highlight an urgent need for early treatment optimization and close clinical tracking to pull HbA1c levels below the target 7.0 %, protecting young patients from early micro- and macrovascular damage.

The onset age for the LADY cohort did not deviate significantly from the cT1DM group, yet it dropped more than two decades below the timeline seen in adult LADA ($p < 0.001$). This age alignment supports the model of an integrated AD spectrum, where LADY and cT1DM group into an early-manifestation cluster, while LADA represents a late-onset phenotype [1, 7].

The narrow interquartile range for age at diagnosis in the LADY cohort [19.0–23.0 years], compared to the broader spread in cT1DM [13.5–27.0 years], suggests a highly uni-

form clinical onset window for LADY. This timing could point to distinct, age-dependent immunopathogenic pathways driving β -cell loss between 16 and 29 years of age. Previous studies have verified that GADA titers decline as clinical onset occurs later in life, confirming a clear inverse relationship between age at manifestation and active insulinitis [1, 2].

Consequently, the 16–29 age bracket functions as a vital diagnostic threshold separating LADY from LADA. Young patients presenting with an apparent T2DM phenotype require targeted autoantibody screening to rule out LADY; misidentifying these individuals delays optimal management and accelerates early β -cell exhaustion [1, 2].

BMI tracking revealed a clear stepwise gradient across the AD spectrum. The median BMI in LADY occupied a distinct middle ground, scaling 10.4 % higher than in cT1DM ($p = 0.005$) but stopping 9.2 % short of the LADA cohort ($p = 0.002$). This trend underscores an anthropometric progression across autoimmune phenotypes, moving from lean profiles in cT1DM to modest weight acceleration in LADY, and peaking at overweight/obesity within LADA [1, 7].

By World Health Organization standards, the median BMI for LADY sits at the upper boundary of normal weight, whereas the median LADA profile falls into the overweight category.

LADY individuals displayed significantly lower BMI markers than LADA patients, which correlates with diminished insulin resistance and fewer metabolic syndrome traits. Past studies confirm that young people with LADY demonstrate lower overall insulin resistance and a healthier metabolic profile than autoantibody-negative T2DM peers, even though their β -cell reservation is much more fragile due to active autoimmunity [1].

This intermediate BMI pattern offers a useful clinical indicator for differential diagnosis. Young individuals showing

a clinical T2DM presentation but maintaining a BMI below 27 kg/m² carry a higher probability of underlying LADY and should be referred for autoantibody testing. Population registries demonstrate that excess body mass and obesity act as strong risk modulators for LADA, pointing to a dual role for insulin resistance and autoimmunity in older onset ranges [1, 7, 8].

Waist circumference values in LADY individuals matched cT1DM findings closely but dropped roughly 12 % below the measurements recorded in LADA ($p < 0.001$). This shows that LADY and cT1DM cohorts exhibit parallel levels of abdominal adiposity and visceral fat deposition, differentiating both phenotypes from the LADA cluster [1, 7, 9].

Per International Diabetes Federation (IDF) reference ranges, median WC values for both LADY and cT1DM stayed safely below the risk zones linked to metabolic complications < 80 cm for females and < 94 cm for males of European descent. Conversely, the LADA group neared or exceeded these specific thresholds.

The median gap in waist circumference between LADY and LADA measured 10.5 cm ($p < 0.001$), representing a structurally meaningful divergence in fat distribution. Data indicate that while LADA cohorts maintain a lower BMI, waist-to-hip ratio, and lipid load than traditional T2DM peers, they still carry a heavier metabolic burden and higher hypertension rates than classical T1DM individuals [9].

The restricted waist measurements in LADY document minimal visceral fat accumulation and a cleaner cardiovascular profile than seen in LADA. This confirms waist circumference as a practical tool to differentiate LADY from LADA in young adult clinical workflows [1].

We expanded this analysis by exploring WHtR as an integrated metric for structural cardiovascular vulnerability.

WHtR profiles in LADY showed no statistical deviation from cT1DM but remained 15.1 % lower than values

Table 1. Clinical and immunological characteristics of patients with LADY compared with LADA and classical T1DM (n = 106)

Parameter	cT1DM, n = 40	LADA, n = 36	LADY, n = 30
Age of onset, years	19.00 [13.50; 27.00]	41.00 [37.00; 45.50] $p_1 = 0.000$	20.00 [19.00; 23.00] $p_1 = 0.179$ $p_2 = 0.000$
Fasting plasma glucose, mmol/L	9.56 [8.08; 10.37]	9.37 [8.44; 10.78] $p_1 = 0.538$	9.97 [8.32; 10.32] $p_1 = 0.468$ $p_2 = 0.764$
HbA1c, %	8.85 [8.62; 9.38]	8.63 [7.55; 9.17] $p_1 = 0.095$	8.50 [7.20; 9.40] $p_1 = 0.221$ $p_2 = 0.833$
BMI, kg/m ²	21.88 [21.00; 24.97]	26.61 [24.99; 29.21] $p_1 = 0.000$	24.16 [22.86; 26.30] $p_1 = 0.005$ $p_2 = 0.002$
WC, cm	80.00 [68.50; 82.50]	87.50 [82.00; 94.00] $p_1 = 0.000$	77.00 [68.00; 82.00] $p_1 = 0.809$ $p_2 = 0.000$
WHtR	0.45 [0.43; 0.51]	0.53 [0.49; 0.55] $p_1 = 0.000$	0.45 [0.40; 0.48] $p_1 = 0.154$ $p_2 = 0.000$

recorded in LADA ($p < 0.001$). This finding confirms that LADY mirrors classical T1DM regarding central adiposity profiles [10–12].

WHtR is widely accepted as a highly sensitive anthropometric predictor of cardiometabolic risk. A WHtR threshold > 0.5 indicates elevated risk for vascular disease, T2DM, lipid imbalances, and hypertension — a relationship simplified by the clinical rule that an individual's waist should measure less than half their height [12]. Median WHtR measurements in the LADY and cT1DM arms remained below this critical 0.5 boundary, whereas the median LADA profile crossed into the risk zone.

Prior data show that WHtR often outperforms traditional BMI in predicting cardiometabolic outcomes. In diabetic populations, WHtR exhibits a robust linear relationship with risks for cardiovascular events, congestive heart failure, coronary artery disease, and stroke. Meta-analyses also reveal that WHtR correlates more strongly with future T2DM development than either standalone BMI ($p < 0.001$) or WHtR ($p < 0.001$). For tracking early-onset diabetes risk, WHtR achieves the strongest area under the ROC curve ($AUC = 0.80$) [11, 13, 14].

Crucially, the entire interquartile range for WHtR in the LADY cohort [0.40–0.48] rested entirely below the 0.5 line, proving that most of these young patients maintain a low-risk cardiovascular configuration.

Research confirms that a WHtR over 0.5 aligns with elevated risks for poor glycemic control, dyslipidemia, and arterial hypertension. Among adults with high HbA1c, a standard BMI/waist matrix misclassifies 15 % as “low risk”, whereas a WHtR assessment drops that misclassification rate to just 3 % [12].

Thus, WHtR stood out as the most precise anthropometric marker to differentiate LADY from LADA regarding systemic cardiovascular risk. The low WHtR in LADY charts minimal central adiposity and a healthy vascular profile. In contrast, elevated WHtR markers in LADA mark an accumulation of cardiovascular stressors, signaling a higher likelihood of future vascular events [5, 13].

Consequently, WHtR represents a simple, non-invasive tool for initial risk stratification in young patients presenting with autoimmune diabetes.

Discussion

The findings of this study demonstrate that LADY features a unique metabolic phenotype. This specific endotype blends characteristics of early-stage onset and sharp initial hyperglycemia — matching classical T1DM — with transitional anthropometric dimensions that place it between cT1DM and LADA.

A closer look at these core metabolic features allows us to map this distinct clinical endotype across several distinct areas.

Age profile and pathogenetic features

Regarding age at clinical presentation, LADY and cT1DM share an early-onset profile. The median age at diagnosis in our study was virtually identical between these cohorts, appearing more than two decades earlier than the LADA group. The remarkably tight interquartile range for age at onset in the LADY arm is particularly striking. This

narrow distribution points to a highly consistent patient demographic and suggests the involvement of specific, genetically timed mechanisms of autoimmune β -cell loss that operate primarily within the 16–29 age window.

These findings align with international data documenting an inverse relationship between age at diagnosis and the severity of insulinitis [1, 2]. Large multicenter studies show that GADA titers peak within LADY cohorts. As the clinical presentation shifts toward younger and older LADA demographics, this autoimmune intensity drops, while metabolic stressors and insulin resistance become the dominant drivers of the disease.

Anthropometric gradient

Our data map a clear structural gradient across the AD spectrum. This progression moves from lean or reduced body mass in cT1DM, through modest weight increases in LADY, to overt overweight and obesity in LADA. LADY individuals occupied a distinct middle ground for BMI, scaling significantly higher than cT1DM peers but stopping well short of LADA patients.

By international standards, the median BMI for LADY sits at the upper edge of normal weight, whereas the LADA median meets the threshold for overweight. Current epidemiological models identify excess weight and obesity as key environmental triggers for LADA. In older cohorts, low-grade adipose tissue inflammation and insulin resistance appear to interact with an underlying genetic susceptibility to autoimmunity, shaping the disease profile [7]. The intermediate BMI seen in LADY suggests that obesity is not the primary driver in this younger cohort. However, modest weight acceleration may still exert a modifying influence, supporting the concept of a “hybrid” phenotype that blends features of both main diabetes types.

Body fat distribution and cardiovascular risk

One of the most valuable clinical insights from this study is that, despite carrying a higher BMI than cT1DM patients, individuals with LADY exhibit a fat distribution pattern that mirrors cT1DM and diverges sharply from LADA. Visceral adiposity markers, including both WC and integrated WHtR, showed no statistical difference between LADY and cT1DM cohorts. Conversely, both metrics were substantially lower in LADY than in LADA.

Per IDF guidelines, waist measurements for LADY and cT1DM patients remained within low-risk reference boundaries. In contrast, LADA measurements neared or crossed these lines, confirming significant visceral fat accumulation. Among all tested metrics, WHtR emerged as the most precise marker for separating these conditions. The entire interquartile range for WHtR in the LADY group remained below the 0.5 risk line, a threshold strongly linked to elevated risks for cardiovascular disease, lipid imbalances, and hypertension [12]. The median LADA profile breached this line.

These tracks show that LADY individuals retain a healthy cardiovascular profile with minimal central fat distribution. Recent meta-analyses confirm that WHtR offers superior predictive value for cardiovascular risk than standalone BMI in glucose-dysregulated cohorts. Because WHtR combines waist measurements with height, adjusting for overall body

structure, a low WHtR serves as a key identifying trait of this unique LADY metabolic endotype.

Glycemic status at disease onset

In contrast to these structural variations, fasting plasma glucose and HbA1c profiles showed remarkable uniformity across all three groups. This parity highlights an identical degree of metabolic decompensation at diagnosis, regardless of onset age or AD subtype. The fact that fasting glucose in LADY mirrored cT1DM challenges the common clinical assumption that LADY represents a “milder” form of DM.

Young patients with LADY presented with severe hyperglycemia, indicating an aggressive autoimmune process and rapid β -cell loss compared to typical young-onset T2DM [1]. Additionally, all cohorts displayed suboptimal glycemic management at enrollment, with HbA1c markers sitting well above ADA-recommended targets. This pattern emphasizes the vital importance of rapid endotype identification, timely initiation of appropriate regimens, and early treatment optimization to protect remaining β -cell function and prevent early vascular complications in this young population.

Conclusions

LADY forms a unique metabolic endotype characterized by an early presentation window. With a normal body mass index and minimal central adiposity (marked by a WHtR coefficient below 0.5), it tracks closer to cT1DM and stands structurally apart from LADA (where WHtR meets or breaches 0.5).

Because this autoimmune process is frequently misidentified as young-onset T2DM, individuals aged 16–29 years presenting with a BMI under 27 kg/m², a waist circumference under 80 cm, and a WHtR under 0.5 require targeted autoantibody testing (GAD65, IA-2, ZnT8). Implementing this screening protocol is essential to confirm the diagnosis early and avoid inappropriate therapeutic strategies.

References

1. Cheng J, Tang X, Yan X, Huang G, Luo S, Zhou Z, Li X. Latent autoimmune diabetes in youth shows greater autoimmunity than latent autoimmune diabetes in adults: Evidence from a nationwide, multicenter, cross-sectional study. *Pediatr Diabetes*. 2022 Aug;23(5):578–587. doi: 10.1111/pedi.13348.
2. Sun Q, Yang M, Jing Y, Meng L, Zhang C, Ruan J, Wu N. Latent autoimmune diabetes in youth. *Front Immunol*. 2025 Nov 21;16:1691377. doi: 10.3389/fimmu.2025.1691377.
3. Pashkovska N, Tsaryk I. Latent autoimmune diabetes in adults: current data (review of literature and own data). *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2024;20(3):163–72. doi:10.22141/2224-0721.20.3.2024.1384.
4. Pashkovska N, Tsaryk I. Latent autoimmune diabetes in youth: a new challenge for the clinician (literature review and own data). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(8):857–865. doi: 10.22141/2224-0721.21.8.2025.1659.
5. Golomb RC, Tittel SR, Welters A, et al. Increased cardiovascular risk in people with LADA in comparison to type 1 diabetes and type 2 diabetes: Findings from the DPV registry in Germany and Austria. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(2):563–573. doi: 10.1111/dom.16048.
6. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. *Diabetes*. 2020;69(10):2037–2047.
7. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3205. doi: 10.1002/dmrr.3205.
8. Nolasco-Rosales GA, Ramírez-González D, Rodríguez-Sánchez E, et al. Identification and phenotypic characterization of patients with LADA in a population of southeast Mexico. *Sci Rep*. 2023 Apr 29;13(1):7029. doi: 10.1038/s41598-023-34171-2.
9. Hosszifalusi N, Vatai A, Rajczy K, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):452–7. doi: 10.2337/diabetes.26.2.452.
10. Oumer A, Ale A, Tariku Z, Hamza A, Abera L, Seifu A. Waist-to-hip circumference and waist-to-height ratio could strongly predict glycemic control than body mass index among adult patients with diabetes in Ethiopia: ROC analysis. *PLoS One*. 2022 Nov 9;17(11):e0273786. doi: 10.1371/journal.pone.0273786.
11. Luo M, Huang L, Wang H, Zhao L. Relationship between traditional and non-traditional obesity parameters and diabetes and early-onset diabetes: an analysis based on a large cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Sep 9;16:1593917. doi: 10.3389/fendo.2025.1593917.
12. Gibson S, Ashwell M. A simple cut-off for waist-to-height ratio (0.5) can act as an indicator for cardiometabolic risk: recent data from adults in the Health Survey for England. *Br J Nutr*. 2020 Mar 28;123(6):681–690. doi: 10.1017/S0007114519003301.
13. Liao J, Wang L, Duan L, Gong F, Zhu H, Pan H, Yang H. The association between waist circumference, weight-adjusted waist index, waist-to-height ratio and waist divided by height^{0.5} and the prevalence of cardiovascular diseases in patients with diabetes. *BMC Public Health*. 2025 Aug 19;25(1):2835. doi: 10.1186/s12889-025-24068-2.
14. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, et al. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):959–69. doi: 10.1093/aje/kws172.

Received 25.04.2026

Revised 02.06.2026

Accepted 08.06.2026

Information about authors

Iryna Tsaryk, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; phone: +380 (99) 442-76-94; <https://orcid.org/0000-0002-5781-2558>

Natalia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Endocrinology, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Information about funding. The study was conducted in the absence of external funding.

Authors' contribution. I. Tsaryk — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; N. Pashkovska — concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing the text; V. Pankiv — editing the text.

Царик І.О.¹, Пашковська Н.В.¹, Паньків В.І.²

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

Латентний автоімунний діабет у молоді: характеристика метаболічного ендотипу та антропометричні маркери диференціальної діагностики

Резюме. Актуальність. Латентний автоімунний діабет у молоді (LADY) — це недооцінена клінічна форма автоімунного діабету, яка зазвичай проявляється у віці від 16 до 29 років. Оскільки ендогенна секреція інсуліну спочатку збережена, а клінічні ознаки часто накладаються на такі за цукрового діабету 2-го типу, LADY регулярно неправильно діагностують, що затримує вибір терапевтичної тактики.

Мета: визначити специфічний метаболічний профіль у молодих пацієнтів із LADY шляхом безпосереднього порівняння з класичним цукровим діабетом 1-го типу (кЦД1) та латентним автоімунним діабетом у дорослих (LADA). **Матеріали та методи.** Проведено одноцентрове перехресне дослідження за участю 106 осіб із підтвердженим автоімунним діабетом, стратифікованих у три когорти: кЦД1 ($n = 40$), LADA ($n = 36$) і LADY ($n = 30$). Клінічно вивчали рівень глюкози в плазмі натще, глікованого гемоглобіну, індекс маси тіла, окружність талії та співвідношення окружності талії та зросту (WHtR). Варіабельність у групах досліджували за допомогою непараметричних статистичних критеріїв. **Результати.** Вік початку захворювання в пацієнтів із LADY був майже таким самим, як в осіб із кЦД1, і значно меншим, ніж при LADA ($p < 0,001$). Індекс маси тіла в групі LADY займав чітке проміжне положення: був вищим, ніж у пацієнтів із кЦД1 ($p = 0,005$), але нижчим, ніж при LADA

($p = 0,002$). Цікаво, що як окружність талії, так і WHtR у групі LADY тісно корелювали з показниками при кЦД1, значно поступаючи таким за LADA (обидва $p < 0,001$). Медіана WHtR в осіб із LADY не перевищувала стандартного порогу кардіометаболічного ризику 0,5. Серед протестованих параметрів WHtR продемонстрував найвищу чутливість щодо виявлення відмінностей у серцево-судинному ризику між LADY та LADA. Низький показник WHtR при LADY вказує на мінімальний центральний розподіл жиру і здоровий метаболічний фенотип. І навпаки, збільшення WHtR у групі LADA пов'язано з більшим серцево-судинним ризиком та вищим базовим рівнем судинних проблем у майбутньому. **Висновки.** LADY функціонує як окремий метаболічний ендотип, що характеризується раннім початком, постійним автоімунітетом та сприятливим метаболічним профілем із низьким рівнем вісцерального ожиріння. Використання WHtR пропонує просту й доступну клінічну стратегію для відокремлення LADY від LADA з указанням, яким молодим пацієнтам потрібен негайний скринінг на панкреатичні автоантитіла.

Ключові слова: латентний автоімунний діабет у молоді (LADY); підлітки; молоді люди; автоімунний цукровий діабет; кардіометаболічний ризик; співвідношення окружності талії та зросту; диференціальна діагностика

Dafer Mahammad Hussein Etaiji¹, Karrar Abdil Aziz Ali Beg¹, Nadia Abdulhussein Salih², Ahmed Abdullah Mezher³, Alaa Jumaah Manji Nasrawi²

¹College of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Najaf, Iraq

²College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

³Al Najaf Health Directorate, Al Zahra Teaching Hospital for Maternity and Children, Najaf, Iraq

Transthoracic echocardiography-guided transcatheter closure of secundum atrial septal defects: efficacy of TTE-based device sizing and procedural monitoring

Abstract. Background. Transesophageal echocardiography (TEE) is the established imaging guide for transcatheter atrial septal defect (ASD) closure, yet it also carries significant drawbacks, including the need for general anesthesia in children, increased procedural costs, and contraindications in select patients. Although transthoracic echocardiography (TTE) is a noninvasive and readily available alternative, the degree of reliability with which it can guide device sizing and deployment is still poorly defined. The purpose was to evaluate the safety and efficacy of TTE-guided/performed transcatheter closure of secundum ASDs, and determine whether TTE-based measurements in conjunction with real-time echocardiographic assessment are reliable for selecting occluder size. **Materials and methods.** This is a prospective study of 89 patients (66 females; mean age 23 years; range 2.5–68) who underwent TTE-guided transcatheter secundum ASD closure at Al-Najaf Cardiac Centre, Iraq, from January 2023 to December 2025. The reference ASD size was the maximal ASD diameter measured on multiview TTE. In group A ($n = 42$, < 20 mm), TTE diameter ± 2 –4 mm (15–20 %) of the measured defect size was considered, and in group B ($n = 47$, ≥ 20 mm), this allows a final device sizing of ± 5 –7 mm (20–25 %) above the defect measurement. The primary endpoint was successful closure with the TTE-selected device (no residual shunt/no structural interference). Secondary endpoints included overall procedural success, complications, and fluoroscopy time. **Results.** Transcatheter closure was successful in 86/89 (96.6 %) patients overall, and the TTE-selected device was accurate in 81/89 (91.0 %) patients. Successful device selection was 95.2 % (40/42) in group A and 87.2 % (41/47) in group B ($P > 0.05$). Adequate rims predicted superior outcomes (94.9 vs. 63.6 % for deficient rims; $P < 0.05$). In group B, an upsize of 20–25 % was superior to an upsize of 15–20 % (91.1 vs. 70 %; $P < 0.05$). No patient died. Complications were minor and occurred in 12 patients (13.4 %) — transient arrhythmia (8), groin hematoma (2), and trivial residual shunt (2). Of the three, two with a deficient posteroinferior rim and one with a superior rim had to be referred for surgical evaluation. **Conclusions.** TTE provides safe, reliable, and cost-effective guidance for transcatheter secundum ASD closure and accurate device sizing, especially when septal rims are adequate. For defects ≥ 20 mm, choosing a device 20–25 % larger than the TTE-measured diameter yields the best results. **Keywords:** atrial septal defect; transcatheter closure; transthoracic echocardiography; device sizing; occluder; congenital heart disease

Introduction

Only next in line to patent ductus arteriosus (PDA, 1–2 %) in prevalence among congenital heart defects is the atrial septal defect (ASD) with an incidence of approximately 0.2–0.5 per thousand live births, with females affected almost twice as often as males [1, 2]. The secun-

dum variant — at the fossa ovalis — represents 50 to 70 % of ASDs and is the subtype best amenable to percutaneous device closure [3].

In fact, transcatheter ASD closure was first performed by King et al. in 1976 [4], and both device design and imaging techniques have been significantly improved since then.

Currently, percutaneous closure has virtually replaced surgery in the management of secundum ASDs with optimal morphology owing to the high procedural success rates and low incidence of complications associated with this technique [5–7]. On the other hand, targeting an appropriate device size relies upon accurate measurement of the defect and diligent assessment of septal rims adjacent to a patent foramen ovale [8].

Nowadays, TEE is considered the gold standard of image guidance for transcatheter ASD closure, and this has been endorsed by clinical practice guidelines from different societies [9, 10]. Provides high-resolution visualization of the atrial septum, comprehensive characterization of defect geometry, and accurate assessment of the rim. That being said, TEE has come with disadvantages: general anesthesia is needed for the probe in kids (and many obstinate adults), taking time and expense, as well as a second skilled echocardiographer to complete the full procedure. This is also not indicated in cases of esophageal pathology [11, 12].

TTE offers an attractive alternative. It is completely noninvasive, readily accessible in most catheterization laboratories, and can be performed without sedation. Particularly in children and slender adults, subcostal windows provide near-perpendicular insonation of the septum and can yield image quality approaching that of TEE [13, 14]. Several single-center reports have shown promising results with TTE-guided closure [15–18], yet the literature remains sparse — especially regarding validated TTE-based algorithms for device sizing that could reduce or eliminate the need for balloon sizing.

We therefore undertook this study to determine whether TTE alone could serve as the primary imaging modality for guiding transcatheter secundum ASD closure, and to test whether a simple TTE-derived sizing protocol could reliably predict the correct occluder size.

Materials and methods

Study design and population

We conducted this prospective observational study at the Al-Najaf Cardiac Centre in Al-Najaf, Iraq, over three years, from January 2023 through December 2025. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Al-Najaf Directorate, Iraq (approval No. 2651, dated 23 December 2022), and written informed consent was obtained from all adult patients or from the parents or legal guardians of minors before enrollment. During that time, 95 consecutive patients were referred to our center for transcatheter closure of secundum ASD. Six of these patients had inadequate transthoracic acoustic windows and were switched to TEE-guided closure, leaving 89 patients in the final analysis.

Patients were excluded if they had completely absent septal rims, coexisting congenital heart defects that warranted surgery, established pulmonary vascular obstructive disease (pulmonary vascular resistance exceeding 8 Wood units), anomalous pulmonary venous drainage, recent myocardial infarction or unstable angina or decompensated heart failure, a maximum ASD diameter greater than 35 mm, or an inability to obtain adequate TTE images necessitating TEE guidance.

Echocardiographic assessment

All patients underwent a comprehensive TTE within 1-month prior to the procedure on one of three machines available at our center (Vivid E9, Philips CX50, or Vivid E95). We imaged all secundum ASDs from multiple standard windows: the parasternal short-axis view to assess the aortic rim, the apical four-chamber view to evaluate the atrioventricular valve rim and overall septal length, and subcostal views to visualize the superior and inferior vena cava rims. This diameter was defined as the “reference” dimension for device sizing and was obtained from either view, depending on which yielded the larger ASD diameter.

We graded each septal rim as adequate if it measured 5 mm or more, deficient if it fell between 3 and just under 5 mm, or absent if it was less than 3 mm. When a rim was deficient, we recorded which one was affected — anterosuperior, posteroinferior, or superior. Any patient with absent rims was excluded from the study.

Device selection protocol

All closures were performed with the Occlutech Figulla Flex II ASD Occluder (Occlutech AB, Helsingborg, Sweden). We chose the device size using a straightforward TTE-based algorithm that depended on defect diameter:

— group A (ASD maximum diameter < 20 mm): device selected 2–4 mm (approximately 15–20 %) larger than the maximum TTE-measured ASD diameter;

— group B (ASD maximum diameter ≥ 20 mm): device selected 5–7 mm (approximately 20–25 %) larger than the maximum TTE-measured ASD diameter.

Balloon sizing was reserved for situations in which the TTE measurements were deemed inconclusive; this applied to only 7 of 89 patients (7.9 %), and the decision was left to the operator’s judgment.

Procedural technique

Adult patients underwent the procedure with local anesthesia alone, whereas children received either deep sedation or general anesthesia depending on age and cooperation. We accessed the right femoral vein and placed a 7–8 Fr sheath, then administered heparin at 100 IU/kg to achieve an activated clotting time > 200 seconds. Right heart catheterization was routinely performed to document pulmonary artery pressures. For patients aged 40 years or older, we also performed coronary angiography.

A stiff 0.035-inch guidewire was then passed through the defect and positioned in the left upper pulmonary vein, after which the appropriately sized delivery sheath was advanced over it. The occluder was loaded into the sheath, pushed to its tip, and deployed under simultaneous fluoroscopic and TTE monitoring. Next, we withdrew the assembly against the septum and opened the waist and right atrial disc. In four ways, we interrogated the device position (fluoroscopy to confirm parallel disc orientation; “Minnesota wiggle” to assess stability; TTE from subcostal, apical, and short-axis windows in confirming if discs were well seated without encroaching on the mitral valve or pulmonary veins; contrast injection to the right atrium to exclude residual shunt) prior to release of the device from cables.

Outcome definitions

Our primary endpoint was whether the device size initially chosen by TTE achieved complete closure — meaning no residual shunt on color Doppler and no encroachment on the mitral valve or right upper pulmonary vein. Secondary endpoints were overall procedural success (including cases where a larger device had to be substituted), mortality, procedural complications, fluoroscopy time, and total procedure duration.

We classified complications as minor if they consisted of a transient arrhythmia, a groin hematoma, or a trivial residual shunt, and as major if they involved device embolization, cardiac perforation, stroke, or death. Postprocedural aspirin (3–5 mg/kg/day in children; 100 mg/day in adults) was prescribed for six months. Follow-up TTE was performed at 24 hours, 1 and 6 months after the procedure to assess device position, residual shunting, and complications.

Statistical analysis

All statistical work was done in IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY). We present continuous data as mean $\pm$ standard deviation or median (range) and categorical data as counts with percentages. Between-group comparisons for categorical variables were performed using Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test when expected cell counts were below 5. Continuous variables were compared with the independent samples t-test. Significance was set at a two-tailed $P < 0.05$.

Results

Patient characteristics

Of the 95 patients originally referred, 89 fulfilled our inclusion criteria — 66 women and 23 men (a 2.9 : 1 female-to-male ratio). Their ages ranged from 2.5 to 68 years (mean 23 years), and body weight from 14 to 95 kg (mean 51 kg). The remaining 6 patients were transferred for TEE-guided closure due to suboptimal acoustic windows. In the 89 study patients, 78 (87.6 %) had centrally positioned defects with all rims measuring ≥ 5 mm, while 11 (12.4 %) had at least one deficient rim — anterosuperior (aortic) in 8, postero-inferior in 1, and superior in 2. We divided the cohort into group A (defect < 20 mm; $n = 42$) and group B (defect ≥ 20 mm; $n = 47$).

Overall procedural outcomes

Percutaneous closure was achieved in 86 of the 89 patients (96.6 %). The three failures all occurred in group B and involved deficient rims — one postero-inferior and two superior — and these patients were sent for surgical repair. Every patient in group A was successfully closed (42/42,

100 %), compared with 44/47 in group B (93.6 %; $P < 0.05$). The devices used ranged in size from 7.5 to 40 mm. On average, fluoroscopy lasted 13 minutes (range: 6–25), and the total procedure took 52 minutes (range: 22–120) (Table 1).

Device-selection accuracy.

In 81 out of 89 cases (91.0 %), the device size originally selected using TTE was confirmed. Larger devices were successfully used to secure closure in five of these patients, while three (all with deficient rims) required surgical referral. Based on group, the percentage of correct TTE-selected size was 40/42 (95.2 %) in group A and 41/47 patients (87.2 %) in group B, a difference that did not reach statistical significance ($P > 0.05$) (Table 2).

Impact of rim status on completion

Outcomes were clearly influenced by rim adequacy. Of the 78 patients with adequate rims, the TTE-selected device was successfully deployed in 74 (94.9 %). In contrast, of the 11 patients who had at least one deficient rim failed closure using the initially selected size in 4 cases (36.4 %) — a significant difference ($P < 0.05$). In contrast, for group B the variation was marked: an upsizing of 15–20 % yielded success in only 70.0 % (7/10) but at a margin of 20–25 %, success leapt to 91.1 % (34/37, $P < 0.05$). This translates into a practical recommendation for defects ≥ 20 mm, using a device about one quarter wider than the TTE diameter appears to be optimum.

Complications

This series did not have a single death. Minor complications occurred in 12 patients (13.4 %), including transient arrhythmias ($n = 8$, which resolved spontaneously or with minimal medical intervention), groin hematomas ($n = 2$), and small residual shunts on follow-up ($n = 2$). None of the patients had major adverse events, which include device embolization, cardiac perforation, or stroke. The incidence of complications was higher in group B (10/47, 21.3 %) than in group A (2/42, 4.8 %; $P < 0.05$). Fluoroscopy was also significantly shorter when the initially selected device was sufficient (mean 10.8 minutes) than when upsizing or surgical referral was required (mean 14.2 minutes; $P < 0.05$).

Balloon sizing

Balloon sizing was utilized for a total of only 7/89 patients (7.9 %), and all but one were in group B, where balloons were used in 6 of the 7. Cord closure was ultimately achieved in six of seven (85.7 %). The accuracy of TTE-based measurements in this population is emphasized by our ability to avoid balloon sizing in more than 92 % of cases.

Table 1. Overall transcatheter closure success by ASD size group, n (%)

ASD size	Successful	Failed	Total
Group A (< 20 mm)	42 (100)	0 (0)	42
Group B (≥ 20 mm)	44 (93.6)	3 (6.4)	47
Total	86 (96.6)	3 (3.4)	89

Note (here and in Tables 2, 4): $P < 0.05$ (chi-squared test).

Discussion

In summary, our take-home message is that TTE alone as an image-guided procedure can obtain high transcatheter ASD closure rates comparable to many reported with TEE. Overall procedural success was 96.6 %, and the device size selected by TTE alone was accurate in 91 % of cases, both comfortable within the low discrete error rate of 95–98 % detailed in some TEE-guided series [5, 19, 20].

There is no doubt that TEE still represents the gold standard — it provides excellent septal resolution and accurate rim assessment [9, 10]. Yet its practical downsides are well recognized. Every child and most young, anxious patients need general anesthesia for the esophageal probe, which drives up both risk and cost [11]. Patients with esophageal pathology — including those with the VACTERL association — may not be candidates at all [15]. Moreover, TEE-guided procedures demand a trained echocardiographer at the table throughout, a resource that not every center can spare. ICE has emerged as a partial solution, but the dedicated catheter is expensive and requires its own femoral venous access [21].

A practical highlight of our approach is the sizing algorithm itself. By choosing a device 15–20 % larger than the TTE diameter for defects under 20 mm and 20–25 % larger for defects at or above 20 mm, we largely bypassed balloon sizing — it was used in fewer than 8 % of our patients. In contrast, traditional TEE-guided protocols use it almost universally [22]. This is in line with the broader push to move away from balloon sizing, as described by Hijazi and colleagues [8], and corroborates earlier observations by Rao et al. [23] and Jan et al. [24], who found good agreement between TTE-derived and balloon-stretched ASD diameters.

Not surprisingly, defect size influenced both the feasibility of a TTE-only approach and the optimal sizing strategy.

The fact that all three of our failures were in group B is consistent with findings from others — larger ASDs are harder to close percutaneously and tend to have more problematic rims [25, 26]. What we found particularly informative was the difference in outcomes within group B depending on the degree of oversizing: success increased from 70.0 % with a 15–20 % margin to 91.1 % with a 20–25 % margin ($P < 0.05$). From a practical standpoint, this suggests that larger defects need a more generous device-to-defect ratio, probably because the tissue is more compliant and there is a greater risk of the device prolapsing through.

One of the most crucial variables in whether or not the TTE-selected device functioned was rim status. In comparison, device-selection accuracy was 94.9 % with sufficient rims but only 63.6 % with insufficient rims ($P < 0.05$). Surprisingly, a small aortic (anterosuperior) rim was not by itself an exclusion criterion—a result that resonates with the findings of Huang et al. [27] and the published consensus illustrated by the aortic rim contributing least with regards device anchoring [8]. The most difficult problem was a deficiency in the posteroinferior or superior rims; all 3 patients who required surgery ultimately had at least 1 of these rim compromised.

Safety was reassuring. There was an overall complication rate of 13.4 %, and all events were minor (9.0 % transient arrhythmias, and 2.2 % each groin hematomas as well as small residual shunts), with no deaths, no device embolization, and no strokes. These figures are comparable to those of larger multicenter registries [5, 28, 29]. Our group has previously demonstrated the safety of pharmacological management of other congenital heart conditions in children at the same center [30]. Indeed, the fact that complications occurred approximately four-fold more frequently in group B than group A (21.3 vs. 4.8 %; $P < 0.05$) likely reflects the

Table 2. Success of TTE-selected device size by ASD group, n (%)

ASD size	Selected device successful	Larger device or failed	Total
Group A (< 20 mm)	40 (95.2)	2 (4.8)	42
Group B (≥ 20 mm)	41 (87.2)	6 (12.8)	47
Total	81 (91.0)	8 (9.0)	89

Table 3. Effect of device-to-defect size ratio on closure success

ASD size	15–20 % upsizing, n	Success, n (%)	20–25 % upsizing, n	Success, n (%)	P value
Group A (< 20 mm)	26	24 (92.3)	16	16 (100)	> 0.05
Group B (≥ 20 mm)	10	7 (70.0)	37	34 (91.1)	< 0.05
Total	36	31 (86.1)	53	50 (94.3)	< 0.05

Table 4. Closure success by rim status, n (%)

Rim status	Selected device successful	Larger device or failed	Total
Adequate rims	74 (94.9)	4 (5.1)	78
Deficient rims	7 (63.6)	4 (36.4)	11
Total	81 (91.0)	8 (9.0)	89

greater technical burden of placing a larger occluder and also the higher prevalence of deficient rims observed with larger defects.

The procedural times — average fluoroscopy time of 13 minutes and total case time of 52 minutes — are generally consistent with other reports on TTE-guided procedures. Li et al. For example, a mean fluoroscopy time of 13.6 ± 5.9 minutes [16] was reported but total procedure time was longer at 86 ± 13 minutes. The total time over all your single operator experience may be short since in our practice they are almost never sized balloons. Interestingly, fluoroscopy was also significantly shorter when the first selected device was the correct one (10.8 vs 14.2 minutes; $P < 0.05$), suggesting that accurate upfront sizing is accompanied by lower radiation exposure as well.

We recognize several limitations. Ours was a single-center experience with no concurrent TEE control arm, so we cannot make head-to-head comparisons between the two modalities. The 6 patients (6.3 %) excluded for poor acoustic windows are a reminder that TTE guidance has a built-in selection bias — it only works when the images are good enough. Our deficient-rim subgroup was small ($n = 11$), which limits what can be concluded about that population with any statistical confidence. We also lack long-term follow-up beyond the 6-month echocardiographic check, and the exclusive use of the Occlutech device means our results may not be directly applicable to other occluder platforms.

Conclusions

Based on our experience with 89 patients, we conclude that TTE can serve as a reliable and cost-effective imaging guide for transcatheter secundum ASD closure, particularly when the septal rims are adequate. Our straightforward sizing rule — 15–20 % oversizing for defects under 20 mm and 20–25 % for larger ones — achieved 91 % device-selection accuracy with very little need for balloon sizing.

The main caveat is that deficient posteroinferior and superior rims remain a real obstacle, and in such cases, the operator should be prepared to bring in TEE or ICE for additional guidance. That said, TTE-guided closure is especially appealing for children — who can avoid general anesthesia — and for centers with limited access to TEE.

Larger, multicenter trials that include a concurrent TEE comparison arm and longer-term follow-up will be needed to confirm and refine TTE-based closure protocols.

References

- Porter CJ, Edwards WD. Atrial septal defects. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 632-645.
- Fyler DC. Atrial septal defect secundum. In: Nadas' Pediatric Cardiology. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1992. 513-524.
- Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th ed. Philadelphia: Mosby; 2008. 161.
- King TD, Thompson SL, Steiner C, et al. Secundum atrial septal defect: nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA*. 1976;235(23):2506-2509.
- Masura J, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):505-507.
- Butera G, Carminati M, Chessa M, et al. CardioSEAL/STARFlex versus Amplatzer devices for percutaneous closure of small to moderate atrial septal defects. *Am Heart J*. 2004;148(3):507-510.
- Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defect: review of registry of complications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63(4):496-502.
- Fu YC, Cao QL, Hijazi ZM. Closure of secundum atrial septal defect using the Amplatzer Septal Occluder. In: Bentham Science. *Percutaneous Interventions for Congenital Heart Disease*. 2007. 256-275.
- Kleinman CS. Echocardiographic guidance of catheter-based treatment of atrial septal defect: transesophageal echocardiography remains the gold standard. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(2):128-134.
- Cooke JC, Gelman JS, Harper RW. Echocardiologist's role in the deployment of the Amplatzer atrial septal occluder device in adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(6):588-594.
- Feldman T, Hijazi ZM, Abdullah Al-Qbandi MH, Sievert H. *Transcatheter Closure of ASDs and PFOs: A Comprehensive Assessment*. Minneapolis: Cardiotext; 2010. 177-194.
- Mullins CE. Transcatheter atrial septal defect occlusion. In: *Cardiac Catheterization in Congenital Heart Disease*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2006. 728-778.
- Seward JB, Tajik AJ, Edwards WD, et al. *Two-Dimensional Echocardiographic Atlas*. Vol. 1. New York: Springer-Verlag; 1987.
- Ewert P, Berger F, Daehnert I, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects without fluoroscopy: feasibility of a new method. *Circulation*. 2000;101(8):847-849.
- Zaqout M, et al. The role of transthoracic echocardiography in transcatheter closure of atrial septal defects. *Am J Cardiol*. 2009;24: 84-89.
- Li GS, Li HD, Yang J, et al. Feasibility and safety of transthoracic echocardiography-guided transcatheter closure of atrial septal defects with deficient superior-anterior rims. *PLoS One*. 2012;7(12):e51117.
- Wang G, Chen L, Wang Y, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defect using Amplatzer device. *Chin Med J*. 2002;113:967-971.
- Kardon RE, Sokoloski MC, Levi DS, et al. Transthoracic echocardiographic guidance of transcatheter atrial septal defect closure. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):256-260.
- Simkova I, Kozlovsky M, Rieckansky I, et al. Value of echocardiography in results evaluation of transcatheter atrial septal defect closure. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(7):318-321.
- Behjati M, Mirhosseini S, Hosseini S, Rajaei S. Transcatheter closure of atrial septal defect with Amplatzer device in children and adolescents. *Iran J Pediatr*. 2011;21(2):166-172.
- Koenig P, Cao QL, Heitschmidt M, et al. Role of intracardiac echocardiographic guidance in transcatheter closure of atrial septal defects. *J Interv Cardiol*. 2003;16(1):51-62.
- Carlson KM, Justino H, O'Brien RF, et al. Modified balloon sizing technique to avoid overstretching the defect. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;66(3):390-396.
- Rao PS, Sideris EB, Hausdorf G, et al. International experience with secundum atrial septal defect occlusion by the buttoned device. *Am Heart J*. 1998;128:1022-1035.
- Jan SL, Hwang B, Lee PC, Fu YC. Intracardiac ultrasound assessment of atrial septal defect: comparison with transthoracic echocardiographic and balloon-sizing measurements. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24:84-89.

25. Chan KC, Godman MJ, Walsh K, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect and interatrial communications with a new self-expanding nitinol double disc device: multicentre UK experience. *Heart*. 1999;82:300-306.

26. Du ZD, Koenig MD, Cao L, et al. Comparison of transcatheter closure of secundum atrial septal defect using the Amplatzer septal occluder associated with deficient versus sufficient rims. *Am J Cardiol*. 2002;90:865-869.

27. Huang CF, Fang CY, Ko SF, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect with superior-anterior rim deficiency using Amplatzer septal occluder. *J Formos Med Assoc*. 2007;106:986-991.

28. Mathewson JW, Bichell D, Rothman A, Ing FF. Absent posteroinferior and anterosuperior atrial septal defect rims: factors affecting

nonsurgical closure of large secundum defects. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:62-69.

29. Rastogi N, Smeeton NC, Qureshi SA. Factors related to successful transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(7):888-892.

30. Al-Fayyadh AM, Alsalkhi HA, Alhillawy DR, Manji Nasrawi AJ. Ivabradine as an add-on drug in the management of tetralogy of Fallot. *Child's Health*. 2025;20(5):333-338. doi: 10.22141/2224-0551.20.5.2025.1867.

Received 09.04.2026

Revised 12.05.2026

Accepted 28.05.2026

Information about authors

Dafer Mahammad Hussein Etaij¹, Department of Pediatrics, College of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Najaf, Iraq

Karrar Abdil Aziz Ali Beg, Department of Pediatrics, College of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Najaf, Iraq

Nadia Abdulhussein Salih, Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

Ahmed Abdullah Mezher, Al Najaf Health Directorate, Al Zahra Teaching Hospital for Maternity and Children, Najaf, Iraq

Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Pediatric Department, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@uokufa.edu.iq; phone: +9647813088044; <https://orcid.org/0000-0002-7638-2055>

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

Information about funding. This research received no external funding.

Dafer Mahammad Hussein Etaij¹, Karrar Abdil Aziz Ali Beg¹, Nadia Abdulhussein Salih²,

Ahmed Abdullah Mezher³, Alaa Jumaah Manji Nasrawi²

¹College of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Najaf, Iraq

²College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

³Al Najaf Health Directorate, Al Zahra Teaching Hospital for Maternity and Children, Najaf, Iraq

Транскатетерне закриття вторинних дефектів міжпередсердної перегородки під контролем трансторакальної ехокардіографії: ефективність визначення розміру пристрою та моніторингу процедури за допомогою ТТЕ

Резюме. Актуальність. Трансезофагеальна ехокардіографія (ТТЕ) є загальноприйнятим методом візуалізації під час транскатетерного закриття вторинних дефектів міжпередсердної перегородки (ДМПП), однак вона також має суттєві недоліки, включаючи необхідність загальної анестезії в дітей, збільшення вартості процедури і наявність протипоказань у деяких пацієнтів. Хоча трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) є неінвазивною та широко доступною альтернативою, ступінь її надійності щодо підбору розміру оклюдера й контролю його імплантації залишається недостатньо вивченим. **Мета:** оцінити безпеку й ефективність транскатетерного закриття вторинних ДМПП під контролем ТТЕ та визначити, чи є вимірювання на основі ТТЕ в поєднанні з ехокардіографією в реальному часі надійним щодо вибору розміру оклюдера. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження за участю 89 пацієнтів (66 жінок; середній вік 23 роки; діапазон від 2,5 до 68 років), яким виконували транскатетерне закриття вторинного ДМПП під контролем ТТЕ у кардіологічному центрі м. Аль-Наджаф (Ірак) з січня 2023 року до грудня 2025 року. Референтним розміром ДМПП вважали максимальний діаметр дефекту, виміряний за допомогою багатопроекційної ТТЕ. У групі А (n = 42, < 20 мм) розмір пристрою був на 2–4 мм (приблизно 15–20 %) більшим за максимальний діаметр ДМПП, виміряний за допомогою ТТЕ, а в групі В (n = 47, ≥ 20 мм) — на 5–7 мм (приблизно 20–25 %) більшим. Первинною кінцевою точкою було успішне закриття дефекту за допомогою оклюдера, розмір якого

визначали за ТТЕ (відсутність залишкового шунта чи структурних перешкод). Вторинними кінцевими точками вважали загальний успіх процедури, ускладнення й тривалість флуороскопії. **Результати.** Транскатетерне закриття було успішним у 86/89 (96,6 %) пацієнтів загалом, а оклюдер був правильно підібраний за даними ТТЕ у 81/89 (91,0 %). Успішність вибору пристрою становила 95,2 % (40/42) у групі А та 87,2 % (41/47) у групі В (P > 0,05). Наявність достатніх країв дефекту асоціювалася з кращими результатами (94,9 проти 63,6 % при малих краях; P < 0,05). У групі В збільшення розміру оклюдера на 20–25 % було ефективнішим, ніж на 15–20 % (91,1 проти 70 %; P < 0,05). Летальних випадків не зафіксовано. Ускладнення були незначними й виникли у 12 пацієнтів (13,4 %): транзиторна аритмія — у 8, пахова гематома — у 2 та незначний залишковий шунт — у 2. Три пацієнти (двоє з недостатнім задньонижнім краєм дефекту та один — із верхнім) направлені на консультацію щодо хірургічного лікування. **Висновки.** ТТЕ є безпечним, надійним та економічно ефективним методом візуалізації під час транскатетерного закриття вторинних ДМПП і забезпечує точний підбір розміру оклюдера, особливо за наявності адекватних країв перегородки. Для дефектів розміром ≥ 20 мм найкращі результати досягаються при виборі пристрою, який на 20–25 % перевищує діаметр дефекту, виміряний за допомогою ТТЕ.

Ключові слова: дефект міжпередсердної перегородки; транскатетерне закриття; трансторакальна ехокардіографія; підбір розміру пристрою; оклюдер; вроджені вади серця

Prisillia Brigitta^{1,3}, I Kadek Suarca^{2,3}, I Wayan Bikin Suryawan^{1,3}¹Udayana University, Denpasar, Indonesia²Brawijaya University, Surabaya, Indonesia³Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia

Eosinophil-to-lymphocyte ratio and Pediatric Asthma Severity Score during acute exacerbation: a cross-sectional study

Abstract. Background. Objective assessment of acute asthma severity in children remains challenging, particularly in emergency settings where rapid and accessible biomarkers are needed. The eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR), derived from routine complete blood counts, has emerged as a novel inflammatory marker. This study purposed to evaluate the correlation between ELR and the Pediatric Asthma Severity Score (PASS) in children with acute asthma exacerbation.

Materials and methods. This cross-sectional study included children aged 2–18 years admitted to a tertiary hospital with acute asthma exacerbation between January 2022 and December 2025. ELR was calculated from absolute eosinophil and lymphocyte counts obtained at initial emergency department presentation. Asthma severity was assessed using PASS. The association between ELR and PASS was analyzed using the Spearman correlation coefficient. Differences in ELR across severity categories were evaluated using the Kruskal-Wallis test. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to assess ELR's ability to discriminate severe exacerbations. **Results.** A total of 98 children were analyzed (63.3 % male; median age 9 years). The median PASS was 8 (IQR 2), and the median ELR was 0.25 (IQR 0.36). ELR showed a significant moderate positive correlation with PASS ($r = 0.511$; $p < 0.001$). ELR values differed significantly across severity categories ($p < 0.001$), with higher median ELR levels in moderate and severe exacerbations than in mild cases. However, ROC analysis demonstrated limited discriminatory performance for severe exacerbation (AUC 0.603; 95% CI 0.367–0.840; $p = 0.391$). **Conclusions.** ELR is moderately correlated with clinical severity, as assessed by PASS, in children with acute asthma exacerbation. Although ELR may reflect inflammatory burden, its ability to distinguish severe from non-severe exacerbations is limited. Therefore, ELR may serve as an adjunct inflammatory marker in the initial clinical evaluation, but should not be used as a standalone predictor of severe disease.

Keywords: eosinophil-to-lymphocyte ratio; acute asthma exacerbation; Pediatric Asthma Severity Score; inflammatory biomarkers; cross-sectional study

Introduction

Asthma is a serious global health problem that affects people of all ages. The prevalence of asthma continues to increase in many countries, especially in children. Although some countries show a decrease in hospitalization rates and mortality due to asthma, asthma imposes a heavy burden on the health system as well as society through reduced productivity in the workplace, particularly in cases of childhood asthma, which impacts families [1].

According to the Global Initiative for Asthma (GINA), the number of asthma sufferers worldwide has reached 300

million people and causes 1,000 deaths every day. Based on WHO data, asthma cases reached approximately 262 million people in 2019 and caused 461,000 deaths. Epidemiological data from the Global Asthma Network (GAN) further indicate that asthma prevalence is higher in children and adolescents compared to adults, and has nearly doubled over the past two decades, with an estimated global increasing trend of approximately 0.9 % per year [1, 2, 4, 5]. In Indonesia, based on the 2018 national Basic Health Research (RISKESDAS), asthma was found in 2.4 % of the total national population of 267,700,000, or approximately 6.4 million cases, with the

prevalence of asthma in Indonesian children aged 1–4 years at 1.6 % and aged 5–14 years at 1.9 % [3].

According to the 2022 National Pediatric Asthma Guidelines (PNAA), the classification of asthma in children is based on the degree of acute exacerbation and divided into three categories: mild-moderate attacks, severe attacks, and attacks with impending respiratory arrest based on clinical symptoms, vital signs, physical examination, and other supporting examinations [3]. Meanwhile, in the international context, the objective assessment of asthma severity in children has widely used the Pediatric Asthma Severity Score (PASS) especially in emergency settings as a rapid screening tool for children with asthma and to decide initial therapy appropriate for the patient [6]. PASS assesses asthma severity based on four parameters, such as respiration rate (RR), oxygen saturation, auscultation, retractions, and dyspnea, with $PASS \leq 7$ categorized as mild attacks, $PASS 8-11$ as moderate attacks, and $PASS \geq 12$ as severe attacks [7–9].

In children, especially those under 5 years of age, it is difficult to do a clinical assessment and physical examination. Therefore, additional examinations are needed to objectively assess the severity of asthma attacks. One of the potential approaches is using inflammatory biomarkers, such as the eosinophil-lymphocyte ratio (ELR), which may reflect eosinophilic airway inflammation. ELR is calculated by dividing the absolute eosinophil count by the absolute lymphocyte count. It is obtained in the routine blood examination, which is cost-effective and the most readily available clinical test and correlates with the progression of various diseases [10, 11].

Based on the predominant cell type, there are three inflammatory asthma phenotypes: eosinophilic, neutrophilic, and paucigranulocytic asthma [13]. The most common pattern in asthma is dominated by eosinophils, both allergy-induced and non-allergy-induced. The eosinophil-mediated mechanism involves type 2 innate lymphoid cells (ILC2) and T helper 2 (Th2) lymphocytes which produce several inflammatory signals, such as IL-4, IL-13, and IL-5, leading to airway inflammation and airway remodeling and disease progression [14–17].

Several studies have also emphasized the role of blood eosinophils as biomarkers in predicting asthma exacerbations. Esmaeilzadeh et al. (2021) found that patients hospitalized for asthma exacerbations have higher blood eosinophil levels, suggesting their potential role as predictors of hospitalization in addition to clinical examination [18]. Price et al. (2015) also reported that asthma patients with blood eosinophil counts exceeding 400 cells/ μ L experienced more severe exacerbations and poorer asthma control [19]. Another study from Zhang et al. (2014) stated that blood eosinophil is strongly correlated with sputum eosinophils [24].

ELR is introduced as a comprehensive inflammatory biomarker, in which eosinophils play an active role in the inflammatory process, and inflammation decreases lymphocyte counts which reflects systemic inflammation. Therefore, ELR may provide a broader picture of a patient's immune status. In previous studies, ELR has been shown to be an effective biomarker for predicting severity and prognosis in various clinical conditions, such as fibromyalgia syndrome, acute myocardial infarction, and COVID-19 [20–

22]. In asthma patients, Özgen et al. (2021) demonstrated that ELR can be used to assess the response to omalizumab therapy during severe asthma attacks [13].

This study aimed to evaluate the association between ELR and asthma severity, assessed by PASS, in children presenting with acute asthma exacerbation.

Materials and methods

Study design and setting

This hospital-based cross-sectional analytical study was conducted at Wangaya Regional General Hospital in Denpasar, Indonesia. The data obtained from medical record of pediatric patients aged 2–18 years admitted with acute asthma exacerbation between January 2022 and December 2025.

The minimum required sample size for correlation analysis was calculated using Fisher's Z transformation, assuming an expected correlation coefficient (r) of 0.30, a two-sided significance level of 0.05 ($Z\alpha/2 = 1.96$), and a statistical power of 80 % ($Z\beta = 0.84$). The calculated minimum sample size was 85 subjects.

Considering the retrospective design and the limited accessible population, a total sampling approach was applied, whereby all eligible patients meeting the inclusion and exclusion criteria during the study period were included in the analysis.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria included children aged 2–18 years with a clinical acute asthma exacerbation, defined as a worsening of respiratory symptoms (e.g., dyspnea, wheeze, cough, or chest tightness) requiring hospital admission, with sufficient data to calculate the PASS and available complete blood count results, including absolute eosinophil and lymphocyte counts obtained at initial evaluation.

Patients were excluded if they had hematologic disorders or other conditions affecting leukocyte counts (e.g., leukemia or aplastic anemia), evidence of moderate-to-severe secondary infection, signs or symptoms of a clinical or laboratory-confirmed infection requiring systemic antimicrobial therapy, a history of systemic corticosteroid use within 24 hours prior to blood sampling, or incomplete records. The study participant selection process, including case inclusion and exclusion criteria, is illustrated in Fig. 1.

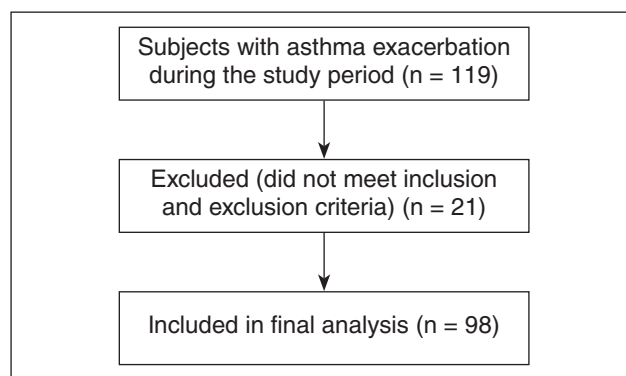


Figure 1. Flow diagram of participant selection, including the number of patients assessed for eligibility, excluded cases, and final sample included in the analysis

Table 1. Shapiro-Wilk normality test results for research variables

Variables	Shapiro-Wilk statistics	df	p-value	Distribution
Patient age (years)	0.956	98	0.002	Non-normal
ELR	0.929	98	< 0.001	Non-normal
PASS	0.904	98	< 0.001	Non-normal

Notes: data are considered non-normally distributed if $p < 0.05$; df = degrees of freedom.

Data collection

Data were extracted from medical records using a standardized form retrospectively. The independent variable was the ELR, calculated from absolute eosinophil and lymphocyte counts obtained at presentation.

The dependent variable was asthma severity, assessed using PASS, based on five clinical parameters: respiratory rate, oxygen saturation, auscultation findings, retractions, and dyspnea, each scored from 0 to 3 (total score 0–15). PASS was retrospectively calculated by the principal investigators, a medical doctor, based on clinical findings documented at the time of initial emergency department presentation. Cases with complete documentation for all PASS components were included to allow accurate reconstruction of the score. To minimize measurement bias, the PASS calculation was strictly based on the original published scoring criteria. Data extraction and scoring were carried out using a standardized protocol, and any ambiguous or unclear clinical records were reviewed and resolved by the research team through consensus. PASS was subsequently categorized as mild (≤ 7), moderate (8–11), or severe (≥ 12).

Data completeness was assessed prior to analysis. Cases with missing data in key variables, including components required to calculate PASS or absolute eosinophil and lymphocyte counts, were excluded from the analysis (complete-case analysis). No data imputation was performed, as the proportion of missing data was low (8/119, 6.7 %) and the study employed a cross-sectional design.

Statistical analyses

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics version 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normality test was assessed with the Shapiro-Wilk test. Continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation or median (IQR) as appropriate. Spearman correlation was used to evaluate the association between ELR and PASS. Differences in ELR across severity categories were analyzed using the Kruskal-Wallis test. As the study examined a single independent variable (ELR) in relation to asthma severity, formal multivariable modelling, variable selection procedures, and multicollinearity diagnostics were not applicable. ROC curve analysis with the Youden index was performed to determine the optimal ELR cut-off for identifying severe exacerbation. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical considerations

This study was approved by the Institutional Ethics Committee of Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia (Approval No. 000.9.2/122/RSUDW; ap-

proved on 19 January 2026), and the data were retrospectively obtained from electronic medical records (20–23 January 2026). Given the retrospective design and use of anonymized data, the requirement for informed consent was waived.

Results
Demographic characteristics

During the study period, 119 subjects were diagnosed with asthma exacerbation, and 98 subjects met the inclusion and exclusion criteria included into analysis. Normality test was analyzed with Shapiro-Wilk test (Table 1) which resulted in age, ELR, and total PASS not being normally distributed ($p < 0.05$). Numerical variables presented as medians with interquartile ranges (IQRs).

The characteristics of the subjects are shown in Table 2. The median age was 9 years, and 62 patients (63.3 %) were male. The median total PASS was 8 (IQR 2), with scores ranging from 5 to 14. According to PASS, 36 patients (36.7 %) were classified as mild exacerbation, 54 patients (55.1 %) as moderate exacerbation, and 8 patients (8.2 %) as severe exacerbation. The median ELR was 0.25 (IQR 0.36).

PASS and ELR correlation

Spearman’s correlation analysis (Table 3) shows a moderate correlation between ELR and total PASS ($r = 0.511$; $p < 0.001$). Median comparison of ELR values across PASS severity categories (Table 4) shows that patients in different severity group had statistically significant difference (Kruskal-Wallis, $p < 0.001$). Median ELR values in mild, moderate, and severe exacerbation were 0.06 (IQR 0.21), 0.36 (IQR 0.26), and 0.33 (IQR 0.67) accordingly. It is shown

Table 2. Characteristics of research subjects

Characteristic	Value
Age (years), median (IQR)	9 (7)
Gender, n (%)	
— Male	62 (63.3)
— Female	36 (36.7)
Total PASS score, median (IQR)	8 (2)
Exacerbation severity (PASS), n (%)	
— Mild	36 (36.7)
— Moderate	54 (55.1)
— Severe	8 (8.2)
ELR, median (IQR)	0.5 (0.36)

that the moderate and severe group has higher ELR values compared to the mild group.

ROC analysis

Receiver operating characteristic (ROC) analysis in Table 5 showed an area under the curve (AUC) of 0.603 (95% CI 0.367–0.840; $p = 0.391$). This finding indicates statistically nonsignificant discriminatory ability of ELR for severe asthma exacerbation.

Discussion

Spearman correlation analysis showed a moderate, statistically significant association between the PASS and ELR ($r = 0.511$; $p < 0.001$). This finding suggests that eosinophilic inflammation may contribute to the clinical severity of acute asthma exacerbations, but the moderate correlation strength indicates that the ELR alone does not account for the complexity of asthma exacerbation severity.

In eosinophilic dominance pathophysiology of asthma, type 2 (T2-high) inflammation, increased eosinophilic activity contributes to bronchial hyperresponsiveness, airway obstruction, and worsening clinical symptoms during asthma exacerbation while lymphocyte counts tend to decrease during acute asthma exacerbations, which may contribute to higher PASS [12, 26, 27].

However, asthma exacerbations may also involve non-T2 (T2-low) phenotypes, such as neutrophilic or paucigranulocytic inflammation in which increased clinical severity is not always accompanied by elevated peripheral eosinophil levels

[24]. Therefore, ELR could be considered only as an additional parameter for assessing exacerbation severity in the early phase and cannot replace a comprehensive clinical evaluation.

To strengthen the correlation analysis findings, ELR values were compared across asthma exacerbation severity groups using the Kruskal-Wallis test. The analysis showed a statistically significant difference in ELR values among exacerbation severity groups ($p < 0.001$), and the median ELR value was found to be lower in the mild exacerbation group and higher in the moderate and severe exacerbation groups. These results indicate that an increase in eosinophilic inflammatory response is correlated with higher clinical severity of asthma exacerbation.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the ELR’s ability to distinguish between severe and non-severe asthma exacerbations at initial emergency department presentation. The analysis showed an area under the curve (AUC) of 0.603, indicating poor discrimination, with a wide confidence interval (0.367–0.840) and a non-significant p-value ($p = 0.391$). This indicates poor discriminatory performance of ELR to differentiate severe and non-severe asthma exacerbations, although ELR is statistically associated with asthma severity according to PASS.

Several factors may have contributed to the result. The small number of severe exacerbation case ($n = 8$) may reduce the statistical power and resulted in instability of ROC estimation, which is reflected by the wide confidence interval. The heterogeneity of asthma inflammatory phenotypes during the acute phase also may affect the result, as the mechanism of asthma exacerbation is also contributed by other phenotypes, such as neutrophilic or paucigranulocytic inflammation which may predominate in some severe cases.

These findings confirm that ELR alone is insufficient as a standalone predictor of severe asthma exacerbations at emergency presentation. Its clinical value is better realized as a supplementary indicator of eosinophilic inflammation rather than a definitive triage tool.

Table 3. Correlation between ELR and total PASS score

Variable	r (Spearman)	p-value
ELR vs PASS total	0.511	< 0.001

Note: significance is defined as $p < 0.05$.

Table 4. Comparison of ELR values based on asthma exacerbation severity

Exacerbation severity (PASS)	Median ELR (IQR)
Mild	0.06 (0.21)
Moderate	0.36 (0.26)
Severe	0.33 (0.67)
p-value (Kruskal-Wallis)	< 0.001

Notes: data are presented as median (IQR) due to non-normal distribution. Differences between groups were analyzed using the Kruskal-Wallis test.

Table 5. ROC curve analysis of ELR for predicting severe asthma exacerbation

Parameter	Value
AUC (95% CI)	0.603 (0.367–0.840)
p-value	0.391

Note: AUC significance was tested against the null hypothesis (AUC = 0.5).

Limitations

There are several limitations of this study that should be considered. This study was performed at a single healthcare institution, which may limit the applicability of the findings to populations with different demographic or clinical characteristics.

As the study is using the cross-sectional design and retrospective data collection at the time of initial emergency department presentation, it only captured the early phase of asthma exacerbation and do not reflect further changes in the ELR or PASS over the course of illness. The retrospective data collection also increases the possibility of information bias, especially in the assessment of PASS as it was derived from medical records.

The proportion of the severe asthma exacerbation group was small ($n = 8$) compared to the mild and moderate groups. This imbalance may reduce statistical power, especially in the ROC analysis, and contribute to the instability of the AUC. Sensitivity analyses were also not performed, therefore the results of these findings should be interpreted with caution.

As ELR reflects only eosinophilic inflammation, its use as a sole biomarker may overlook other pathophysiological aspects of asthma. Future studies should be done to evaluate additional biomarkers alongside ELR, as it may capture non-type 2 and mixed inflammatory phenotypes.

Conclusions

This study demonstrated a moderate, statistically significant correlation between the PASS and ELR, suggesting that higher ELR values are associated with greater clinical severity. However, ROC curve analysis indicated a limited ability to discriminate between severe and non-severe asthma exacerbations with ELR. This finding implies that ELR alone is not sufficient to be a single predictive measure for severe asthma exacerbations. Therefore, it is suggested that ELR may serve as an additional indicator of eosinophilic inflammatory activity of pediatric asthma exacerbations, although its clinical utility should be interpreted within the context of a comprehensive clinical evaluation.

We suggest further prospective studies with larger sample sizes including more severe exacerbation cases. Evaluation of additional inflammatory biomarkers may provide a more comprehensive understanding of other asthma inflammatory phenotypes. Serial ELR and PASS measurements may also show the changes in ELR during exacerbations and in response to therapy, potentially strengthening its role as a biomarker.

Acknowledgement

The authors used AI-assisted language tools (e.g., Claude, Grammarly) solely for translation from Indonesian to English and language editing purposes. All scientific content, data analysis, interpretation, and conclusions represent solely the authors' own work.

References

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025 update*. Available from: <https://www.ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/>.
2. World Health Organization. *Asthma*. Geneva: WHO; 2024 May 6. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/asthma>.
3. Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Pedoman Nasional Asma Anak Edisi Ketiga*. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2022 Nov 26. Available from: <https://www.idai.or.id/publications/buku-idai/pedoman-nasional-asma-anak-edisi-ketiga> (in Indonesian).
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Most Recent National Asthma Data*. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2023. Available from: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm.
5. Global Asthma Network (GAN). *The Global Asthma Report 2022*. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2022. Available from: <http://globalasthareport.org>.
6. Chaparro-Reyes CA, Benítez-Córdova V, Ramírez-Aguirre M, Vega-García A, Hernández-Luna E, Zamora-Ginez F, et al. Validation of the Spanish version of the Pediatric Asthma Severity Score (PASS). *Pediatric Pulmonology*. 2024;59(3):913-921. doi: 10.1002/ppul.27033.
7. Ryan KS, Son S, Roddy M, Siraj S, McKinley SD, Nakagawa TA, Sochet AA. Pediatric asthma severity scores can distinguish suitable inpatient level of care for children admitted with status asthmaticus. *J Asthma*. 2021;58(2):151-159. doi: 10.1080/02770903.2019.1680998.
8. Maue DK, Krupp NL, Rowan CM. Pediatric asthma severity score is associated with critical care interventions. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2017;6(1):34-39. doi: 10.5409/wjcp.v6.i1.34.
9. Gorelick MH, Stevens MW, Schultz TR, Scribano PV. Performance of a novel clinical score, the Pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the evaluation of acute asthma. *Acad Emerg Med*. 2004;11(1):10-18. doi: 10.1197/S1069-6563(03)00579-7.
10. Huang Y, Zhang Y, Zhao X, Wang X, Liu Z. Application value of eosinophil-to-lymphocyte ratio and other inflammatory biomarkers in osteoarthritis. *J Pain Res*. 2024;17:2663-2674. doi: 10.2147/JPR.S480925.
11. Holub K, Biete A. New pre-treatment eosinophil-related ratios as prognostic biomarkers for survival outcomes in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:1280. doi: 10.1186/s12885-018-5131-x.
12. Weissmann S, Burrack N, Golan-Tripto I, Horev A. Determination of elevated eosinophil to lymphocyte ratio, eosinophil to neutrophil ratio and eosinophil to monocyte ratio and its association with severe vitiligo: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2024;19(2):e0296626. doi: 10.1371/journal.pone.0296626. PMID:38346060.
13. Özgen H, Tepe tam FM, Bulut İ, Örcen C. The significance of eosinophil and eosinophil lymphocyte ratio (ELR) in predicting response to omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma. *Tuberk Toraks*. 2021;69(1):39-48. doi: 10.5578/tt.20219905.
14. Wibowo A. Peran interleukin pada mekanisme imunologi asma. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 2024;8(2):155-161. doi: 10.23960/jkunila.v8i2.pp155-161 (in Indonesian).
15. Savin IA, Klepikov VN, Mukhamedzhanov DA, et al. Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16042. doi: 10.3390/ijms242216042. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/22/16042>.
16. Sahnoun L, Bajbouj K, Mahboub B, Hamoudi R, Hamid Q. Targeting IL-13 and IL-4 in Asthma: Therapeutic Implications on Airway Remodeling in Severe Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025;68(1):44. doi: 10.1007/s12016-025-09045-2.
17. Huang Y, Qiu C. Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022;10(18):1023. doi: 10.21037/atm-22-2835.
18. Esmaeilzadeh H, Nouri F, Nabavizadeh SH, et al. Can eosinophilia and neutrophil-lymphocyte ratio predict hospitalization in asthma exacerbation? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:16. doi: 10.1186/s13223-021-00512-x.
19. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:849-58. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
20. Wang T, Liu S, Wang Q, et al. Eosinophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic inflammation in patients with fibromyalgia. *Pak J Med Sci*. 2018;34(3):660-665. doi: 10.12669/pjms.343.15064.
21. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, et al. Usefulness of eosinophil-to-lymphocyte ratio in predicting contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol Med*. 2019;49(1):12-19. doi: 10.2478/acm-2019-0002.
22. Liu F, Li L, Xu M, et al. Eosinophil-to-lymphocyte ratio predicts severity and mortality in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2021;12:645470. doi: 10.3389/fimmu.2021.645470.
23. Shah R, Newcomb DC. Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:2997. doi: 10.3389/fimmu.2018.02997.
24. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(9):1137-1145. doi: 10.1111/cea.12345.

25. Zhang N, Xie C, Chen J, Chen H. The lymphocyte-eosinophil to neutrophil-monocyte ratio as a potential composite biomarker associated with asthma exacerbations in adults. *Allergy Asthma Proc.* 2025;46(5):e157-e165. doi: 10.2500/aap.2025.46.250056.

26. Parihar V, et al. To evaluate role of neutrophil to lymphocyte ratio and eosinophilia in predicting hospitalization in asthma exacerbation. *Asthorea Preprints.* 2023. doi: 10.22541/au.168668445.59695957.

27. Cui X-J, Xie B, Zhu K-W, et al. Prognostic value of the platelet, neutrophil, monocyte, basophil and eosinophil-to-lymphocyte ratios in patients with severe community-acquired pneumonia (SCAP). *Sci Rep.* 2024;14:80727. doi: 10.1038/s41598-024-80727-1.

Received 03.05.2026

Revised 05.06.2026

Accepted 08.06.2026

Information about authors

Prisillia Brigitta, MD, General Practitioner, Department of Child Health, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia; Faculty of Medicine, Udayana University, Denpasar, Bali, Indonesia; e-mail: sisi.brigitta@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1032-0443>

I Kadek Suarca, MD, Pediatrician, Head of Department of Child Health, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia; Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang, East Java, Indonesia; e-mail: kadeksuarca@gmail.com

I Wayan Bikin Suryawan, MD, Pediatric Endocrinologist, Department of Child Health, Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia; Faculty of Medicine, Udayana University, Denpasar, Bali, Indonesia; e-mail: wynbikin@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-8964-3700>

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

Information about funding. This study was not supported by any external funding.

Prisillia Brigitta^{1,3}, I Kadek Suarca^{2,3}, I Wayan Bikin Suryawan^{1,3}

¹Udayana University, Denpasar, Indonesia

²Brawijaya University, Surabaya, Indonesia

³Wangaya Regional General Hospital, Denpasar, Indonesia

Співвідношення еозинофілів і лімфоцитів та оцінка за шкалою тяжкості дитячої астми під час вираженого загострення: перехресне дослідження

Резюме. Актуальність. Об'єктивна оцінка тяжкості гострої астми в дітей залишається складним завданням, особливо в умовах невідкладної допомоги, коли потрібні швидкі й доступні біомаркери. Співвідношення еозинофілів і лімфоцитів (ELR), отримане за допомогою рутинного загального аналізу крові, розглядається як новий маркер запалення. **Мета:** оцінити кореляцію між ELR та показником шкали тяжкості дитячої астми (PASS) у дітей із вираженим загостренням цієї хвороби. **Матеріали та методи.** Проведене перехресне дослідження включало пацієнтів віком від 2 до 18 років, госпіталізованих до лікарні третинного рівня з тяжким загостренням астми в період з січня 2022 року до грудня 2025 року. ELR розраховували на основі абсолютної кількості еозинофілів та лімфоцитів, виміряної під час первинного звернення до відділення невідкладної допомоги. Тяжкість астми оцінювали за допомогою шкали PASS. Зв'язок між ELR і даними PASS аналізували з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена. Різницю в ELR між категоріями тяжкості оцінювали за допомогою тесту Краскела — Уолліса. Для визначення здатності ELR диференціювати тяжкі загострення проведено ROC-аналіз. **Результати.** Вивче-

но дані 98 дітей (63,3 % хлопчиків; медіана віку 9 років). Медіана показника PASS становила 8 (IQR 2), а медіана ELR — 0,25 (IQR 0,36). ELR продемонстрував значну помірну позитивну кореляцію з оцінкою за шкалою PASS ($r = 0,511$; $p < 0,001$). Значення ELR суттєво відрізнялися між категоріями тяжкості ($p < 0,001$), з вищими медіанними рівнями при помірних і тяжких загостреннях порівняно з легкими випадками. Однак ROC-аналіз виявив обмежену дискримінаційну ефективність щодо тяжких загострень (AUC 0,603; 95% довірчий інтервал 0,367–0,840; $p = 0,391$). **Висновки.** ELR помірно корелює з клінічною тяжкістю, оціненою за допомогою шкали PASS, у дітей із вираженим загостренням астми. Хоча ELR може відображати запальне навантаження, його здатність розрізняти тяжкі випадки від нетяжких обмежена. Таким чином, ELR може слугувати допоміжним маркером запалення при первинній клінічній оцінці, але не повинен використовуватися як самостійний предиктор тяжкого перебігу захворювання.

Ключові слова: співвідношення еозинофілів і лімфоцитів; тяжке загострення астми; шкала тяжкості дитячої астми; біомаркери запалення; перехресне дослідження

Інтегральна прогностична шкала на основі біомаркерів для оцінки ризику ускладненого перебігу COVID-19 у дітей

Резюме. Актуальність. Незважаючи на наявні дані, залишається невирішеною проблема раннього прогнозування тяжкості COVID-19 у дитячій популяції. **Мета:** оцінити прогностичну значущість біомаркерів NSE, S100, IFABP, NGAL та E-селектину у дітей із COVID-19 та створити інтегральну шкалу ризику для раннього визначення груп ризику ускладненого перебігу. **Матеріали та методи.** Дослідження мало ретроспективний обсерваційний порівняльний характер. До нього було включено 88 дітей віком 0–18 років із лабораторно підтвердженим COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» у 2022–2023 роках. Пацієнтів розподілено на дві групи залежно від ураження верхніх або нижніх дихальних шляхів, що відповідало легкому та помірному перебігу захворювання. Рівень біомаркерів (NSE, S100, IFABP, NGAL, E-селектин) визначали в сироватці крові методом ІФА (ELISA) при госпіталізації. Статистичний аналіз проводили з використанням ліцензованої програми EZR v.1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). **Результати.** У дослідженні встановлено, що у дітей з ускладненим перебігом COVID-19 відмічалися вищі рівні NSE, E-селектину, IFABP та NGAL порівняно з пацієнтами з неускладненим перебігом, тоді як рівні S100 суттєво не відрізнялися між групами. За результатами ROC-аналізу всі досліджувані біомаркери продемонстрували прогностичну цінність щодо розвитку ускладнень COVID-19 у дітей (AUC 0,647–0,843), при цьому найвищу ефективність мали S100 та NSE. Розроблена інтегральна шкала ризику на основі п'яти біомаркерів продемонструвала добру дискримінаційну здатність (AUC = 0,806; чутливість 88,1 %; специфічність 73,9 %) та дозволила стратифікувати пацієнтів за рівнем ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19. **Висновки.** Встановлено прогностичну значущість біомаркерів NSE, S100, IFABP, NGAL та E-селектину щодо розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей та формування уражень нервової, шлунково-кишкової, серцево-судинної систем та ендотелію. Створено інтегральну шкалу ризику, що дозволяє здійснювати ранню стратифікацію пацієнтів та прогнозувати тяжкість перебігу захворювання.

Ключові слова: COVID-19; коронавірусна інфекція; біомаркер; NSE; S100; E-селектин; IFABP; NGAL; діти; діагностична шкала

Вступ

Коронавірусна інфекція (COVID-19) у дітей характеризується широким спектром клінічних проявів — від безсимптомного перебігу до ураження різних органів і систем, зокрема нервової, серцево-судинної та шлунково-кишкової [1–4]. У більшості випадків захворювання має легкий перебіг, однак у частини пацієнтів

розвиваються ускладнені форми з ураженням нижніх дихальних шляхів і формуванням системної запальної відповіді, що зумовлює необхідність госпіталізації та більш ретельного спостереження [1, 4, 5].

Незважаючи на наявні дані, залишається невирішеною проблема раннього прогнозування тяжкості COVID-19 у дитячій популяції. На початкових етапах

клінічні прояви часто є неспецифічними, а стандартні лабораторні показники не завжди дозволяють вірогідно оцінити ризик розвитку ускладнень [6–8]. У зв'язку з цим останніми роками зростає увага до пошуку біомаркерів, здатних відображати ключові патогенетичні механізми інфекції, включно з нейрозапаленням, ендотеліальною дисфункцією, системною запальною відповіддю та порушенням кишкового бар'єра.

Окремі біомаркери, зокрема нейрон-специфічна енолаза (NSE), S100, білки, що зв'язують жирні кислоти та експресуються в тонкому кишечнику (intestinal fatty acid binding protein, IFABP), ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) та Е-селектин, розглядаються як потенційні індикатори ураження різних органів і систем [8–12]. NSE асоціюється з нейрональним ушкодженням, тоді як S100 відображає активацію гліальних клітин і процеси нейрозапалення [13, 14]. IFABP може свідчити про ушкодження ентероцитів та порушення кишкової проникності [15]. NGAL частіше розглядається як показник системної запальної відповіді та ризику органної дисфункції, включно з ураженням нирок [16]. Е-селектин, у свою чергу, відображає активацію ендотелію і може бути залучений у патогенез судинних ускладнень при COVID-19 [17].

Ці біомаркери широко описані в літературі як перспективні інструменти для прогнозування тяжкості перебігу та розвитку ускладнень при різних захворюваннях, зокрема і COVID-19 [18–24]. Попри наявні дослідження, прогностичне значення цих біомаркерів у дітей залишається недостатньо вивченим, а запропоновані порогові значення є фрагментарними та потребують уточнення. Саме тому актуальним є їх комплексне вивчення з метою підвищення точності ранньої стратифікації пацієнтів.

Зважаючи на це, нами було висунуто гіпотезу, що підвищення рівнів NSE, S100, IFABP, NGAL та Е-селектину асоціюється з ризиком розвитку ускладненого перебігу та органних уражень при COVID-19 у дітей, а їх комбінація у вигляді інтегральної шкали має вищу діагностичну точність, ніж окремі показники.

Розробка інтегральної шкали ризику може сприяти ранньому виявленню пацієнтів із високою ймовірністю ускладненого перебігу та оптимізації клінічної тактики ведення [25, 26].

Мета: оцінити прогностичну значущість біомаркерів NSE, S100, IFABP, NGAL та Е-селектину у дітей із COVID-19 та створити інтегральну шкалу ризику для раннього визначення груп ризику ускладненого перебігу.

Матеріали та методи

Дослідження мало ретроспективний порівняльний обсерваційний характер. У дослідження було включено 88 дітей віком від 0 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КНП «КМДКІЛ») упродовж 2022–2023 років із лабораторно підтвердженим COVID-19.

У всіх пацієнтів діагноз COVID-19 було верифіковано відповідно до критеріїв Міжнародної класифі-

кації хвороб 10-го перегляду та закодовано як U07.1. Підтвердження інфекції SARS-CoV-2 здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням назофарингеальних мазків. Лабораторні дослідження виконували в локальній лабораторії КНП «КМДКІЛ». Випадок COVID-19 вважали підтвердженим за наявності позитивного результату ПЛР-тестування на SARS-CoV-2.

Залежно від клінічних проявів захворювання всі пацієнти були розподілені на дві групи. До контрольної групи увійшли 46 дітей з ураженням верхніх дихальних шляхів, клінічними проявами риніту, синуситу, фарингіту або тонзиліту. Основну групу становили 42 пацієнти з ураженням нижніх дихальних шляхів, що проявлялося клінічною картиною ларинготрахеїту, бронхіту або пневмонії.

За ступенем тяжкості перебігу захворювання пацієнти відповідали легкій та помірній формам COVID-19. Легка форма характеризувалася переважним ураженням верхніх дихальних шляхів за відсутності ознак дихальної недостатності, задишки та гіпоксемії. Помірний перебіг визначався наявністю ураження нижніх дихальних шляхів із можливими проявами задишки та гіпоксії при рівні сатурації периферичної крові киснем (SpO_2) не нижче за 90 %. Випадки критичного перебігу COVID-19 серед обстежених дітей відсутні.

Оцінку суб'єктивних симптомів, зокрема порушення нюху та смаку, проводили лише у дітей віком від 3 років, оскільки в молодшому віці вірогідна оцінка таких скарг є утрудненою.

Лабораторний етап дослідження передбачав забір венозної крові при госпіталізації пацієнтів з подальшим визначенням концентрацій біомаркерів IFABP, NGAL, NSE, S100 та Е-селектину у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ELISA). Дослідження виконували в лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця із застосуванням сертифікованих комерційних наборів реагентів відповідно до інструкцій виробника. Інформація щодо використаних тест-систем, діапазонів вимірювання, аналітичної чутливості та референтних характеристик досліджуваних біомаркерів наведена в табл. 1.

Використані тест-системи (табл. 1) забезпечували широкий діапазон вимірювань та високу аналітичну чутливість, що дозволяло вірогідно визначати концентрації біомаркерів у сироватці крові дітей із COVID-19.

Найвищою аналітичною чутливістю характеризувалися набори для визначення NSE та S100, межа виявлення яких становила відповідно 0,04 мкг/л та 0,05 нг/л. Для визначення Е-селектину використовували тест-систему з чутливістю 0,055 нг/мл, що забезпечувало можливість виявлення навіть незначних змін ендотеліальної активації. Набори для визначення IFABP та NGAL також характеризувалися достатньою аналітичною чутливістю (0,094 та 2,01 нг/мл відповідно) та охоплювали діапазони концентрацій, необхідні

для оцінки ушкодження кишкового бар'єра, системно-го запалення та органної дисфункції.

Застосування стандартизованих тест-систем із підтвердженими аналітичними характеристиками забезпечувало відтворюваність результатів та дозволяло проводити подальший статистичний аналіз із використанням отриманих концентрацій біомаркерів як потенційних предикторів ускладненого перебігу COVID-19 у дітей.

Критерії включення в дослідження. До дослідження були включені діти віком до 18 років із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19. Верифікацію діагнозу здійснювали відповідно до чинних нормативних документів та клінічних рекомендацій на підставі позитивного результату лабораторного тестування на SARS-CoV-2. Обов'язковою умовою участі в дослідженні була наявність письмової інформованої згоди батьків дитини або її законних представників на проведення клінічного та лабораторного обстеження, а також використання отриманих результатів у наукових цілях.

Критерії виключення з дослідження. Критеріями виключення з дослідження були вік пацієнта понад 18 років, відсутність лабораторного підтвердження COVID-19 або спростований діагноз захворювання, а також відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні. До лабораторного етапу дослідження не залучали пацієнтів із вродженими або набутими захворюваннями нервової та серцево-судинної систем, хронічними гематологічними захворюваннями, патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ), хронічними захворюваннями легень і нирок, туберкульозом, онкологічними захворюваннями в анамнезі, а також дітей із неврологічними симптомами або гастроінтестинальними проявами, які виникли до госпіталізації та не були пов'язані з перебігом COVID-19. Зазначені стани могли впливати на концентрацію досліджуваних біомаркерів (NSE, S100, IFABP, NGAL та E-селектину) та спотворювати оцінку їх прогностичної значущості щодо розвитку ускладненого перебігу захворювання.

Критерієм виключення з дослідження також була відмова дитини або її батьків чи законних представників від подальшої участі на будь-якому етапі спостереження. У таких випадках подальший збір клінічних та лабораторних даних не проводився.

Етичне схвалення. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та з до-

триманням сучасних принципів доказової медицини й біоетики відповідно до принципів належної клінічної практики. Виконання роботи було схвалене локальним етичним комітетом КНП «КМДКІЛ», протокол № 13 від 14.02.2022 р. Інформована згода батьків та дітей була отримана. Діагностичні заходи, що проводились під час даного дослідження, не супроводжувались ризиками.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням ліцензованого програмного забезпечення Statistical software EZR version 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Австрія). Програмне забезпечення використовувалося відповідно до умов відкритої ліцензії GNU General Public License (GPL-2/GPL-3). Аналіз нормальності розподілу кількісних змінних виконували за допомогою критерію Шапіро — Вілка.

Кількісні показники з нормальним розподілом подано у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$), тоді як показники з ненормальним розподілом наведені як медіана та міжквартильний інтервал ($Me [Q1; Q3]$). Категоріальні змінні наведені у вигляді абсолютної кількості спостережень та відсоткових значень ($n, \%$).

Порівняння двох незалежних груп за кількісними показниками здійснювали із застосуванням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок (у разі нормального розподілу) або критерію Манна — Уїтні (у разі ненормального розподілу). Для аналізу відмінностей між категоріальними змінними використовували критерій χ^2 Пірсона або точний критерій Фішера залежно від очікуваних частот. Взаємозв'язок між досліджуваними показниками оцінювали за допомогою рангового кореляційного аналізу Спірмена.

Прогностичну цінність біомаркерів щодо розвитку ускладненого перебігу COVID-19 та клінічних проявів з боку органів і систем, а також діагностичну ефективність інтегральної прогностичної шкали оцінювали методом ROC-аналізу з визначенням площі під ROC-кривою (AUC), оптимальних порогових значень, чутливості, специфічності та 95% довірчих інтервалів. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У табл. 2 наведено клініко-демографічну характеристику дітей, включених до дослідження.

Таблиця 1. Характеристика наукових наборів для дослідження біомаркерів

Біомаркер	Науковий набір	Діапазон вимірювань	Чутливість
IFABP, нг/мл	Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) ELISA Kit (Fine Test, Китай)	0,156–10	0,094
NGAL, нг/мл	Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT-LabKit, Китай)	5–600	2,01
NSE, мкг/л	CanAg NSE EIA kit (Fujirebio, Швеція)	1–150	0,04
S100, нг/л	CanAg S100 EIA kit (Fujirebio, Швеція)	1–3500	0,05
Е-селектин, нг/мл	Human E-selectin, SELE (BT-Lab Kit, Китай)	0,1–40	0,055

Середній вік дітей у групах вірогідно не відрізнявся і становив $5,50 \pm 1,17$ року в основній групі та $5,30 \pm 0,97$ року у контрольній ($p = 0,39$), що свідчить про вікову порівнянність груп. Розподіл за статтю також був подібним: хлопчики становили 59,5 % в основній групі та 54,3 % у контрольній, дівчатка — 40,5 і 45,7 % відповідно ($p = 0,6$).

Тривалість госпіталізації була статистично значуще більшою у дітей з ускладненим перебігом COVID-19: медіана становила 6 діб [2–11] проти 5 діб [2–9] у контрольній групі ($p = 0,02$).

Частота супутньої патології практично не відрізнялася між групами і становила 21,4 та 21,7 % відповідно ($p = 0,9$). Серед дітей обох груп були діагновані анемія, atopічний дерматит, кропив'янка, інфекційний мононуклеоз та грип. У жодному випадку супутня патологія не мала впливу на результати дослідження та перебіг захворювання.

Отримані дані свідчать про порівнянність груп за основними демографічними показниками та супутньою патологією, тоді як тривалість госпіталізації була вірогідно більшою у дітей з ускладненим перебігом COVID-19, що відображає тяжчий перебіг захворювання в цій групі.

У табл. 3 наведено інтервальну оцінку досліджуваних біомаркерів у дітей з COVID-19 основної та контрольної груп.

За результатами інтервальної оцінки встановлено, що у дітей з ускладненим перебігом COVID-19

переважно спостерігалися вищі рівні більшості досліджуваних біомаркерів порівняно з контрольною групою. Найбільш виражене підвищення відзначено для NGAL, який майже вдвічі перевищував показники групи контролю. Також вищі значення в основній групі спостерігалися для NSE, Е-селектину та IFABP. Рівень S100 істотно не відрізнявся між групами з перекриттям довірчих інтервалів. Загалом отримані результати свідчать про асоціацію підвищення маркерів NSE, Е-селектину, IFABP та NGAL з ускладненим перебігом COVID-19 у дітей та обґрунтовують їх використання як потенційних прогностичних маркерів.

Для оцінки прогностичної цінності біомаркерів щодо клінічних проявів COVID-19 у дітей проведено ROC-аналіз з урахуванням їх патофізіологічної ролі. NSE та S100 розглядали як маркери неврологічних уражень, IFABP — як індикатор ушкодження кишкового бар'єра та ризику гастроінтестинальних проявів. NGAL оцінювали як показник системної запальної відповіді та ризику ускладненого перебігу, тоді як Е-селектин — як маркер ендотеліальної дисфункції та судинних порушень.

У табл. 4 та 5 наведено результати проведеного ROC-аналізу біомаркерів IFABP, NGAL, Е-селектину, NSE та S100 щодо ускладненого перебігу COVID-19 та ризику розвитку симптомів з боку нервової, шлунково-кишкової, серцево-судинної систем та ендотелію у дітей.

Результати ROC-аналізу (табл. 4, 5) засвідчили прогностичну значущість досліджуваних біомаркерів

Таблиця 2. Клініко-демографічна характеристика обстежених дітей

Показник	Основна група (ускладнений перебіг, n = 42)	Контрольна група (неускладнений перебіг, n = 46)	P
Вік, роки, M ± SD	5,50 ± 1,17	5,30 ± 0,97	0,39
Стать, n (%)			
Хлопчики	25 (59,5)	25 (54,3)	0,6
Дівчатка	17 (40,5)	21 (45,7)	0,6
Тривалість госпіталізації, добы, Me [Q1; Q3]	6 [2–11]	5 [2–9]	0,02
Супутня патологія, n (%)	9 (21,4)	10 (21,7)	0,9

Таблиця 3. Інтервальна оцінка маркерів у пацієнтів з COVID-19

Показник	Група	M ± SD	Мінімум	Максимум	95% ДІ
NSE, мкг/л	Контрольна	12,1 ± 1,2	4,8	28,5	9,1–14,7
	Основна	16,9 ± 1,5	5,3	31,2	12,3–20,9
S100, нг/л	Контрольна	164,0 ± 8,2	107,7	307,1	155,7–179,9
	Основна	165,9 ± 6,9	121,5	309,5	154,9–176,9
Е-селектин, нг/мл	Контрольна	12,02 ± 1,70	0,61	31,3	8,9–15,7
	Основна	15,04 ± 1,90	4,7	33,3	10,2–24,8
IFABP, нг/мл	Контрольна	15,1 ± 3,1	4,5	69,9	12,3–20,4
	Основна	21,7 ± 5,5	11,6	96,9	14,1–43,7
NGAL, нг/мл	Контрольна	70,3 ± 27,7	45,3	580,4	57,9–88,9
	Основна	124,60 ± 27,08	42,7	517,7	89,4–256,9

щодо розвитку органоспецифічних клінічних проявів та ускладненого перебігу COVID-19 у дітей.

У прогнозуванні неврологічних проявів найвищу ефективність продемонстрував білок S100 (AUC = 0,807–0,843), а також NSE (AUC = 0,775–0,821), що відображає їх роль як маркерів нейронального ушкодження та активації гліальних клітин.

IFABP характеризувався помірною прогностичною цінністю (AUC = 0,647–0,785) і був асоційований з ураженням ШКТ та порушенням кишкового бар'єра. Е-селектин демонстрував стабільну дискримінаційну здатність (AUC = 0,775) щодо ендотеліальної дисфункції та пов'язаних судинних порушень. NGAL показав задовільну прогностичну ефективність (AUC = 0,746) як маркер системної запальної відповіді та ризику ускладненого перебігу.

Серед досліджуваних показників найвищу загальну прогностичну цінність мали S100 та NSE, які поєдну-

вали високу чутливість і специфічність та демонстрували найвищі значення AUC.

Отримані результати підтверджують патогенетичну обґрунтованість використання біомаркерів для ранньої стратифікації ризику у дітей із COVID-19 та обґрунтовують доцільність їх інтеграції в єдину прогностичну модель.

Результати узгоджуються з дослідженням B.E. Sahin та співавторів (2023), у якому підвищені рівні NSE у сироватці крові також асоціювались з тяжкістю COVID-19 [18]. Високу прогностичну значущість щодо розвитку окремих клінічних проявів також продемонстрував IFABP, що підтверджує важливу роль гастроінтестинального компонента в патогенезі захворювання. Це корелює з роботою R.S. Saia та співавторів (2021), у якій рівень IFABP був вірогідно вищим у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 порівняно з пацієнтами, які мали легкий перебіг. За результатом побудови

Таблиця 4. Прогностична цінність біомаркерів щодо ризику виникнення симптомів при COVID-19 у дітей

Маркер	Пороговий рівень, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	AUC	95% ДІ	P
NSE, мкг/л	15,626	65,8	81,6	0,775	0,673–0,877	< 0,05
S100, нг/мл	156,268	92,9	67,4	0,807	0,717–0,898	< 0,05
Е-селектин, нг/мл	13,827	73,8	71,7	0,775	0,677–0,872	< 0,05
IFABP, нг/мл	29,758	71,6	71,4	0,785	0,655–0,914	< 0,05

Таблиця 5. Прогностична цінність біомаркерів щодо ускладненого перебігу COVID-19 у дітей

Маркер	Пороговий рівень, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	AUC	95% ДІ	P
NSE, мкг/л	16,477	64,3	87,0	0,821	0,735–0,907	< 0,05
S100, нг/мл	176,861	81,2	83,9	0,843	0,758–0,928	< 0,05
Е-селектин, нг/мл	17,616	68,8	71,4	0,775	0,674–0,875	< 0,05
IFABP, нг/мл	30,132	73,8	56,5	0,647	0,504–0,789	< 0,05
NGAL, нг/мл	78,536	57,4	80,6	0,746	0,64–0,851	< 0,05

Таблиця 6. Прогностична шкала ризику розвитку ускладненого перебігу та органних уражень при COVID-19 у дітей

Показник	Порогове значення	Бал	Клінічне значення
NSE, мкг/л	> 15,626	1	Ризик неврологічних проявів
	> 16,477	2	Високий ризик ускладненого перебігу COVID-19
S100, нг/л	> 156,268	1	Ризик ушкодження ЦНС
	> 176,861	2	Високий ризик нейродеструкції та ускладнень
IFABP, нг/мл	> 29,758	1	Ураження шлунково-кишкового тракту
	> 30,132	2	Високий ризик ускладненого перебігу COVID-19
NGAL, нг/мл	> 78,536	2	Висока активність системного запалення та ускладненого перебігу
Е-селектин, нг/мл	> 10,8	1	Ендотеліальна дисфункція, кардіоризик
	> 13,827	2	Ризик неврологічних уражень
	> 17,616	2	Високий ризик ускладненого перебігу COVID-19

ROC-кривої автори довели, що IFABP є біомаркером тяжкості COVID-19 ($p < 0,0001$; індекс Юдена = 6,89; AUC = 0,699) [19].

Отримані дані стали підґрунтям для подальшого формування інтегральної прогностичної шкали ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей та органних уражень у дітей, яка наведена в табл. 6. Інтерпретацію сумарної кількості балів та відповідні рівні ризику наведено в табл. 7.

У ході дослідження розроблено інтегральну прогностичну шкалу ризику ускладненого перебігу COVID-19 у дітей, що базується на порогових значеннях біомаркерів, визначених за результатами ROC-аналізу. Вибір показників обґрунтований їх участю у ключових патогенетичних механізмах захворювання, включно з нейрозапаленням, ендотеліальною дисфункцією, системною запальною відповіддю та ушкодженням кишкового бар'єра.

Шкала має балну структуру та передбачає нарахування балів залежно від перевищення встановлених порогових значень. Сумарний бал відображає інтегральний ризик розвитку ускладненого перебігу COVID-19 і дозволяє стратифікувати пацієнтів за чотири рівнями ризику: низький (0–2 бали), помірний (3–5 балів), високий (6–8 балів) та дуже високий (≥ 9 балів).

Запропонована шкала дозволяє здійснювати ранній розподіл пацієнтів, виділяти групи підвищеного ризику та визначати необхідність інтенсифікації клінічного моніторингу та лікування.

Для оцінки прогностичної ефективності розробленої інтегральної шкали ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей ми провели розподіл пацієнтів основної та контрольної груп за сумарним балом шкали, а також ROC-аналіз її діагностичної здатності. Результати розподілу наведені в табл. 8.

Аналіз розподілу пацієнтів за сумарним балом інтегральної шкали (табл. 8) виявив статистично значущі відмінності між групами ($\chi^2 = 6,42$; $p = 0,04$). У контрольній групі переважали низькі значення шкали (0–2 бали), які спостерігалися у 87,0 % пацієнтів. Натомість у дітей з ускладненим перебігом COVID-19 частіше реєструвалися підвищені значення шкали, при цьому рівні 6–8 балів відмічалися виключно в основній групі, що підтверджує асоціацію між зростанням сумарного бала та ризиком ускладненого перебігу захворювання.

Для підвищення клінічної інтерпретації шкали визначено два порогові рівні: ≥ 3 бали як індикатор підвищеного ризику та ≥ 6 балів як маркер високого ризику ускладненого перебігу. Встановлення порогів здійснювалося з урахуванням оптимального балансу чутливості та специфічності для клінічного застосування в умовах

Таблиця 7. Інтерпретація отриманих балів

Сума балів	Рівень ризику	Клінічна характеристика
0–2	Низький	Мінімальний ризик ускладнень
3–5	Помірний	Потребує динамічного спостереження
6–8	Високий	Ризик органних уражень, необхідний інтенсивний моніторинг
≥ 9	Дуже високий	Високий ризик поліорганної недостатності, показання до ВІТ

Таблиця 8. Розподіл пацієнтів за сумарним балом інтегральної прогностичної шкали ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19, n (%)

Сума балів	Основна група (n = 42)	Контрольна група (n = 46)
0–2	28 (66,7)	40 (87,0)
3–5	11 (26,2)	6 (13,0)
6–8	3 (7,1)	0 (0,0)
≥ 9	0 (0,0)	0 (0,0)
Разом	42 (100,0)	46 (100,0)

Примітка: розподіл пацієнтів між групами за категоріями інтегральної шкали вірогідно відрізнявся ($\chi^2 = 6,42$; $p = 0,04$).

Таблиця 9. Діагностична ефективність інтегральної прогностичної шкали за результатами ROC-аналізу

Порогове значення шкали	TP, n	FP, n	FN, n	TN, n	Чутливість, %	Специфічність, %
≥ 3 бали	14	6	28	40	33,3	87,0
≥ 6 балів	3	0	39	46	7,1	100,0

Примітки: TP (true positive) — істинно позитивні результати; FP (false positive) — хибно позитивні результати; FN (false negative) — хибно негативні результати; TN (true negative) — істинно негативні результати.

стаціонару. Результати оцінки діагностичної ефективності наведені в табл. 9.

Для оцінки діагностичної цінності інтегральної шкали розраховано її чутливість та специфічність (табл. 9). При пороговому значенні ≥ 3 бали шкала характеризувалася помірною чутливістю (33,3 %) та високою специфічністю (87,0 %), що свідчить про кращу здатність ідентифікувати пацієнтів без ускладненого перебігу. Підвищення порогу до ≥ 6 балів забезпечувало максимальну специфічність (100,0 %) при суттєвому зниженні чутливості (7,1 %), що обмежує його використання як скринінгового критерію, але дозволяє виділяти пацієнтів із вкрай високим ризиком ускладнень.

Варто зазначити, що отримані результати дозволяють розглядати шкалу не як скринінговий інструмент, а як метод стратифікації ризику з високою клінічною специфічністю для виділення групи пацієнтів із найбільш імовірним ускладненим перебігом COVID-19.

ROC-крива прогностичної здатності інтегральної шкали ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей наведена на рис. 1.

Для комплексної оцінки прогностичної здатності інтегральної шкали було проведено ROC-аналіз сумарного бала. AUC становила 0,806 (95% ДІ 0,716–0,896; $p < 0,05$), що свідчить про добру дискримінаційну здатність шкали щодо прогнозування ускладненого перебігу COVID-19 у дітей. При цьому чутливість методу становила 88,1 %, специфічність — 73,9 %, що свідчить про високу здатність шкали ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком ускладненого перебігу.

Отримані результати підтверджують, що поєднання декількох біомаркерів у межах єдиної інтегральної моделі дозволяє оцінювати ризик розвитку ускладнень більш комплексно, ніж використання окремих показників. Запропонована шкала враховує одночасно різні

патогенетичні механізми COVID-19, зокрема нейрозапалення, ендотеліальну дисфункцію, системну запальну відповідь та ушкодження кишкового бар'єра, що підвищує її клінічну інформативність.

Наша робота є пілотною і не має аналогів в літературі, зокрема, відсутні дані щодо наявності шкал на основі NSE, S100, IFABP, NGAL та E-селектину у дітей з COVID-19. Проте сама ідея створення багатокомпонентних прогностичних моделей на основі біомаркерів повністю відповідає сучасним тенденціям педіатричних досліджень COVID-19 та мультисистемного запального синдрому (MIS-C). Так, в одному дослідженні показано, що поєднання декількох клінічних та лабораторних показників у складі інтегральних прогностичних моделей забезпечує вищу точність прогнозування порівняно з використанням окремих маркерів. Наприклад, при розробці шкал оцінки тяжкості MIS-C у дітей використовувалися комбінації лабораторних предикторів із подальшим формуванням бальної системи ризику, що демонструвало високу дискримінаційну здатність (AUC понад 0,8–0,9) [27].

Аналогічно у дослідженнях, присвячених стратифікації дітей із COVID-19 та MIS-C, показано доцільність використання панелей біомаркерів із визначенням порогових значень та побудовою прогностичних алгоритмів для раннього виявлення пацієнтів групи ризику [25, 28]. На відміну від наведених робіт запропонована нами шкала базується на біомаркерах, які відображають різні патогенетичні ланки COVID-19 у дітей: нейрональне ушкодження (NSE, S100), ендотеліальну дисфункцію (E-селектин), ушкодження кишкового бар'єра (IFABP) та системну запальну відповідь (NGAL). Це дозволяє здійснювати комплексну оцінку ризику не лише ускладненого перебігу захворювання, а й розвитку органоспецифічних проявів COVID-19.

Обмеження. Це дослідження має обмеження, оскільки проводилось на базі одного клінічного центру, було ретроспективним та мало невелику вибірку.

Висновки

Інтегральна прогностична шкала може бути використана як додатковий інструмент раннього розподілу пацієнтів на групи ризику при COVID-19. Її застосування дозволяє своєчасно виділяти пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ускладненого перебігу захворювання, визначати необхідність більш інтенсивного клінічного моніторингу та оптимізувати лікувально-діагностичну тактику.

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

Інформація про фінансування. Робота проводилась коштом авторів проекту.

Внесок авторів. Євтушенко В.В., Серякова І.Ю. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; Крамарьов С.О. — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів; Дуднікова М.О., Палатна Л.О. — збирання й обробка матеріалів.

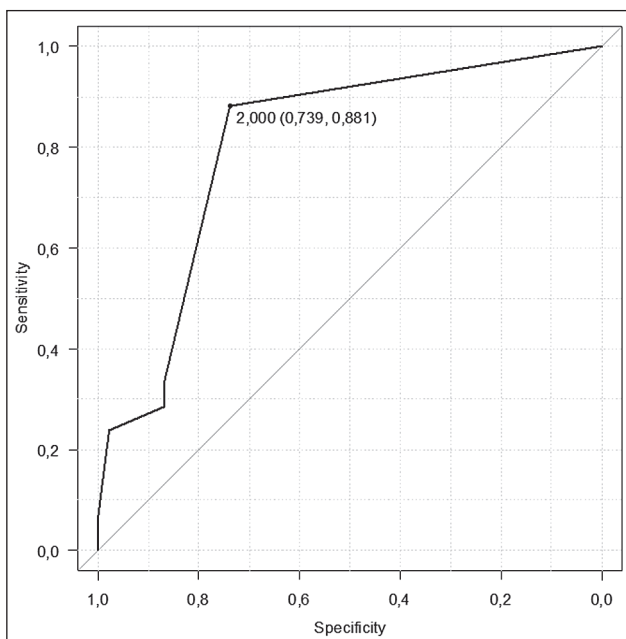


Рисунок 1. ROC-крива прогностичної здатності інтегральної шкали ризику розвитку ускладненого перебігу COVID-19 у дітей

Список літератури

1. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multi-centre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4:653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
2. Broberg MC, Mazer MB, Cheifetz IM. Cardiovascular effects of COVID-19 in children. *Ann Acad Med Singap*. 2023 Oct 30;52(10):533-541. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.202386.
3. Sinaei R, Hosseinasab A, Abbaslou P, Zeinali M, Iranmanesh E, Sinaei R, Rahmanian K. Gastrointestinal and hepatic manifestations among hospitalized COVID-19 children. *BMC Pediatr*. 2025 Apr 17;25(1):308. doi: 10.1186/s12887-025-05599-4.
4. Stafstrom CE. Neurological effects of COVID-19 in infants and children. *Dev Med Child Neurol*. 2022 Jul;64(7):818-829. doi: 10.1111/dmcn.15185.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS). Sept. 8, 2025. <https://www.cdc.gov/mis/about/>.
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
7. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 — A systematic review. *Life Sci*. 2020 Aug 1;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.
8. Серякова І.Ю., Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., Палатна Л.О., Шпак І.В., Воронов О.О. та ін. Значення біомаркерів NSE, S100 та Е-селектину для прогнозування перебігу та тяжкості COVID-19 у дітей. Туберкульоз, легеневі хвороби, БЛІ-інфекція. 2023;3:20-31. doi: 10.30978/TB-2023-3-20.
9. Xu Sw., Ilyas I., Weng Jp. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44:695-709. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>.
10. Vrettou CS, Vassiliou AG, Pratikaki M, Keskinidou C, Tsipilis S, et al. Comparative evaluation and prognostic utility of neuronal injury biomarkers in COVID-19 patients: a prospective study. *Shock*. 2022;58(6):507-513. doi: 10.1097/SHK.0000000000002017.
11. Savarraj J, Park ES, Colpo GD, Hinds SN, Morales D, et al. Brain injury, endothelial injury and inflammatory markers are elevated and express sex-specific alterations after COVID-19. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):277. doi: 10.1186/s12974-021-02323-8.
12. Martínez J, Rodríguez Hovnanian KM, Martínez EE. Biomarkers and Functional Assays of Epithelial Barrier Disruption and Gastrointestinal Dysmotility in Critical Illness — A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(18):4052. doi: 10.3390/nu15184052.
13. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125-43.
14. Zarei H, Roshdi Dizaji S, Toloui A, Yousefifard M, Esmaeili A. Diagnostic and Prognostic Values of S100B versus Neuron Specific Enolase for Traumatic Brain Injury; a Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2024 Feb 18;12(1):e29. doi: 10.22037/aaem.v12i1.2222.
15. Tyszkowski M, Lipińska-Gediga M, Lemańska-Perek A, Kobylńska K, Goździk W, Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients. *Pathogens*. 2022 Dec 13;11(12):1526. doi: 10.3390/pathogens11121526.
16. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24:10470. <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>.
17. Zhang J, Huang S, Zhu Z, Gatt A, Liu J. E-selectin in vascular pathophysiology. *Front. Immunol*. 2024;15:1401399. doi: 10.3389/fimmu.2024.1401399.
18. Sahin BE, Celikbilek A, Kocak Y, Ilanbey B, Saltoglu GT, Konar NM, Hizmali L. Neurological symptoms and neuronal damage markers in acute COVID-19: Is there a correlation? A pilot study. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28240. doi: 10.1002/jmv.28240. Epub 2022 Oct 27. Erratum in: *J Med Virol*. 2023 Mar;95(3):e28629. doi: 10.1002/jmv.28629.
19. Saia RS, Giusti H, Luis-Silva F, Pedrosa KJB, Auxiliadora-Martins M, Morejón KML, Degiovani AM, et al. Clinical investigation of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Int J Infect Dis*. 2021 Dec;113:82-86. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.051.
20. Morello A, Schiavetti I, Lo Bue E, Portonero I, Colonna S, Gatto A, et al. Update on the role of S100B in traumatic brain injury in pediatric population: a meta-analysis. *Childs Nerv Syst*. 2024 Nov;40(11):3745-3756. doi: 10.1007/s00381-024-06565-8.
21. Aceti A, Margarucci LM, Scaramucci E, Orsini M, Salerno G, Di Sante G, et al. Serum S100B protein as a marker of severity in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):18665. doi: 10.1038/s41598-020-75618-0.
22. Silva RC, da Rosa MM, Leão HI, Silva EDL, Ferreira NT, Albuquerque APB, et al. Brain damage serum biomarkers induced by COVID-19 in patients from northeast Brazil. *J Neurovirol*. 2023 Apr;29(2):180-186. doi: 10.1007/s13365-023-01119-1.
23. Oliva A, Rando E, Al Ismail D, De Angelis M, Cancelli F, et al. Role of Serum E-Selectin as a Biomarker of Infection Severity in Coronavirus Disease 2019. *J Clin Med*. 2021;10(17):4018. doi: 10.3390/jcm10174018.
24. Pode Shakked N, de Oliveira MHS, Cheruiyot I, et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? *Clin Biochem*. 2022;102:1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.006.
25. Subramanian D, Vittala A, Chen X, Julien C, Acosta S, Rusin C, et al. Stratification of Pediatric COVID-19 Cases Using Inflammatory Biomarker Profiling and Machine Learning. *J Clin Med*. 2023 Aug 22;12(17):5435. doi: 10.3390/jcm12175435.
26. Liu A, Hammond R, Donnelly PD, Kaski JC, Coates ARM. Effective prognostic and clinical risk stratification in COVID-19 using multimodality biomarkers. *J Intern Med*. 2023 Jul;294(1):21-46. doi: 10.1111/joim.13646.
27. Bodnarchuk-Sokhatska NY, Pavlyshyn HA. Prognostic models of multisystem inflammatory syndrome severity according to resource availability in healthcare facilities in Ukraine. *Front Pediatr*. 2026 Feb 26;14:1740828. doi: 10.3389/fped.2026.1740828.
28. Petrea CL, Ciortea D-A, Gurău G, Matei MN, Plesea Condrotovici A, Zaharia AE, et al. Differentiating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) from Acute COVID-19 Using Biomarkers: Toward a Practical Clinical Scoring Model. *Biomedicines*. 2026;14(2):258. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14020258>.

Отримано/Received 24.04.2026

Рецензовано/Revised 20.05.2026

Прийнято до друку/Accepted 16.06.2026

Information about authors

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

Iryna Seriakova, PhD, Assistant of the Department of Pediatric infectious diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ikovaliukh@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>

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

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

Mariia Dudnikova, PhD, Associate Professor, Department of Practical and clinical psychology, European University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dudnikoffa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0768-2601>

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

Information about funding. The work was carried out at the expense of the project authors' resources.

Authors' contribution. V. Yevtushenko, I. Seriakova — research concept and design, analysis of the received data, writing the text; S. Kramarov — research concept and design, collection and processing of materials; M. Dudnikova, L. Palatna — collection and processing of materials.

V.V. Yevtushenko¹, S.O. Kramarov¹, I.Yu. Seriakova¹, L.O. Palatna¹, M.O. Dudnikova²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²European University, Kyiv, Ukraine

An integrated biomarker-based prognostic scale for assessing the risk of severe COVID-19 in children

Abstract. Background. Despite available data, the problem of early prediction of COVID-19 severity in the pediatric population remains unresolved. The purpose was to assess the prognostic significance of NSE, S100, IFABP, NGAL, and E-selectin biomarkers in children with COVID-19 and to develop an integrated risk score for early identification of groups at risk of a complicated course. **Materials and methods.** The study was retrospective, observational and comparative. It included 88 children aged 0–18 years with laboratory-confirmed COVID-19 who were inpatients at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital in 2022–2023. Participants were divided into two groups depending on the damage of the upper or lower respiratory tract, which corresponded to the mild and moderate course of the disease. Serum level of biomarkers (NSE, S100, IFABP, NGAL, E-selectin) was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay during hospitalization. Statistical analysis was performed using the licensed program EZR v.1.54 (Graphical User Interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). **Results.** The study found that children

with complicated COVID-19 had higher levels of NSE, E-selectin, IFABP, and NGAL compared to patients with uncomplicated disease, while S100 levels did not differ significantly between groups. According to the results of ROC analysis, all studied biomarkers demonstrated prognostic value for the development of COVID-19 complications in children (AUC 0.647–0.843), with S100 and NSE having the highest efficacy. The developed integrated risk scale based on five biomarkers demonstrated good discriminatory ability (AUC = 0.806; sensitivity 88.1 %; specificity 73.9 %) and allowed stratifying patients according to the level of risk of developing complicated COVID-19. **Conclusions.** The prognostic significance of NSE, S100, IFABP, NGAL and E-selectin biomarkers has been established for the development of complicated COVID-19 in children and the formation of lesions of the nervous, gastrointestinal, cardiovascular systems and endothelium. An integrated risk scale has been created, which allows for early stratification of patients and predicting the severity of the disease.

Keywords: COVID-19; coronavirus infection; biomarker; NSE; S100; E-selectin; IFABP; NGAL; children; diagnostic scale



УДК 616-053.2:614.253:378.6:61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.4.2026.1963>

Мавропуло Т.К., Бордій Т.А., Шварацька О.В., Плеханова Т.М., Калічевська М.В.,
Клименко О.В., Клімова В.О., Таран О.М.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Концепція «страхувальної сітки» у педіатрії: практичний і освітній аспекти

Резюме. Актуальність. Концепція «страхувальної сітки» (safety netting) у педіатрії розглядається як важливий інструмент безпечного завершення консультації в умовах діагностичної невизначеності. У педіатричній практиці вона є критично важливою, оскільки ранні прояви серйозних захворювань у дітей часто є неспецифічними, а подальше спостереження за станом дитини значною мірою здійснюють батьки або опікуни. У сучасній літературі safety netting трактується як поєднання клінічного мислення, комунікації, інформування про ознаки погіршення стану й організації повторного звернення за медичною допомогою. **Мета:** узагальнити і проаналізувати сучасні наукові дані щодо концепції «страхувальної сітки» (safety netting) у педіатрії та визначити її клінічне й освітнє значення. **Матеріали та методи.** Дослідження виконано у форматі нарративного огляду літератури. Пошук джерел проводили у базах PubMed/Medline, Scopus і Google Scholar за 2016–2026 роки з використанням ключових слів: safety netting, safety netting + pediatrics, safety netting + diagnostic uncertainty, safety netting + primary care, safety netting + medical education, safety netting + parent communication. Додатково застосовували snowball method і аналіз окремих джерел сірої літератури. Відбір публікацій здійснювали відповідно до принципів PRISMA 2020. До якісного синтезу включено 17 джерел, присвячених клінічним, комунікаційним і освітнім аспектам safety netting у педіатрії та первинній медичній допомозі. **Результати.** Установлено, що safety netting є багатокomпонентною концепцією, яка охоплює повідомлення про діагностичну невизначеність, інформування про симптоми тривоги, пояснення очікуваного перебігу захворювання, визначення термінів і маршрутів повторного звернення, організацію подальшого спостереження та документування рекомендацій. Проаналізовані джерела свідчать, що ефективність safety netting залежить від чіткості, конкретності, індивідуалізації та зрозумілості порад для батьків, а також від використання письмових або цифрових форматів підтримки. Показано, що safety netting може сприяти раціональному використанню антибіотиків, зменшенню необґрунтованих повторних звернень і підвищенню впевненості батьків у догляді за дитиною. Водночас доказова база залишається обмеженою через гетерогенність досліджень, переважання якісних та описових дизайнів і відсутність стандартизованих моделей реалізації цієї стратегії. Окремо підкреслено освітнє значення safety netting як професійної компетентності, що потребує цілеспрямованого формування у студентів-медиків і лікарів. **Висновки.** Концепція «страхувальної сітки» у педіатрії є важливою складовою клінічної безпеки, що поєднує комунікацію з батьками, управління діагностичною невизначеністю та планування подальшого спостереження за дитиною. Її ефективність залежить від якості комунікації, адаптації рекомендацій до конкретної сім'ї та належного документування. З огляду на клінічну й освітню значущість, принципи safety netting доцільно інтегрувати у додипломну та післядипломну підготовку лікарів.

Ключові слова: safety netting; страхувальна сітка; педіатрія; діагностична невизначеність; безпека пацієнта; комунікація з батьками; медична освіта

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

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

Для кореспонденції: Мавропуло Тетяна Карлівна, доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри педіатрії 3 та неонатології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: mavropulotk@ukr.net; тел.: +380 (50) 321-42-08

For correspondence: Tetiana Mavropulo, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; phone: +380 (50) 321-42-08; <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

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

Вступ

Поняття safety netting — «страхувальної сітки» («сітки безпеки», «мережі безпеки», «захисної сітки», «захисної мережі») було запроваджено майже 30 років тому Роджером Нейбуром, який визначив це як процес, за допомогою якого лікар має відповісти на три запитання: «Якщо я маю рацію, чого я очікую? Як я дізнаюся, чи помиляюся? І що б я тоді робив?» [1]. Фактично концепція «страхувальної сітки» первинно була подана як частина безпечного завершення медичної консультації, але в подальшому швидко вийшла за межі консультаційної техніки та почала розглядатися як ширший механізм клінічної безпеки. Протягом наступних років поняття «страхувальна сітка» вже визначалося по-різному: як інструмент для управління діагностичною невизначеністю чи механізм інформування пацієнтів про тривожні симптоми, як план дій у надзвичайних ситуаціях, спосіб надання інформації для забезпечення повторної явки пацієнтів, як спосіб спостереження на предмет потенційно серйозного захворювання або спосіб активного моніторингу стану хворих дітей і планування подальших дій та, нарешті, як компонент медико-правового захисту лікарів [2–4].

За даними Е. Lawson (2025), «страхувальну сітку» слід розглядати як один із практичних механізмів підвищення безпеки пацієнтів у первинній медичній допомозі, особливо в умовах обмежених ресурсів. Водночас автор зазначає, що у сучасній медичній літературі відсутній повний консенсус щодо того, коли саме цей підхід слід застосовувати та яким має бути його зміст. Це підкреслює необхідність подальших досліджень, зокрема у педіатричній практиці, у якій безпечне завершення консультації має особливе значення [4]. У дітей ранні прояви захворювань часто є неспецифічними, і на момент первинного огляду не завжди можливо остаточно виключити серйозну патологію. Крім того, лікар фактично працює не лише з пацієнтом, а й з батьками/опікунами, які не завжди здатні реально оцінити клінічну картину. Саме тому педіатрична консультація не може завершуватися загальною фразою на кшталт «спостерігайте вдома» — вона має надавати зрозумілу, конкретну і практично орієнтовану інформацію, яка забезпечує вимоги «страхувальної сітки».

У вітчизняних медичних виданнях питання «страхувальної сітки» висвітлено фрагментарно, переважно дотичними матеріалами. «Страхувальна сітка» розглядалась у контексті підвищення безпеки домашнього телеконсультування при лихоманці у дітей до 5 років, де автори наголошували на потребі застосування сценаріїв телесортування, системи «світлофора», оцінки симптомів тривоги та прямо зазначали, що для підвищення безпеки пацієнтів у педіатрії рекомендовано використовувати «захисну сітку» [5]. У публікації «Самооцінка лікарями досвіду дистанційного консультування пацієнтів» наголошено, що до програм безперервної медичної освіти і професійного розвитку лікарів доцільно включати технічні, етичні та психологічні аспекти дистанційного консультування. Хоча ця робота не присвячена безпосередньо «страхувальній сітці», вона підтверджує актуальність навчання безпеч-

ному завершенню консультації та комунікації в умовах клінічної невизначеності [6]. Тож у вітчизняному науковому просторі тема «страхувальної сітки» в педіатрії, найімовірніше, перебуває на етапі формування. Це визначає наукову новизну і актуальність подальшого опрацювання цієї теми.

Метою дослідження є узагальнення й аналіз сучасних наукових даних щодо концепції «страхувальної сітки» (safety netting) у педіатрії та визначення її клінічного й освітнього значення.

Матеріали та методи

Пошук виконували у базі даних PubMed/Medline, Scopus, Google Scholar з охопленням публікацій, доступних станом на 2016–2026 роки, із використанням ключового слова safety netting та комбінацій ключових слів: safety netting + pediatrics, safety netting + diagnostic uncertainty, safety netting + primary care, safety netting + medical education (or teaching or training), safety netting + parent communication. Додатково аналізувалися посилання у відібраних статтях (snowball method), а також окремі джерела сірої літератури, що стосуються клінічних і освітніх аспектів safety netting.

Дослідження виконано у форматі наративного огляду (narrative review), спрямованого на узагальнення сучасних наукових даних щодо проблеми «страхувальної сітки» у педіатрії. До аналізу включалися публікації, які: стосувалися концепції або практичного застосування проблеми «страхувальної сітки» у педіатрії чи первинній медичній допомозі; висвітлювали питання комунікації, управління ризиками, навчання батьків, навчання студентів-медиків чи лікарів; були доступні англійською мовою. Критеріями виключення були: дослідження, не пов'язані з педіатричною популяцією (прямо чи дотично) або з первинною медичною допомогою; публікації, що не відповідали клінічним чи освітнім аспектам теми; матеріали без доступного повного тексту.

Огляд літератури виконано з використанням принципів систематичного пошуку відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 [7]. Після первинного пошуку проводили скринінг назв і анотацій, а далі — оцінку повних текстів. Процес відбору джерел відображено на схемі (рис. 1).

Аналіз відібраних джерел здійснювався описовим методом із подальшим тематичним групуванням результатів за основними напрямками: визначення компонентів «страхувальної сітки», «страхувальна сітка» та діагностична невизначеність, клінічне застосування «страхувальної сітки», комунікаційні стратегії та освітні аспекти. Синтез даних проводився якісним шляхом з акцентом на виявленні спільних підходів, відмінностей між дослідженнями та наявних прогалин у доказовій базі. Якість підготовки наративного огляду оцінювалася відповідно до критеріїв шкали SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles), яка передбачала: обґрунтування актуальності теми, чіткість формулювання мети, прозорість пошуку літератури, коректність використання джерел і обґрунтованість висновків.

Результати

Стратегія пошуку дала загалом 107 джерел, з яких 17 були включені до остаточного огляду. Узагальнені характеристики основних досліджень, присвячених safety netting у педіатрії, наведені у табл. 1.

Визначення компонентів «страхувальної сітки»

Згідно з результатами узагальнення літературного огляду «страхувальна сітка» застосовується у різних ситуаціях (в умовах контакту з пацієнтами/батьками

в амбулаторній ланці, у невідкладній допомозі та при виписці зі стаціонарних відділень) і має універсальні змістові компоненти незалежно від клінічного контексту. Зокрема, «страхувальна сітка» — це концепція клінічної безпеки та комунікації, спрямована на те, щоб за умов діагностичної невизначеності забезпечити батькам або опікунам чіткі інструкції щодо домашнього спостереження за дитиною; ознак погіршення стану; термінів повторного звернення до лікаря; маршрутів ескалації медичної допомоги [2, 14].

Ідентифікація ↓	Записи, знайдені у базі даних PubMed (n = 112) Записи, видалені до скринінгу: — дублікати (n = 5) — записи, видалені з інших причин (n = 0)
Скринінг ↓	Записи, оцінені за назвою й анотацією (n = 107) Записи, виключені після скринінгу за назвою й анотацією (n = 81)
Оцінка придатності ↓	Повні тексти статей, відібрані для оцінки (n = 26) Повні тексти статей не отримані (n = 2) Повні тексти статей, оцінені на відповідність критеріям включення (n = 24) Повні тексти статей, виключені з причин невідповідності критеріям включення (n = 7)
Включення	Дослідження, включені до якісного синтезу (n = 17)

Рисунок 1. Блок-схема відбору джерел відповідно до PRISMA 2020

Таблиця 1. Характеристики основних досліджень, присвячених проблемі safety netting

Автори, рік	Дизайн дослідження	Популяція	Основний фокус	Головні результати	Обмеження
1	2	3	4	5	6
Silverston P., 2016 [8]	Огляд публікацій	Студенти-медики та молодші лікарі	Прості візуальні моделі можна використовувати для навчання навичкам «сітки безпеки»	Необхідність викладання safety netting як у програмах бакалаврату, так і аспірантури та післядипломної медичної підготовки	Обмежена узагальнюваність
Bertheloot K. et al., 2016 [9]	Аналіз напівструктурованих інтерв'ю	Сімейні лікарі	Лікарі не завжди знайомі з терміном «страхувальна сітка», але інтуїтивно використовують цю практику при веденні гостро хворих дітей	Safety netting — це не просто «перелік інструкцій», а комунікаційний процес	Обмежена узагальнюваність. Мала вибірка
Jones D. et al., 2019 [2]	Наративний синтез літературних даних. Якісне дослідження	Пацієнти, опікуни або медичні працівники	Компоненти safety netting	Значна варіабельність у підходах до safety netting	Обмежена узагальнюваність
Moffett J. et al., 2021 [10]	Оглядовий аналіз	Студенти-медики	Діагностична невизначеність	Формальні стратегії навчання, які безпосередньо підтримують навчання в умовах невизначеності	Обмежена узагальнюваність
Friedemann Smith C. et al., 2022 [11]	Методологія «реалістичного огляду» літературних даних	Фахівці первинної допомоги, пацієнти	Рекомендації щодо поліпшення комунікації. Проблема — зниження безперервності догляду, зростання поліморбідності та дистанційні консультації	Safety netting найчастіше використовується за відсутності чіткого діагнозу, тож рекомендації не обмежуються конкретними захворюваннями	Обмежена узагальнюваність

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
Cooper M. et al., 2022 [12]	Опис ситуації	Студенти-медики	Управління клінічною невизначеністю	Концепції safety netting «подаються крапельним шляхом» через заняття у великих групах	Обмежена узагальнюваність, одне медичне середовище
Fernholm R. et al., 2023 [13]	Якісне дослідження (фокус-групові дискусії й індивідуальні інтерв'ю)	Лікарі первинної медичної допомоги, пацієнти або особи, які здійснюють догляд	Встановлення спільної ментальної моделі між клініцистом і пацієнтом щодо передумов клінічної зустрічі	Успішне впровадження мереж безпеки — командна діяльність	Обмежений обсяг вибірки
Ayodapo A.O. et al., 2023 [14]	Описовий огляд доказів	Консультації первинної медичної допомоги (діти з гострими захворюваннями)	Рівень обізнаності про концепцію safety netting невідомий. Захист від невизначеності особливо важливий під час консультування пацієнтів з гострими захворюваннями, дітей	Захист від невизначеності має передбачати плани подальшого спостереження	Одне медичне середовище
Little P. et al., 2023 [15]	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження	Діти з гострими інфекціями дихальних шляхів	Якщо немає підозри на пневмонію, лікарі повинні надавати рекомендації щодо безпеки, але не призначати антибіотики	Safety netting — практичний інструмент раціонального використання антибіотиків	—
Ingham G., 2024 [16]	Описовий огляд	Лікарі первинної медичної допомоги	Навички консультування, що використовуються в управлінні невизначеністю: спільне прийняття рішень, створення safety netting і організація подальшого спостереження	Модель для дослідження невизначеності шляхом розгляду варіантів ведення пацієнтів 3R (Review, Refer, Remedy): оглянути, направити, лікувати. Діагностична модель Муртага для дослідження проблемних випадків під час навчальних занять	Обмежена узагальнюваність, одне медичне середовище
Gardner N.P. et al., 2024 [17]	Описовий огляд	Студенти-медики	Розкриття ступеня діагностичної невизначеності слід розглядати як важливий аспект safety netting	Реакція на невизначеність може бути адаптивною і дезадаптивною (впевненість як передумова дій, передчасне закриття діагнозу та надмірне обстеження)	Обмежена узагальнюваність
Cox C., Hatfield T. et al., 2024 [18]	Оглядовий аналіз напівструктурованих інтерв'ю	Лікарі за спеціальностями внутрішньої медицини	Різне використання safety netting у клінічних сценаріях, пов'язаних із діагностичною невизначеністю	Необхідні дослідження, щоб визначити, чи робить повідомлення про діагностичну невизначеність safety netting ефективнішою	Одне медичне середовище
Neill S. et al., 2024 [19]	Дослідницька програма для розробки мобільного додатку для батьків	Гостро хворі діти до п'яти років, батьки, медичні працівники	Консенсус щодо змісту і форми консультацій стосовно safety netting для батьків дітей із гострими захворюваннями	Розробка мобільного додатку для допомоги батькам, щоб зрозуміти, коли звертатися за допомогою	Відсутній інший ресурс, який би використовував такий підхід

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6
Cox C., Hatfield T. et al., 2025 [20]	Емпіричний етичний підхід для інтеграції даних рандомізованого перехресного дослідження реальних консультацій	Опитування пацієнтів (після перегляду коротких відеороликів, у яких лікар звертається до умовного пацієнта)	Визначення вгодобань пацієнтів стосовно комунікації щодо діагностичної невизначеності та дослідження впливу такої комунікації на пацієнтів	Пацієнти надають перевагу ширшій комунікації щодо діагностичної невизначеності, навіть якщо це може викликати більше занепокоєння	Неможливість вивчити вплив повідомлення про діагностичну невизначеність у контексті діалогу між пацієнтом і лікарем
Burvenich R., Heytens S., 2025 [3]	Якісні дослідження	Батьківські фокус-групи, формат групових співбесід	Очікування батьків від safety netting	Визначені п'ять ключових тем, що відображають очікування батьків від safety netting для гостро хворої дитини	Ризик упередженості, коли учасники представлені непропорційно (не було батьків із сільської місцевості)
Burvenich R., Bos D.A. et al., 2025 [21]	Систематичний огляд і мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, кластерних рандомізованих досліджень, нерандомізованих досліджень	Діти з гострими захворюваннями та їх батьки	Вплив safety-netting на призначення антибіотиків, повторні візити, знання батьків гостро хворих дітей, які перебувають під амбулаторним наглядом	Рекомендації safety-netting (на паперових носіях) можуть зменшити кількість призначень антибіотиків і повторних візитів до лікаря; відеоматеріали можуть підвищити задоволеність батьків	Гетерогенність між утручаннями
Cox C., Fritz Z. et al., 2025 [22]	Коментар	Діада лікар — пацієнт. Навіть якщо занепокоєння іноді шкідливе, розкриття інформації, яка викликає занепокоєння, все ще може бути етично допустимим	Обговорення діагностичної невизначеності	Спосіб обговорення невизначеності (з огляду на стиль спілкування клініциста та контекст), ймовірно, буде дуже важливим для впливу на реакцію пацієнта	Складність прогнозування впливу, який розкриття інформації про діагностичну невизначеність чинитиме на окремого пацієнта
Edwards P.J. et al., 2026 [23]	Обсерваційне дослідження (записані телефонні консультації)	Комунікація, документація та спогади пацієнтів про поради щодо мережі безпеки під час телефонних консультацій сімейних лікарів	Консультації щодо безпеки були поширеними, але надавалися непослідовно під час телефонних консультацій лікарів загальної практики	Можливості для поліпшення узгодженості, документування та використання письмових порад	Обмежена узагальнюваність

Компоненти «страхувальної сітки» подані на рис. 2. Одним із центральних елементів «страхувальної сітки» є повідомлення батьків/опікунів про невизначеність клінічної ситуації. Якщо діагноз не є остаточним або ж перебіг захворювання може змінюватися, бать-

ки/опікуни дитини мають знати, що клінічна ситуація потребує динамічного спостереження. Такий підхід запобігає хибному заспокоєнню, мотивує повторне звернення до лікаря у разі збереження чи погіршення симптомів та формує більш чесну модель взаємодії між

лікарем і родиною [2, 14]. Це особливо важливо для педіатрії, де адекватна настороженість батьків буде мати захисний ефект.

Сьогодні зростає кількість доказів того, що чесне спілкування у стосунках між лікарем і пацієнтом/батьками пацієнта може бути корисним як на індивідуальному, так і на популяційному рівні та що розкриття діагностичної невизначеності (зокрема, обговорення потенційно тривожних диференціальних діагнозів) цінується пацієнтами/членами їх родин [20].

Другим компонентом є інформування про симптоми тривоги. Рекомендації «страхувальної сітки» мають містити конкретні клінічні ознаки, на які батькам слід звернути увагу. Йдеться не про абстрактне «якщо стане гірше», а про зрозумілі сигнали небезпеки, наприклад: наростання млявості, порушення дихання, ознаки зневоднення, судоми, шкірний висип, що не блідне при натисканні, посилення болю, повторне або нестримне блювання тощо. Саме конкретизація тривожних симптомів робить «страхувальну сітку» дієвою [2, 5, 14].

Третім компонентом «страхувальної сітки» є пояснення ймовірного часового перебігу симптомів. Батьки мають розуміти, коли симптоми захворювання ще вкладаються у типовий перебіг патології, а коли їх тривалість уже є підставою для повторного огляду лікарем. Це дає змогу уникнути двох крайнощів — як передчасних повторних звернень до лікаря, так і небезпечного затягування часу до повторного огляду. Водночас підкреслюється, що невідома інформація про типовий перебіг захворювання не повинна бути причиною відкладення повторного візиту до лікаря, особливо якщо у батьків виникає обґрунтоване занепокоєння [2, 14].

Четвертим елементом «страхувальної сітки» є чітке пояснення, як і куди звертатися за додатковою медичною допомогою. Батьки мають отримати не лише перелік небезпечних симптомів, а й конкретний маршрут дій: чи потрібно звернутися до сімейного лікаря, приїхати до приймального відділення, викликати невідкладну допомогу або повторно зв'язатися у межах телемедичної консультації. Практична цінність цього блоку полягає в тому, що він «легітимізує» повторне звернення і не дозволяє пацієнтові «прослизнути крізь сітку» [2, 14, 21].

П'ятим компонентом «страхувальної сітки» є організація подальшого планового спостереження, коли це клінічно виправдано. Цей елемент відмежовується від звернення, ініційованого самими батьками у відповідь на погіршення. Запланований повторний контакт доцільний у випадках, коли лікар вважає, що дитину потрібно оглянути незалежно від суб'єктивного сприйняття стану родиною, або коли існує ризик, що без активного призначення повторного огляду пацієнт не звернеться вчасно [2, 14].

Шостим компонентом є документування та, за потреби, письмове дублювання рекомендацій. Підкреслено, що у медичній документації слід фіксувати не загальну фразу про «надані поради», а їх конкретний зміст. Окремі літературні джерела рекомендують письмові інструкції та перевірку того, чи батьки справді зрозуміли отриману інформацію. Це має не лише організаційне і медико-правове значення, а й безпосередньо підвищує якість спостереження хворих дітей вдома. Отже, «страхувальна сітка» є не лише частиною комунікації, а й елементом системної якості медичної допомоги [2, 3, 21, 23].

«Страхувальна сітка» та діагностична невизначеність

Згідно зі статтею А.О. Ayodapo та співавт. (2023), захист від діагностичної невизначеності — це метод консультації, який дозволяє повідомити пацієнту про невизначеність, надати йому інформацію про тривожні симптоми та спланувати майбутні зустрічі, щоб забезпечити своєчасну повторну оцінку стану пацієнта. Захист від невизначеності вважається особливо важливим під час консультування дітей [14].

У статті С. Сох та співавторів (2024, 2025) наведено матеріал, який не стосується напряму педіатрії, але торкається етичного та комунікаційного підґрунтя «страхувальної сітки» (насамперед — повідомлення про діагностичну невизначеність, роль «доречного занепокоєння»), а також зв'язку між відкритістю лікаря та довірою пацієнта/батьків пацієнта і своєчасним повторним зверненням. Автори прямо оскаржують практику, коли лікар не говорить про можливість серйозного альтернативного діагнозу лише для того, щоб не



Рисунок 2. Змістові компоненти «страхувальної сітки»

тривожити пацієнта чи його батьків. У багатьох ситуаціях розкриття невизначеності є етично виправданим, навіть якщо це викликає тривогу. Згідно з даними, наведеними у публікації, діагностична невизначеність рідко обговорювалася прямо; більшість лікарів радила пацієнтам повертатися, якщо симптоми погіршуються або з'являються нові «тривожні» симптоми, але вони рідко пов'язували це безпосередньо з можливістю діагностичної помилки [18, 20, 22].

«Страховальна сітка» у педіатрії має базуватися саме на тому, що лікар не створює хибного заспокоєння, а чесно окреслює межі власної впевненості й пояснює, за чим потрібно спостерігати, її мета — сформувати адекватну настороженість батьків, яка допоможе вчасно помітити погіршення. Розкриття діагностичної невизначеності й обговорення альтернативних, навіть малоймовірних, але серйозних діагнозів може стимулювати своєчасне повторне звернення за медичною допомогою, але реакцію окремого пацієнта чи його сім'ї буде важко передбачити. Для педіатрії це означає, що «страховальна сітка» не може бути шаблоном — одна й та сама інформація має по-різному формулюватися для різних батьків залежно від їх тривожності, розуміння проблеми та можливостей спостереження за дитиною [20, 22].

У низці сучасних досліджень наголошується, що safety netting формується саме в умовах діагностичної невизначеності та має на меті зменшення ризику діагностичних помилок, затримки повторного звернення або невчасного розпізнавання погіршення стану дитини [2, 11, 17].

Важливим аспектом сучасного розуміння «страховальної сітки» є її адаптація до конкретної сім'ї. В огляді С. Friedemann Smith та співавторів (2022) показано, що ефективність safety netting залежить від здатності лікаря зважати на попередній досвід пацієнтів, рівень їх медичної грамотності, емоційний стан, умови консультації та можливості подальшого спостереження. Автори наголошують, що рекомендації мають бути сформульовані простою мовою, передбачати очікуваний перебіг хвороби, чіткі «тривожні симптоми», алгоритм повторного звернення та перевірку розуміння отриманої інформації. Особливого значення це набуває під час дистанційних консультацій, коли ризик втрати клінічного контексту є вищим [11].

У роботах N.P. Gardner та співавторів (2024) підкреслюється, що реакція лікаря на невизначеність може бути як адаптивною, так і дезадаптивною [17]. Адаптивна реакція передбачає відкриту комунікацію, спільне прийняття рішень та план подальшого спостереження. Натомість дезадаптивними можуть бути передчасне «закриття» діагнозу, надмірне обстеження або створення необґрунтованого відчуття впевненості. Для педіатрії це особливо важливо, оскільки ранні прояви тяжких захворювань у дітей нерідко є неспецифічними.

Особливого значення набуває участь батьків у процесі safety netting. За даними R. Burvenich та співавторів (2025), батьки очікують не лише інформації про «небезпечні симптоми», але й пояснення логіки клінічного рішення, прогнозу, можливих сценаріїв розвитку за-

хворювання та чіткого дозволу повторно звертатися за допомогою [3]. Батьки особливо цінують конкретні рекомендації щодо того, коли саме слід повторно контактувати з лікарем, а також письмові або цифрові інформаційні матеріали. Таким чином, сучасна концепція «страховальної сітки» передбачає структуровану комунікацію діагностичної невизначеності, формування у пацієнтів/батьків адекватної настороженості, спільне планування подальших дій та підтримання безперервності медичної допомоги. Отже, «страховальна сітка» має бути не лише набором рекомендацій, а й окремою комунікаційною компетенцією лікаря.

Практичне застосування «страховальної сітки»

Погляди на можливість досліджень щодо ефективності практичного використання «страховальної сітки» у педіатрії змінювалися протягом останнього десятиліття.

Емпіричне підтвердження практичного значення «страховальної сітки» при роботі з дітьми було наведене у дослідженні К. Bertheloot та співавторів (2016), виконаному на основі напівструктурованих інтерв'ю з 37 сімейними лікарями у Фландрії. Автори показали, що, хоча лікарі не завжди знайомі з самим терміном safety netting («страховальної сітки»), фактично вони використовують цю практику при веденні кожної гостро хворої дитини («страховальна сітка» як інтуїтивна клінічна практика безпечного завершення консультації). Основними компонентами таких рекомендацій є інформування про «симптоми тривоги», пояснення очікуваного перебігу захворювання та вказівки щодо того, як і коли повторно звертатися за медичною допомогою. Водночас лікарі намагаються адаптувати зміст «страховальної сітки» до конкретного клінічного контексту, пацієнта і захворювання, визнаючи при цьому важливість правильного розуміння цих порад батьками. У статті звертається увага на те, що лікарі визнають обмеження з боку батьків, зокрема труднощі інтерпретації наданих порад. Тож «страховальна сітка» — це не просто «перелік інструкцій», а комунікаційний процес, у якому вирішальне значення має те, чи правильно зрозуміли батьки інформацію [9].

Інший підхід до концепції «страховальної сітки» у педіатрії був поданий у статті R. Burvenich, S. Heytens та співавторів (2025), присвяченій розумінню батьківського погляду на зміст і форму safety netting. При дослідженні батьківських фокус-груп у Бельгії автори визначили п'ять ключових тем, що відображають очікування батьків від «страховальної сітки» для гостро хворої дитини: надання релевантної довідкової інформації; розуміння того, чого очікувати і на що звертати увагу; чіткі інструкції щодо догляду вдома та повторного звернення; врахування лікарем точки зору батьків; а також отримання рекомендацій із надійного джерела, за потреби — у мультимодальному форматі. Автори підкреслюють, що батьки потребують ясності не лише щодо невизначеності, а й щодо самого діагнозу, це посилює значення освітньої та пояснювальної функції педіатричної консультації [3].

Це важливо, тому що порівняно зі статтею K. Bertheloot та співавторів (2016), де показано погляд лікарів, стаття R. Burvenich (2025) надає другу половину картини: як саме батьки хочуть «отримувати страхувальну сітку» [3, 9]:

- батькам потрібна не лише інформація про небезпеку, а й пояснення ситуації, що, ймовірно, відбувається з дитиною;

- «страхувальна сітка» не може бути суто лікарською конструкцією, вона має будуватися навколо того, що реально допоможе батькам діяти правильно;

- батькам потрібні конкретні інструкції стосовно того, що робити вдома і коли звертатися повторно;

- адаптація до сімейного контексту є критично важливою, батьки цінують лікарів, які зважають на їхню точку зору й обставини (ефективна «страхувальна сітка» має бути адаптованою до освітнього рівня батьків, їхнього досвіду, рівня тривоги, здатності організувати спостереження вдома та зрозуміти медичну інформацію), «страхувальна сітка» має бути індивідуалізованою, а не шаблонною (тоді батьки сприйматимуть рекомендації не як формальність, а як реальний інструмент дій);

- надійність джерела і формат подачі інформації мають велике значення, необхідний мультимодальний підхід, тобто поєднання різних форматів (усно, письмово/цифрово);

- довіра до лікаря напряду впливає на сприйняття, батьки з більшою вірогідністю дотримуються вимог «страхувальної сітки», якщо вона адаптована до їхніх обставин і надається надійним джерелом;

- необхідна розробка міжнародно визнаної консенсусної заяви щодо змісту і форми «страхувальної сітки», розробленої разом із батьками й експертами (питання safety netting у педіатрії поступово переходить від загальних міркувань до більш стандартизованих моделей).

Ще одним важливим аспектом часових змін публікацій був перехід від «консенсусної думки експертів» до залучення результатів рандомізованих контрольованих досліджень. В огляді літератури, опублікованому 2019 року, повідомлялося, що найпоширенішим типом статті про мережу безпеки була думка експерта ($n = 25$), за якою йшли якісні дослідження ($n = 12$), без жодного завершеного рандомізованого контрольованого дослідження. Огляд 2022 року вже містив посилання на рандомізовані контрольовані дослідження лікування поширених інфекцій з порівнянням груп, яким надавались інформаційні листівки з порадами щодо запобіжних заходів, і груп без таких листівок [24].

Практичне підтвердження ролі «страхувальної сітки» у педіатричній первинній допомозі наведене у дослідженні ARTIC-PC RCT (подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження) [15]. Автори показали, що амоксицилін у дітей із неускладненою інфекцією дихальних шляхів має мінімальний вплив на тривалість і тяжкість симптомів, тоді як батьки насамперед потребують клінічної оцінки, роз'яснення тяжкості стану та зрозумілих рекомендацій. Пояснення природного перебігу хвороби і ситуацій, коли необхід-

не повторне звернення, є критично важливим для підтримки рішень без негайного призначення антибіотика. Це дозволяє розглядати «страхувальну сітку» не лише як комунікаційну техніку, а і як практичний інструмент безпечного ведення гостро хворої дитини та підтримки раціонального використання антибіотиків [15].

Це літературне джерело показує реальний клінічний контекст, де «страхувальна сітка» критично потрібна; демонструє, що батькам потрібні запевнення, пояснення і чіткий план, а не лише рецепт; показує, що якісна «страхувальна сітка» з побудуванням прогностичної шкали може бути реальною альтернативою надмірному призначенню антибіотиків. Таким чином, safety netting може бути не ізольованою порадою, а частиною більш широкої стратегії «стратифікація ризику + комунікація». Тож, оскільки безпечна стратегія «без антибіотиків» потребує високоякісної «страхувальної сітки», ця навичка має бути окремим навчальними результатом у підготовці майбутніх лікарів [15].

Систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень, кластерних рандомізованих досліджень, нерандомізованих досліджень R. Burvenich, D.A. Bos та співавторів (2025) показав, що використання рекомендацій safety-netting може зменшувати необґрунтоване призначення антибіотиків та кількість повторних невинуватих візитів, особливо коли інформація надається у письмовій або мультимедійній формі (рекомендації safety-netting на паперових носіях можуть зменшити кількість призначень антибіотиків і повторних візитів до лікаря; відеоматеріали можуть підвищити задоволеність батьків) [21]. Це підкреслює роль safety netting як інструменту не лише безпеки пацієнта, але й раціонального використання ресурсів охорони здоров'я.

Сучасні технології дедалі активніше інтегруються у safety netting. S. Neill та співавтори (2024) описали розробку мобільного додатку для батьків дітей до п'яти років із гострими захворюваннями, який допомагає визначити, коли необхідно звертатися за медичною допомогою [19]. Автори підкреслюють, що цифрові інструменти можуть поліпшувати розуміння рекомендацій, підтримувати безперервність спостереження та підвищувати впевненість батьків у догляді за дитиною.

Важливим аспектом є також документування рекомендацій «страхувальної сітки». P.J. Edwards та співавтори (2026), аналізуючи телефонні консультації сімейних лікарів, встановили, що рекомендації стосовно safety netting часто надаються непослідовно, недостатньо документуються та не завжди запам'ятовуються пацієнтами [23]. Автори наголошують на необхідності стандартизації документування, використання письмових рекомендацій і поліпшення узгодженості комунікації.

Згідно з публікацією M.N. Kashyap та співавторів (2025), «одним зі способів вирішення невизначеності стосовно того, що сьогоднішня оцінка може не відображати завтрашні потреби, є впровадження ефективної safety netting» [25]. Аналіз сучасного практичного досвіду показує, що поширеними помилками використання стратегії «страхувальної сітки» можуть бути:

надання лише розпливчастих порад, наприклад: «якщо виникнуть проблеми, звертайтеся знову» або «приходьте знову, якщо не стане краще» без зазначення термінів; надмірне наголошування на певних симптомах або використанні симптомів, пов'язаних із захворюванням, як тривожних сигналів, наприклад: повідомлення батькам дитини з блюванням про необхідність звернутися до лікаря, якщо блювання не зникає (тривожний сигнал — це ознаки зневоднення, а не блювання); оцінка кількох проблем під час однієї консультації, але ігнорування проблем, що виникли пізніше; пацієнти не можуть згадати усні поради щодо «страхувальної сітки»; припущення, що пацієнти можуть отримати доступ до онлайн-ресурсів або зрозуміти їх без підтвердження цього [25].

Закономірним є висновок: якщо «страхувальна сітка» є практично важливим і щоденним елементом педіатричної консультації, то її доцільно цілеспрямовано вивчати, а не залишати лише на рівні інтуїтивного професійного досвіду.

Комунікаційні стратегії та освітні аспекти

У сучасній літературі «страхувальна сітка» (safety netting) розглядається не лише як клінічний інструмент управління ризиками, а і як окрема комунікаційна й освітня компетентність лікаря. Вона охоплює здатність пояснювати невизначеність, формувати спільне розуміння ситуації між лікарем і батьками, забезпечувати безперервність спостереження та навчати сім'ю розпізнаванню ознак погіршення стану дитини [2, 11]. Освітній аспект цього інструменту останніми роками привертає все більше уваги. Р. Silverston (2016) зазначає, що навички «страхувальної сітки» повинні системно викладатися як на додипломному, так і на післядипломному етапах медичної освіти. Автор підкреслює користь простих візуальних моделей для навчання молодих лікарів управлінню клінічною невизначеністю [8]. Аналогічно М. Соорег та співавтори (2022) звертають увагу на те, що концепції «страхувальної сітки» часто засвоюються фрагментарно, «крапельним шляхом», під час клінічних занять у невеликих групах, без чіткої формалізації навчальних цілей [12].

Сучасні дослідження демонструють значну варіабельність підходів до safety netting. D. Jones та співавтори (2019) підкреслюють, що відсутність стандартизованих моделей комунікації призводить до суттєвих відмінностей у змісті рекомендацій, способах пояснення ризику та ступені розкриття діагностичної невизначеності [2]. Це особливо актуально в умовах педіатричної телемедицини, коли лікар обмежений у можливостях фізикального обстеження та значною мірою покладається на здатність батьків спостерігати за дитиною.

Одним із найдетальніших сучасних підходів до комунікації safety netting є реалістичний огляд С. Friedemann Smith та співавторів (2022), у якому сформульовані практичні рекомендації щодо ефективної передачі safety-netting advice [11]. Автори наголошують, що рекомендації повинні бути адаптовані до конкретної сім'ї; надаватися простою та зрозумі-

лою мовою; містити опис очікуваного перебігу захворювання; озвучувати конкретні «тривожні симптоми»; містити чіткий план повторного звернення; супроводжуватися перевіркою розуміння інформації пацієнтами/батьками.

Особливого значення набуває принцип «вбудовування» елементів «страхувальної сітки» протягом усієї консультації, а не лише наприкінці розмови. Автори також рекомендують використовувати методи «фрагментування» інформації, письмові або цифрові матеріали й активно залучати пацієнтів/батьків до спільного прийняття рішень [11]. Для педіатричної практики це має значення, оскільки перевантаження інформацією або надмірно складні формулювання можуть погіршувати запам'ятовування рекомендацій, особливо в умовах стресу.

У роботі R. Fernholm та співавторів (2023) підкреслюється важливість формування «спільної ментальної моделі» між лікарем та сім'єю дитини. Успішну «страхувальну сітку» автори розглядають як командну діяльність, у межах якої лікар і батьки повинні однаково зрозуміти клінічну ситуацію, очікуваний перебіг хвороби та потенційні ризики. Недостатнє узгодження очікувань може призводити як до небезпечного зволікання з повторним зверненням, так і до надмірного використання медичної допомоги [13].

У контексті медичної освіти важливим є також навчання роботі з невизначеністю. J. Moffett та співавтори (2021) підкреслюють необхідність формальних освітніх стратегій, спрямованих на розвиток толерантності до невизначеності та навичок безпечного клінічного прийняття рішень [10]. Вони характеризували стратегії навчання, які безпосередньо підтримують навчання в умовах невизначеності: проблемне навчання, симуляційне навчання, клінічні сценарії, рольові ігри й об'єктивні структуровані клінічні іспити, навчання у малих групах, онлайн-обговорення віртуальних пацієнтів, рефлексивна практика (дискусії з наставниками, вправи у малих групах, письмова рефлексія).

N.P. Gardner та співавтори (2024) зазначають, що реакція лікаря на невизначеність може бути адаптивною або дезадаптивною [17]. Адаптивний підхід передбачає відкриття комунікацію, спільне прийняття рішень та створення чіткого плану подальшого спостереження, тоді як дезадаптивні реакції можуть проявлятися у передчасному «закритті» діагнозу, надмірному обстеженні або створенні хибного відчуття впевненості.

Практичні підходи навчання safety netting подані у роботі G. Ingham (2024), де запропонована модель 3R (review, refer, treat) для роботи з клінічною невизначеністю [16], яка передбачає відповіді на наступні питання:

1. Перевірка:

Чи обґрунтована вичікувальна стратегія?

Якщо так, то які подальші інструкції щодо безпеки слід надати?

2. Звернення:

Які обстеження (лабораторні/інструментальні) будуть інформативними?

Який медичний спеціаліст може допомогти?

3. Лікування за призначенням:

Яке лікування можна розглянути (включно з нефармакологічним)?

Чи може відповідь на лікування допомогти у постановці діагнозу?

Автор також пропонує використовувати діагностичну модель Муртага для аналізу проблемних клінічних ситуацій під час навчання студентів і лікарів («Що таке ймовірний діагноз? Які серйозні розлади не можна пропустити? Які умови часто пропускаються (підводні камені)? Чи може цей пацієнт мати один із «маскарадів» у медичній практиці? Цей пацієнт намагається мені щось ще сказати?») і звертає увагу на необхідність аналізу «серйозних станів, які не можна пропустити», а також «маскарадів» — захворювань, що можуть імітувати більш доброякісні стани [16].

Сучасна концепція «страхувальної сітки» передбачає не лише передачу інформації про «тривожні симптоми», а й формування партнерської взаємодії між лікарем і сім'єю, навчання батьків навичкам спостереження за дитиною, підтримку спільного прийняття рішень та розвиток професійних комунікаційних компетентностей лікаря. У контексті сучасної педіатрії, особливо в умовах телемедицини та зростання клінічної невизначеності, «страхувальна сітка» стає важливим компонентом безпеки пацієнта і якості медичної допомоги. Це означає, що студент має оволодіти конкретними мікронавичками: пояснювати ймовірний перебіг стану, називати небезпечні симптоми, задавати часові межі повторного звернення, описувати маршрути ескалації допомоги та перевіряти, чи зрозуміли батьки рекомендації. Для педіатрії особливо цінними є клінічні сценарії на кшталт «дитина з гарячкою», «абдомінальний біль без симптомів тривоги», «кашель і задишка», «висип у дитини», оскільки саме у цих ситуаціях студент навчається не просто формулювати діагноз, а переводити клінічне рішення у зрозумілий батькам алгоритм подальших дій. Студент може тренувати не тільки зміст рекомендацій, а й їх форму: ясність, лаконічність, послідовність, здатність відповідати на запитання батьків і знижувати хибне заспокоєння, не створюючи надмірної паніки. Такий підхід переводить «страхувальну сітку» з теоретичного поняття у відтворювану професійну навичку.

Обговорення

Проведений огляд літератури показав, що в сучасній педіатрії концепція safety netting поступово переходить від інтуїтивної комунікативної практики до окремої клінічної й освітньої компетентності. У більшості літературних джерел простежуються спільні компоненти концепції: повідомлення про діагностичну невизначеність, конкретизація симптомів тривоги, окреслення очікуваного перебігу стану, чіткий алгоритм повторного звернення та, за можливості, письмове або цифрове дублювання рекомендацій. Отже, «страхувальну сітку» доцільно розглядати не як окрему пораду наприкінці консультації, а як структурований підхід до безпечного ведення дитини в умовах невизначеності.

Важливим результатом аналізу є узгодженість даних стосовно того, що safety netting у педіатрії має вираже-

ний батьківсько-орієнтований характер. На відміну від дорослої медицини, де пацієнт здебільшого самостійно інтерпретує власні симптоми, у педіатрії клінічне спостереження після консультації значною мірою покладається на батьків або опікунів. Саме тому ефективність safety netting залежить не лише від клінічної правильності рекомендацій, а й від того, наскільки вони є зрозумілими, конкретними, практично орієнтованими й адаптованими до можливостей конкретної родини. У цьому аспекті результати досліджень лікарів і батьків взаємодоповнюються: лікарі підкреслюють значення клінічного мислення і комунікації, тоді як батьки акцентують на потребі у зрозумілості, надійному джерелі інформації та чіткій рекомендації повторно звертатися по допомогу.

Огляд також показав, що safety netting тісно пов'язана з проблемою діагностичної невизначеності. Саме у ситуаціях, коли серйозне захворювання не може бути остаточно виключене під час первинного контакту, ця стратегія набуває найбільшої цінності. Відкрите обговорення меж клінічної впевненості лікаря, за даними проаналізованих джерел, є не проявом слабкості, а ознакою професійно зрілої комунікації. Такий підхід зменшує ризик хибного заспокоєння, сприяє своєчасному повторному зверненню та робить взаємодію з сім'єю більш чесною. Водночас саме ця частина safety netting потребує особливої індивідуалізації, оскільки одна й та сама інформація може по-різному сприйматися різними батьками залежно від рівня тривожності, медичної грамотності та попереднього досвіду.

На окрему увагу заслуговує практичне значення safety netting як інструмента раціонального використання ресурсів охорони здоров'я. Дані рандомізованих і оглядових досліджень свідчать про те, що якісні рекомендації подальшого спостереження можуть підтримувати безпечну стратегію без негайного призначення антибіотиків, зменшувати кількість необґрунтованих повторних звернень і підвищувати задоволеність батьків, особливо за умов використання письмових чи мультимедіальних матеріалів. Це дозволяє розглядати «страхувальну сітку» не лише як засіб комунікації ризику, а й як частину ширшої стратегії стратифікації ризику, спостереження та підтримки клінічних рішень.

Водночас проведений аналіз засвідчив низку суттєвих прогалин. Попри зростання кількості публікацій, більшість досліджень safety netting має описовий, якісний або оглядовий дизайн, що обмежує рівень доказовості. Рандомізовані дослідження, які б безпосередньо оцінювали вплив safety netting на клінічні кінцеві точки, зокрема на частоту пропущених тяжких станів, госпіталізацій чи несприятливих наслідків, залишаються поодинокими.

Ще одним важливим висновком є необхідність інтеграції safety netting у медичну освіту. Наявні публікації переконливо свідчать, що ця навичка не повинна залишатися лише наслідком накопичення клінічного досвіду. Її доцільно розглядати як окремий навчальний результат, що підлягає формуванню, відпрацюванню й оцінюванню. Особливо перспективними є симуляційне навчання, клінічні сценарії, рольові ігри

й об'єктивні структуровані клінічні іспити, у яких оцінюється не лише правильність клінічного рішення, а й здатність лікаря перетворити це рішення на зрозумілий сім'ї план подальших дій.

Результати огляду також вказують на перспективність цифрових форматів safety netting. Письмові пам'ятки, відеоматеріали, мобільні застосунки й інші цифрові інструменти можуть посилювати розуміння рекомендацій, поліпшувати їх запам'ятовування та підтримувати батьків між медичними контактами. Особливого значення це набуває в умовах телемедицини, коли клінічний контекст частково втрачається, а значення якісної післяконсультаційної комунікації зростає.

Отже, результати проведеного наративного огляду дозволяють розглядати «страхувальну сітку» як багатовимірну концепцію, що поєднує клінічне мислення, управління діагностичною невизначеністю, батьківсько-орієнтовану комунікацію, елементи безпеки пацієнта й освітню складову.

Важливо, що попри необхідність індивідуалізації «страхувальної сітки» з огляду на клінічну ситуацію, вік дитини, рівень тривожності батьків і контекст надання медичної допомоги, ефективно впровадження цієї концепції потребує попередньої стандартизації її ключових компонентів, що дозволить знизити ризик діагностичних помилок та поліпшити безпеку педіатричної допомоги. Тож подальші дослідження доцільно спрямувати на розробку стандартизованих моделей safety netting для педіатричної практики, оцінку їхньої ефективності в різних клінічних сценаріях і визначення оптимальних підходів до викладання цієї навички у системі додипломної та післядипломної медичної освіти.

Обмеженнями цього дослідження є наративний характер огляду, гетерогенність включених джерел, переважання якісних і обсерваційних досліджень, а також відсутність можливості проведення кількісного синтезу результатів. На це слід зважати при інтерпретації отриманих висновків.

Висновки

Концепція «страхувальної сітки» (safety netting) у педіатрії є важливим інструментом клінічної безпеки, який поєднує управління діагностичною невизначеністю, комунікацію з батьками й організацію подальшого спостереження за дитиною після завершення консультації. Основними змістовими компонентами «страхувальної сітки» є повідомлення про межі клінічної впевненості, інформування про симптоми тривоги, пояснення очікуваного перебігу захворювання, визначення термінів і маршрутів повторного звернення, планування подальшого контакту та документування наданих рекомендацій. Ефективність «страхувальної сітки» залежить від чіткості, конкретності, індивідуалізації та зрозумілості рекомендацій для батьків, а також від використання письмових або цифрових форматів підтримки, що особливо важливо в умовах телемедицини й амбулаторного спостереження. Наявні дані свідчать, що safety netting може

сприяти раціональному використанню антибіотиків, зменшенню необґрунтованих повторних звернень і підвищенню впевненості батьків, однак доказова база щодо її впливу на клінічні кінцеві точки залишається обмеженою. З огляду на клінічну значущість safety netting, її доцільно інтегрувати у підготовку студентів-медиків, лікарів-інтернів і практикуючих педіатрів як окрему професійну компетентність, що підлягає цілеспрямованому навчанню й оцінюванню. Перспективними напрямками подальших досліджень є стандартизація змісту та форми рекомендацій safety-netting у педіатрії, оцінка їхньої ефективності у різних клінічних сценаріях.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування. Робота виконана у межах ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету «Підходи до діагностики та лікування захворювань дитячого віку з позицій безпеки пацієнта».

Внесок авторів. Мавропуло Т.К. — концепція та дизайн дослідження, збір і обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Бордій Т.А., Шварацька О.В. — збір і обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Плеханова Т.М., Калічевська М.В., Клименко О.В., Климова В.О., Таран О.М. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Neighbour R. *The inner consultation: how to develop an effective and intuitive consulting style*. CRC press, 2018.
2. Jones D, Dunn L, Watt I, Macleod U. Safety netting for primary care: evidence from a literature review. *Br J Gen Pract*. 2019 Jan;69(678):e70-e79. doi: 10.3399/bjgp18X700193. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30510099; PMCID: PMC6301356.
3. Burvenich R, Heytens S, Bos DAG, Van Roy K, Struyf T, Toelen J, De Sutter A, Verbakel JY. Safety netting advice for acutely ill children presenting to ambulatory care: exploring parents' opinions, ideas, and expectations through focus group interviews. *BMC Prim Care*. 2025 Apr 28;26(1):135. doi: 10.1186/s12875-025-02803-3. PMID: 40295955; PMCID: PMC12036273.
4. Lawson E. Acutely ill children, safety netting, and NHS printers. *Br J Gen Pract*. 2025 Jan 30;75(751):51. doi: 10.3399/bjgp25X740517. PMID: 39890118; PMCID: PMC11789803.
5. Мокія-Сербіна С.О., Мавропуло Т.К., Литвинова Т.В. Лихоманка в дітей до 5 років: наскільки є безпечним домашнє телеконсультування. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023;1(129):51-58. doi: 10.15574/SP.2023.129.51.
6. Богомаз В.М., Барзилович А.Д. Самооцінка лікарями досвіду дистанційного консультування пацієнтів. *Український медичний часопис*. 2020;5(139):8-11. doi: 10.32471/umj.1680-3051.139.187521.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.

8. Silverston P. Teaching Patient-Centered Safety-Netting in Primary Care. *J Community Med Health Educ.* 2016;6:3. doi: 10.4172/2161-0711.1000447.
9. Bertheloot K, Deraeve P, Vermandere M, Aertgeerts B, Lemien-gre M, De Sutter A, Buntinx F, Verbakel JY. How do general practitioners use 'safety netting' in acutely ill children? *Eur J Gen Pract.* 2016;22(1):3-8. doi: 10.3109/13814788.2015.1092516. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26578087.
10. Moffett J, Hammond J, Murphy P, Pawlikowska T. The ubiquity of uncertainty: a scoping review on how undergraduate health professions' students engage with uncertainty. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2021 Aug;26(3):913-958. doi: 10.1007/s10459-021-10028-z. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646469; PMCID: PMC7917952.
11. Friedemann Smith C, Lunn H, Wong G, Nicholson BD. Optimising GPs' communication of advice to facilitate patients' self-care and prompt follow-up when the diagnosis is uncertain: a realist review of 'safety-netting' in primary care. *BMJ Qual Saf.* 2022 Jul;31(7):541-554. doi: 10.1136/bmjqs-2021-014529. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35354664; PMCID: PMC9234415.
12. Cooper M, Sornalingam S, Jegatheesan M, Fernandes C. The undergraduate 'corridor of uncertainty': teaching core concepts for managing clinical uncertainty as the 'special technique' of general practice. *Educ Prim Care.* 2022 Mar;33(2):120-124. doi: 10.1080/14739879.2021.1996276. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34713771.
13. Fernholm R, Wannheden C, Trygg Lycke S, Riggare S, Pukk Ha-renstam K. Patients' and clinicians' views on the appropriate use of safety-netting advice in consultations-an interview study from Sweden. *BMJ Open.* 2023 Oct 5;13(10):e077938. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077938. PMID: 37798020; PMCID: PMC10565180.
14. Ayodapo AO, Alanazi TMM, Elegbede OT, Monsudi KF, Akin-bode AO, Ibraheem AS. Safety netting concept in primary care consul-tation. *Ann Ib Postgrad Med.* 2023 Aug;21(2):24-29. Erratum in: *Ann Ib Postgrad Med.* 2024 Aug 30;22(2):161. PMID: 38298351; PMCID: PMC10811715.
15. Little P, Francis NA, Stuart B, O'Reilly G, Thompson N, Becque T, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care: ARTIC-PC RCT. *Health Technol Assess.* 2023 Jun;27(9):1-90. doi: 10.3310/DGBV3199. PMID: 37436003; PMCID: PMC10350739.
16. Ingham G. To do or not to do: Teaching the skill of deciding what to do in the face of uncertainty. *Aust J Gen Pract.* 2024 Dec;53(12):900-903. doi: 10.31128/AJGP-08-23-6949. PMID: 39628009.
17. Gardner NP, Gormley GJ, Kearney GP. Learning to navigate un-certainty in primary care: a scoping literature review. *BJGP Open.* 2024 Jul 29;8(2):BJGPO.2023.0191. doi: 10.3399/BJGPO.2023.0191. PMID: 38097267; PMCID: PMC11300995.
18. Cox C, Hatfield T, Fritz Z. Role of communicating diagnostic un-certainty in the safety-netting process: insights from a vignette study. *BMJ Quality & Safety* 2024;33:769-779. <http://orcid.org/0000-0001-9416-9509>.
19. Neill S, Bayes N, Thompson M, Croxson C, Roland D, Lakhan-paul M. Helping parents know when to seek help for an acutely ill child: Evidence based co-development of a mobile phone app using complex intervention methodology. *Int J Med Inform.* 2024 Jul;187:105459. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2024.105459. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38640593.
20. Cox C, Hatfield T, Parry M, Fritz Z. To what extent should doctors communicate diagnostic uncertainty with their patients? An em-pirical ethics vignette study. *J Med Ethics.* 2025 Oct 23;51(11):754-765. doi: 10.1136/jme-2024-109932. PMID: 40011039; PMCID: PMC12573412.
21. Burvenich R, Bos DA, Lowie L, Peeters K, Toelen J, Wynants L, Verbakel JY. Effectiveness of safety-netting approaches for acutely ill chil-dren: a network meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2025 Jan 30;75(751):e90-e97. doi: 10.3399/BJGP.2024.0141. PMID: 39117428; PMCID: PMC11694319.
22. Cox C, Fritz Z. In Defence of Causing Patients to Worry: Ethical Issues in the Communication of Diagnostic Uncertainty. *Bioethics.* 2025 Sep;39(7):700-708. doi: 10.1111/bioe.13436. Epub 2025 Jun 11. PMID: 40500973; PMCID: PMC12392249.
23. Edwards PJ, Caddick B, Skeen A, Lin J, Thornton H, Ridd MJ, Barnes R, Salisbury C. Safety-netting communication during telephone consultations: an observational study using recorded consultations. *Br J Gen Pract.* 2026 Feb 23:BJGP.2025.0637. doi: 10.3399/BJGP.2025.0637. Epub ahead of print. PMID: 41730681.
24. Edwards PJ, Silverston P, Sprackman J, Roland D. Safety-net-ting in the consultation. *BMJ.* 2022 Jul 25;378:e069094. doi: 10.1136/bmj-2021-069094. PMID: 35878892.
25. Kashyap MN, Roland D, Edwards PJ. Safety netting in primary care: managing the low incidence, high uncertainty of severe illness. *Br J Gen Pract.* 2025 Jan 30;75(751):52-54. doi: 10.3399/bjgp25X740529. PMID: 39890108; PMCID: PMC11789814.

Отримано/Received 01.04.2026

Рецензовано/Revised 10.05.2026

Прийнято до друку/Accepted 18.05.2026

Information about authors

Tetiana Mavropulo, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; phone: +380 (50) 321-42-08; <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Tina Bordii, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tinabordiy@gmail.com; phone: +380 (50) 361-12-20; <https://orcid.org/0000-0001-7828-5593>

Olha Shvaratska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: olbelava@gmail.com; phone: +380 (95) 682-01-47; <https://orcid.org/0000-0002-3778-4043>

Marina Kalichevska, PhD in Medicine, Assistant Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: marinak256@gmail.com; phone: +380 (95) 735-27-80; <https://orcid.org/0000-0002-3177-1065>

Olha Klimova, Assistant Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: klimova.olga.v@gmail.com; phone: +380 (50) 776-67-77; <https://orcid.org/0009-0005-0947-0804>

Olha Klymenko, PhD in Medicine, Assistant Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: klimenko0225@gmail.com; phone: +380 (98) 407-04-64; <https://orcid.org/0009-0002-4853-2586>

Tatiana Plekhanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: pletan@ukr.net; phone: +380 (50) 036-25-85; <https://orcid.org/0000-0002-9243-5399>

Olha Taran, PhD in Medicine, Assistant Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. e-mail: taranolga1976@gmail.com; phone: +380 (97) 757-09-12; <https://orcid.org/0009-0006-9795-3896>

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 did not receive any specific external funding. The work was carried out as part of the initiative scientific research of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology at Dnipro State Medical University titled "Approaches to the Diagnosis and Treatment of Childhood Diseases from the Perspective of Patient Safety".

Authors' contribution. T.K. Mavropulo — study concept and design, collection and processing of materials, analysis of the obtained data, manuscript writing; T.A. Bordiy, O.V. Shvaratska — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, manuscript writing; T.M. Plekhanova, M.V. Kalichevska, O.V. Klymenko, V.O. Klimova, O.M. Taran — analysis of the obtained data, manuscript writing.

T.K. Mavropulo, T.A. Bordiy, O.V. Shvaratska, T.M. Plekhanova, M.V. Kalichevska, O.V. Klymenko, V.O. Klimova, O.M. Taran
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The concept of safety netting in pediatrics: practical and educational aspects

Abstract. Background. The concept of safety netting in pediatrics is considered an important tool for safely completing a consultation under diagnostic uncertainty. In pediatric practice, its importance is particularly great, since early manifestations of serious diseases in children are often nonspecific, and further monitoring of the child's condition is largely carried out by parents or guardians. In modern literature, safety netting is interpreted as a combination of clinical thinking, communication, informing about signs of deterioration, and organizing repeat visits. The purpose is to generalize and analyze modern scientific data on the concept of safety netting in pediatrics and determine its clinical and educational significance. **Materials and methods.** The study was conducted as a narrative literature review. The search for sources was made in the PubMed/MEDLINE, Scopus and Google Scholar databases for 2016–2026 using the following keywords: "safety netting", "safety netting + pediatrics", "safety netting + diagnostic uncertainty", "safety netting + primary care", "safety netting + medical education", "safety netting + parent communication". Additionally, the snowball method and analysis of some sources of grey literature were used. The selection of publications was carried out in accordance with the PRISMA 2020 principles. The qualitative synthesis included 17 sources on the clinical, communication and educational aspects of safety netting in pediatrics and primary care. **Results.** It was found that safety netting is a multi-component concept that includes reporting diagnostic uncertainty, informing

about red flags, explaining the expected course of the disease, determining the timing and routes of repeat visit, organizing follow-up and documenting recommendations. The sources analyzed indicate that the effectiveness of safety netting depends on the clarity, specificity, individualization and comprehensibility of advice for parents, as well as on the use of written or digital support formats. It has been shown that safety netting can contribute to the rational use of antibiotics, reduce unjustified repeat visits and increase parental confidence in caring for their child. At the same time, the evidence base remains limited due to the heterogeneity of studies, the prevalence of qualitative and descriptive designs and the lack of standardized models for implementing this strategy. The educational value of safety netting as a professional competence that requires targeted formation in medical students and doctors is particularly emphasized. **Conclusions.** The concept of safety netting in pediatrics is an important component of clinical safety, combining parent communication, management of diagnostic uncertainty and planning for further monitoring of the child. Its effectiveness depends on the quality of communication, adaptation of recommendations to a specific family and proper documentation. Given its clinical and educational significance, it is advisable to integrate safety netting principles into undergraduate and postgraduate training of physicians.

Keywords: safety netting; pediatrics; diagnostic uncertainty; clinical safety; parent communication; medical education

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

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

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55