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, № 6, 2026



Том 21, № 6, 2026
ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет

Здоров'я дитини

Child's Health
Здоров'я дитини

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

Том 21, № 6, 2026

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

mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

Open Journal System

Здоров'я дитини®

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 21, № 6, 2026

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

ZASLAVSKY Publishing House®

Засновники:
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 24.09.2026 р., протокол № 2

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. 6,04
Зам. 2026-ch-156. 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)
Височина І.Л. (Дніпро, Україна)
Волосовець О.П. — заступник головного редактора (Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (Львів, Україна)
Дегтяр В.А. (Дніпро, 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)

Наукові консультанти

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

Відповідальний секретар

Нікуліна А.О. (Дніпро, Україна)

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

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

Здоров'я® дитини

Child's Health
Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 21, № 6, 2026

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

ZASLAVSKY Publishing house

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 24.09.2026, Protocol № 2

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 6.04.
Order 2026-ch-156. 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)
Vysochyna I.L. (Dnipro, Ukraine)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief (Kyiv, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)
Digtyar V.A. (Dnipro, 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)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)
Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Nikulina A.O. (Dnipro, Ukraine)

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

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

Зміст

Оригінальні дослідження

Hiba S.M.H. Al-Maqdisi, Doaa Sahib Kndwh, Dafer Mahammad Hussein Etaij, Wadhah Mahbuba, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Предиктори тривалої штучної вентиляції легень після корекції тетради Фалло: багатовимірний аналіз передопераційного ціанозу та інтраопераційних чинників 5

Жар К.І., Перепічка М.А., Колоскова О.К., Власова О.В., Власова К.В., Крецу Н.М., Дідик Ю.А.

Церебральна дисфункція при неонатальному сепсисі без менінгіту в доношених новонароджених: клініко-нейровізуалізаційні особливості та диференціація з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією..... 13

Juman Mohammed Taqi Baqer, Noor Mohammed Hadi Layedh, Batool M. Al-Fahham

Зв'язок між щоденним часом користування екранами, поширеністю карієсу й оральними парафункціональними звичками в дітей шкільного віку в м. Ан-Наджаф (Ірак): перехресне дослідження 22

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

Діагностичне значення антропометричних та біохімічних маркерів адипозопатії при латентному автоімунному діабеті молоді ... 30

Лікарю, що практикує

Марушко Ю.В., Хомич О.В.

Рекомендації гайдлайнів з використання іпратропію броміду та фенотеролу в лікуванні бронхообструктивного синдрому у дітей дошкільного віку..... 37

Огляд літератури

Madaminova M.Sh., Karimdzhanov I.A., Turakulova K.Kh., Rahmonberdieva M.B.

Ранні ознаки ураження нирок у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом: наративний огляд літератури..... 45

Ювілеї

Вітаємо з ювілеєм професора Юрія Володимировича Марушка!..... 51

Contents

Original Researches

Hiba S.M.H. Al-Maqdisi, Doaa Sahib Kndwh, Dafer Mahammad Hussein Etaij, Wadhah Mahbuba, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Predictors of prolonged mechanical ventilation following tetralogy of Fallot repair: a multivariable analysis of preoperative cyanosis and intraoperative factors..... 5

K.I. Zhar, M.A. Perepichka, O.K. Koloskova, O.V. Vlasova, K.V. Vlasova, N.M. Kretsu, Yu.A. Didyk

Cerebral dysfunction in term neonates with neonatal sepsis without meningitis: clinical and neuroimaging features and differentiation from hypoxic-ischemic encephalopathy 13

Juman Mohammed Taqi Baqer, Noor Mohammed Hadi Layedh, Batool M. Al-Fahham

Association between daily screen time, dental caries experience and oral parafunctional habits among school-aged children in Al-Najaf, Iraq: a cross-sectional study..... 22

I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska, V.I. Pankiv

Diagnostic value of anthropometric and biochemical markers of adiposopathy in latent autoimmune diabetes in youth..... 30

Practicing Physician

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..... 37

Review of Literature

M.Sh. Madaminova, I.A. Karimdzhanov, K.Kh. Turakulova, M.B. Rahmonberdieva

Early signs of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis: a narrative literature review 45

Jubilees

Congratulations to Professor Yurii Volodymyrovych Marushko on his anniversary!!..... 51

Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.6.2026.1970

Hiba S.M.H. Al-Maqdisi[1], Doaa Sahib Kndwh[2], Dafer Mahammad Hussein Etaij[1], Wadhah Mahbuba[3], Alaa Jumaah Manji Nasrawi[4]

[1]College of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Al-Najaf Directorate, Iraq

[2]Al-Zahraa Teaching Hospital for Maternity and Pediatrics, Al-Najaf Directorate, Iraq

[3]Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

[4]College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

Predictors of prolonged mechanical ventilation following tetralogy of Fallot repair: a multivariable analysis of preoperative cyanosis and intraoperative factors

Abstract. ***Background.*** *Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common cyanotic congenital heart defect. Despite a dramatic reduction in early postoperative mortality, postoperative prolonged mechanical ventilation (PMV) continues to be a major determinant of morbidity, intensive-care utilization of resources, and midterm right-ventricular performance. Recognizing preoperative and intraoperative predictors of PMV may assist in the refinement of fast-track extubation pathways. The purpose was to examine whether preoperative markers of cyanosis (oxygen saturation, hematocrit) and intraoperative variables (aortic cross-clamp (ACC) time, cardiopulmonary bypass time) are associated with PMV after primary intracardiac repair of TOF.* ***Materials and methods.*** *In this single-center, retrospective cohort of 46 consecutive children (median age 3.0 years; range 0.1–17) who underwent primary complete TOF repair, PMV was defined a priori as postoperative invasive ventilation > 24 h. Groups were compared using the Mann-Whitney U test and Fisher exact test, and Spearman rank correlation quantified continuous associations with ventilation duration. Because of the small number of outcome events, the primary multivariable model used Firth penalized logistic regression with preoperative SpO_2 and ACC time as pre-specified covariates; standard maximum-likelihood logistic regression was reported as a sensitivity analysis. Discrimination was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC), with 95% confidence intervals (CI) estimated from 1,000 bootstrap resamples.* ***Results.*** *PMV was used in 10 of 46 patients (21.7 %). Patients with PMV had lower preoperative SpO_2 (median 74 vs 88 %, $p = 0.020$) and a longer ICU stay (median 9 vs 4 days, $p < 0.001$). Ventilation duration correlated inversely with preoperative SpO_2 (Spearman $\rho = -0.38$, $p = 0.009$) and positively with cardiopulmonary bypass time ($\rho = 0.32$, $p = 0.031$); the correlation with ACC time was weaker and not statistically significant ($\rho = 0.24$, $p = 0.115$). In the Firth multivariable model, each 10 % absolute decrease in preoperative SpO_2 was associated with an adjusted odds ratio (OR) of 1.78 (95% CI 0.97–3.26), whereas ACC time was not independently associated (per 10-min OR 1.07, 95% CI 0.79–1.44); the combined-model AUROC was 0.74 (95% CI 0.59–0.91). In the unpenalized sensitivity model, the SpO_2 association reached statistical significance (per 10 % decrease OR 2.03, 95% CI 1.03–4.00).* ***Conclusions.*** *Lower preoperative oxygen saturation was the most consistent predictor of PMV after TOF repair, whereas intraoperative ischemic time showed a weaker, non-independent signal. Given the limited sample size and event count, these findings are hypothesis-generating and require validation in larger, preferably multicenter, cohorts.*

Keywords: *tetralogy of Fallot; prolonged mechanical ventilation; preoperative cyanosis; cardiopulmonary bypass; aortic cross-clamp; pediatric cardiac surgery; fast-track extubation; Firth penalized regression*

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

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

Introduction

Tetralogy of Fallot (TOF) is the most common cyanotic congenital heart disease, accounting for 7–10 % of all congenital heart defects [1, 2]. Contemporary surgical correction achieves over 90 % survival at three decades but still carries meaningful perioperative morbidity [1, 3]. Internationally, the timing of repair varies: most resource-rich centers operate at 3–12 months of age, whereas many other programs treat children at older ages. The duration of postoperative invasive mechanical ventilation has emerged as one of the most actionable performance measures in the modern perioperative pathway, because it is tied to intensive care and hospital length of stay and resource use, and is independently associated with worse long-term right ventricular remodeling and exercise tolerance after TOF repair [4].

Several investigators have examined predictors of postoperative respiratory failure after TOF repair, with heterogeneous findings that reflect differences in cohort age, surgical technique, and the definition of prolonged mechanical ventilation (PMV). Egbe et al., in a cohort of 97 infants, found that age and weight at surgery independently predicted intensive-care morbidity, with a median ventilation time of 19 hours [5]. In a more recent series of late TOF repairs, markers of right-ventricular outflow tract obstruction and lower baseline arterial oxygen saturation correlated with ventilation duration [6]. In a single-institution series of 170 TOF repairs, low preoperative oxygen saturation and high hematocrit were significantly associated with both PMV (> 24 h) and an overall complicated postoperative course [7]. By contrast, Mehmood and colleagues [8] found no independent association between bypass or cross-clamp time and ventilation duration after multivariable adjustment in a heterogeneous cohort of 413 children. Certain populations, such as TOF with pulmonary atresia and major aortopulmonary collaterals, are particularly prone to protracted respiratory failure, for which delayed sternal closure is the most reliable predictor [9].

The physiological basis for the influence of preoperative cyanosis on postoperative ventilation is well described. At the onset of cardiopulmonary bypass (CPB), the chronically hypoxemic myocardium and pulmonary vascular bed are susceptible to reoxygenation injury, and randomized trial evidence indicates that hyperoxic CPB worsens oxidative stress and the inflammatory response in cyanotic children compared with controlled normoxic perfusion [10, 11]. Experimental and clinical data further show that chronic hypoxemia depletes high-energy phosphates, rendering the cyanotic heart more vulnerable to post-bypass dysfunction than normoxic controls [11, 12]. Longer aortic cross-clamp and bypass times integrate surgical complexity and ischemia-reperfusion burden (ACC) and have been associated with junctional ectopic tachycardia, low cardiac output syndrome, and longer ventilation across diverse pediatric cardiac surgical populations [13–17].

Despite this literature, the relative contribution of preoperative cyanosis and intraoperative ischemic time remains incompletely defined within a single, integrated multivariable framework in TOF patients, particularly outside high-volume Western infant programs and beyond early childhood. To evaluate the hypothesis that lower preoperative arterial oxygen saturation (SpO_2) and longer aortic cross-clamp time are associated with PMV (> 24 h) after intracardiac repair of TOF, we performed a retrospective, single-center analysis of consecutive primary TOF repairs. Given the modest cohort size, the analysis was framed *a priori* as hypothesis-generating.

Materials and methods

Study design and setting

This single-center retrospective observational cohort study was conducted at the Al-Najaf Center for Cardiovascular Surgery and Cardiac Catheterization in Iraq between January and December 2025. The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision), and reporting followed the STROBE statement for cohort studies, including a participant flow diagram (Fig. 1). The Medical Ethics Committee at the Faculty of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences (issue No. 3039, May 21, 2026) approved the protocol; informed consent was waived because the dataset was retrospective and de-identified.

Patients

Eligible participants were children undergoing TOF repair during the study period. Inclusion criteria were: 1) a first complete surgical repair performed on cardiopulmonary bypass (ventricular septal defect closure and right-ventricular outflow tract relief, with or without a transannular patch); 2) an available measure of postoperative ventilation duration. Patients with TOF and pulmonary atresia, TOF with absent pulmonary valve, TOF with major aortopulmonary collateral arteries (MAPCAs), and those undergoing palliative surgery only were excluded because of the established, distinct respiratory morbidity of those subgroups. Of 63 children assessed for eligibility, 17 were excluded, and 46 met the inclusion criteria and formed the analysis cohort (Fig. 1).

Variables and definitions

Collected variables comprised age at repair, body weight, and the most recent preoperative SpO_2 on room air measured by transcutaneous pulse oximetry at the last preoperative encounter. When multiple preoperative values were available, the lowest documented SpO_2 was used, as this reflects the most severe baseline desaturation; when saturation had been recorded as a range, the lowest value in the range was used. Hematocrit was the most recent preoperative laboratory value. Intraoperative variables were aortic cross-clamp time and total CPB time (minutes). Postoperative variables were the duration of invasive mechanical ventilation (hours) and the intensive care unit (ICU) length of stay (days).

The primary outcome, PMV, was defined *a priori* as postoperative invasive ventilation > 24 hours. This cut-off is consistent with pragmatic definitions used in other pediatric cardiac surgical cohorts [5, 7] and separates early-extubation pathways (within 24 hours) from extended ICU support. Ventilation duration was measured from ICU admission until the first successful extubation; if no reintubation occurred within 24 hours of extubation, the episode was counted as a

single continuous ventilation episode. Preoperative cyanosis was defined as SpO_2 < 85 % on room air, consistent with thresholds used in the pediatric cardiac surgical literature [15]. Polycythemia was defined as hematocrit > 55 %.

Statistical analysis

Source records contained heterogeneous free-text entries (e.g., ventilation and ICU durations expressed in mixed hour/day formats, saturations recorded as fractions or as ranges) that were resolved to standardized numeric values prior to analysis according to pre-specified rules (durations converted to a common unit, fractional saturations interpreted as percentages, and ranges reduced to their lowest value). Following this standardization, the core predictors (preoperative SpO_2, ACC time, CPB time) and the primary outcome were available for all 46 patients and thus the multivariable analysis used the full cohort without imputation. Number of patients contributing to each secondary analysis is presented in the results.

Continuous variables are given as median (interquartile range, IQR) and categorical variables as number and percentage. Nonparametric methods were used throughout due to the small sample size and skewed distribution of duration of ventilation. These included the Mann-Whitney U test for continuous variables, the Fisher exact test for categorical variables and the Spearman rank correlation (ρ) for continuous associations with duration of ventilation.

The primary multivariable model was fitted with Firth penalized logistic regression reducing small-sample bias and robustness to separation due to 10 outcome events only, with preoperative SpO_2 and ACC time entered as two pre-specified covariates (about 5 events per variable). Adjusted odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were presented per unit and rescaled to clinically interpretable increments (per 10 % absolute decrease in SpO_2; per 10-minute increase in ACC time). A standard maximum-likelihood logistic regression was conducted as a sensitivity analysis. We evaluated model discrimination using the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) with 95% CIs based on 1,000 bootstrap resamples. Formal calibration testing (e.g., Hosmer-Lemeshow) was not performed due to the small number of events. All tests were two sided and $p < 0.05$ was considered significant. The analyses were conducted in Python 3.12 (pandas, SciPy, statsmodels, scikit-learn). Firth estimation was implemented using penalized maximum likelihood.

Results

Cohort characteristics

Forty-six patients met the inclusion criteria. The median age and weight at repair were 3.0 years (IQR 1.6–5.0; range 0.1–17) and 12.5 kg (IQR 11.0–17.8), respectively. Median preoperative SpO_2 was 85.5 % (IQR 72.2–92.8) and median hematocrit 42.2 % (IQR 37.1–48.6); 22 of 46 patients (47.8 %) met the cyanosis definition (SpO_2 < 85 %). Median ACC time was 97 min (IQR 75–106) and median CPB time was 138 min (IQR 116–156). The median postoperative ICU stay was 5 days (IQR 3.0–7.0). Baseline characteristics stratified by PMV status are summarized in Table 1.

Outcome

PMV (> 24 h) was used in 10 of 46 patients (21.7 %), with a median ventilation duration of 84 hours (IQR 54–96; maximum 144 h) in this subgroup. The remaining 36 patients were extubated within 24 hours, with a median ventilation time of 2.8 hours (IQR 2.0–4.5).

Univariate predictors of PMV

Patients with PMV had a significantly lower preoperative SpO_2 (median 74 vs 88 %, $p = 0.020$) than those without PMV (Table 1). Differences in ACC time (100 vs 97 min, $p = 0.26$), CPB time (149 vs 130 min, $p = 0.23$), hematocrit, age, and weight did not reach statistical significance. The clinical relevance of PMV was reflected in a markedly longer ICU stay (median 9 vs 4 days, $p < 0.001$).

In dichotomized analyses (Table 2), preoperative cyanosis (SpO_2 < 85 %) was present in 70 % of PMV patients versus 41.7 % of non-PMV patients (unadjusted OR 2.97, 95% CI 0.71–12.38; $p = 0.16$), and CPB > 120 min in 90 versus 58.3 % (OR 4.57, 95% CI 0.72–28.80; $p = 0.13$).

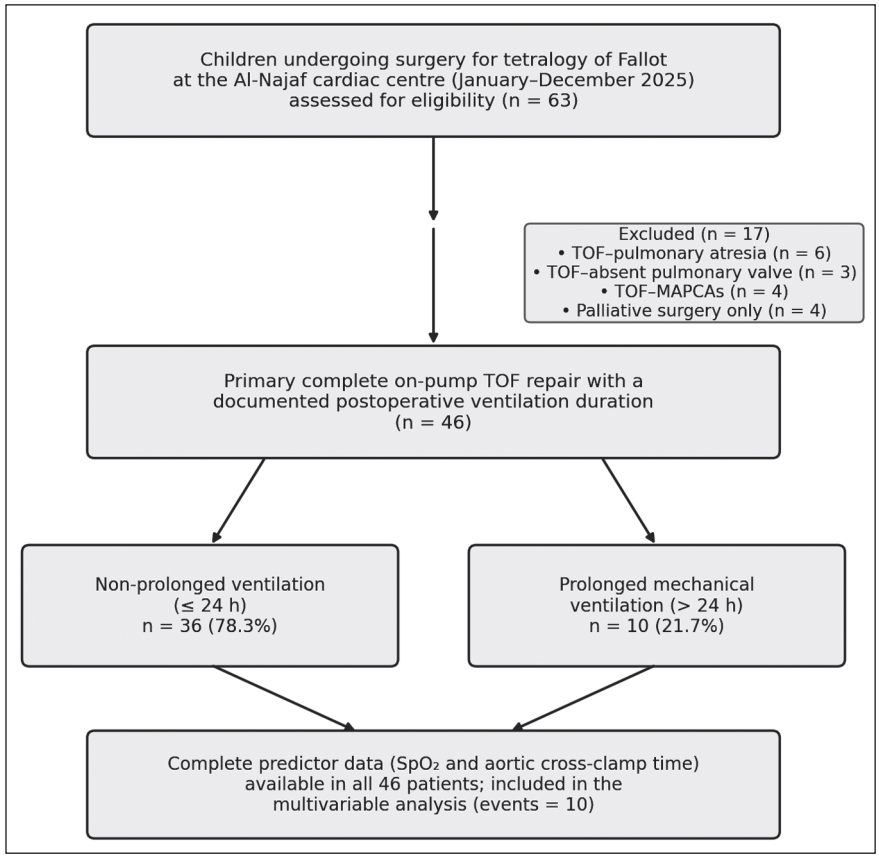


Figure 1. STROBE participant flow diagram

Polycythemia (hematocrit > 55 %), ACC > 90 min, and infant age (< 1 year) showed direction-consistent but non-significant associations with PMV in this small cohort.

Continuous correlation with ventilation duration

When ventilation duration was analyzed as a continuous outcome, Spearman correlations showed a graded inverse relationship with preoperative SpO_2 ($\rho = -0.38$, $p = 0.009$) and a positive relationship with CPB time ($\rho = 0.32$, $p = 0.031$). The correlation with ACC time was in the expected direction but weaker and not statistically significant ($\rho = 0.24$, $p = 0.115$). No significant correlation was observed for age ($\rho = -0.05$, $p = 0.74$), weight ($\rho = -0.04$, $p = 0.81$), or hematocrit ($\rho = 0.17$, $p = 0.26$). ACC and CPB times were strongly collinear ($\rho = 0.90$).

The relationships between the two intraoperative durations and ICU stay are shown in Fig. 2, 3, and the corresponding effect sizes for ICU outcomes are summarized in Fig. 4.

Table 1. Baseline demographic, clinical, and operative characteristics of the cohort, stratified by PMV (> 24 h)

Variable	Overall (n = 46)	Non-PMV (n = 36)	PMV (n = 10)	p-value
Age, years	3.0 (1.6–5.0)	3.0 (1.9–5.2)	2.4 (1.3–4.1)	0.46
Weight, kg	12.5 (11.0–17.8)	13.0 (11.0–18.0)	11.5 (10.2–13.0)	0.39
Preoperative SpO_2, %	85.5 (72.2–92.8)	88.0 (78.5–93.2)	74.0 (70.0–84.2)	0.020
Hematocrit, %	42.2 (37.1–48.6)	42.1 (37.4–47.5)	43.4 (37.0–49.1)	0.70
ACC, min	97 (75–106)	97 (72–105)	100 (92–110)	0.26
CPB, min	138 (116–156)	130 (109–162)	149 (134–151)	0.23
ICU stay, days	5.0 (3.0–7.0)	4.0 (3.0–5.2)	9.0 (7.2–9.8)	< 0.001
Mechanical ventilation, h	3.0 (2.0–24.0)	2.8 (2.0–4.5)	84 (54–96)	< 0.001

Notes: values are given as median (IQR); p-values from the Mann-Whitney U test.

Table 2. Categorical clinical and operative predictors of PMV (univariate analysis), n (%)

Predictor	PMV (n = 10)	Non-PMV (n = 36)	OR (95% CI)	p-value
Preoperative SpO_2 < 85 %	7 (70.0)	15 (41.7)	2.97 (0.71–12.38)	0.16
Hematocrit > 55 %	2 (20.0)	2 (5.6)	4.06 (0.60–27.33)	0.20
Age < 1 year	1 (10.0)	3 (8.3)	1.51 (0.20–11.67)	1.00
ACC > 90 min	7 (70.0)	21 (58.3)	1.54 (0.37–6.44)	0.72
CPB > 120 min	9 (90.0)	21 (58.3)	4.57 (0.72–28.80)	0.13

Notes: p-values from the Fisher exact test; ORs with 95% CIs computed with a 0.5 continuity correction.

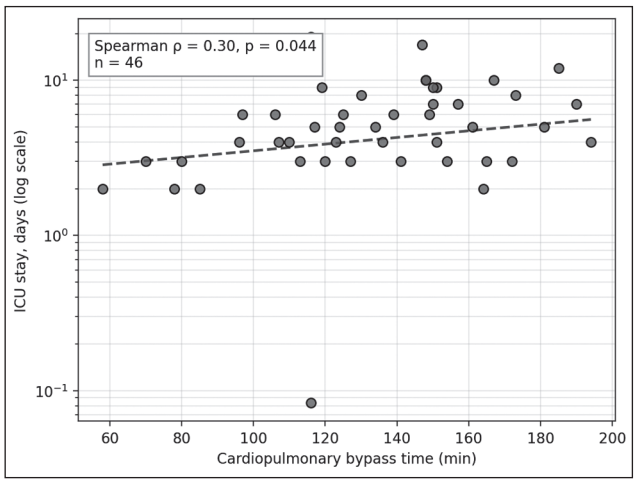


Figure 2. Scatter plot of CPB time versus ICU stay (log scale). Each point represents one patient; the dashed line shows the fitted trend

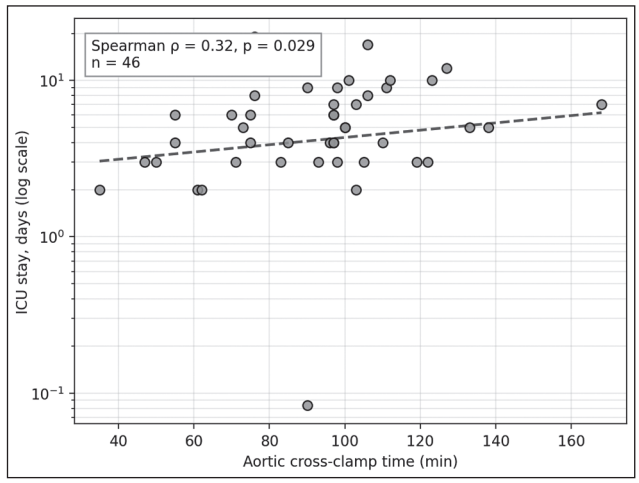


Figure 3. Scatter plot of ACC time versus ICU stay (log scale). The positive trend is comparable to that for bypass time

Multivariable logistic regression

In the multivariable model, both preoperative SpO_2 and ACC time were included for all 46 patients (10 events). Lower preoperative SpO_2 was associated with PMV in the primary Firth penalized model (per 10 % absolute decrease, adjusted OR 1.78, 95% CI 0.97–3.26; p = 0.06), but ACC time was not independently associated (per 10-minute increase, adjusted OR 1.07, 95% CI 0.79–1.44; p = 0.65) (Table 3). In the unpenalized sensitivity analysis, the association with SpO_2 was slightly stronger and became significant (per 10 % decrease, OR 2.03, 95% CI 1.03–4.00; p = 0.04), while ACC remained non-significant (per 10-minute increase, OR 1.07, 95% CI 0.78–1.47). The combined model discriminated PMV with an AUROC of 0.74 (95% CI 0.59–0.91), similar to SpO_2 alone (AUROC 0.74) and better than ACC alone (AUROC 0.62). The absence of an independent contribution of ACC time and its strong collinearity with CPB time (ρ = 0.90) indicate that pre-operative oxygenation, not intra-operative ischemic time, was the dominant predictor in this cohort.

Postoperative course

Major postoperative events in the PMV group included low cardiac output syndrome, junctional ectopic tachycardia, vasodilatory shock, transient phrenic nerve palsy, septic shock and one in-hospital death from acute respiratory deterioration. In patients without PMV, the most frequent events were transient rhythm disturbances (complete or transient heart block and junctional rhythm) that resolved without permanent pacing. The clinical importance of this outcome is further underscored by the higher frequency and severity of early postoperative events in the PMV group.

Discussion

In this single-center cohort of 46 children undergoing primary TOF repair, ~ 1 in 5 required prolonged mechanical ventilation (> 24 hours). Preoperative SpO_2 was the most stable predictor of the outcome. It was significantly associated with PMV in univariate analysis, inversely correlated with duration of ventilation, and was the dominant covariate in multivariable analysis. In the model without penalty, each 10 % absolute reduction in preoperative SpO_2 almost doubled the odds of PMV. In contrast, ACC time was not independently associated with the outcome in the expanded cohort, and CPB time only weakly positively correlated with ventilation time and ICU length of stay.

Preoperative cyanosis and postoperative ventilation

Our finding that lower preoperative SpO_2 is associated with prolonged ventilation after complete TOF repair is consistent with several previous studies. Prolonged ventilation, prolonged ICU stay, and major adverse events after TOF repair were predicted by low preoperative oxygen saturation, high hematocrit, and low pulmonary annulus Z-score, according to Ergün et al. [7]. In a more focused analysis of children with TOF, chronically low preoperative saturation was associated with a higher incidence of PMV and lower tolerable postoperative left-atrial pressure, suggesting that the chronically hypoxic lung and right ventricle have less reserve to accommodate the volume and pressure shifts of

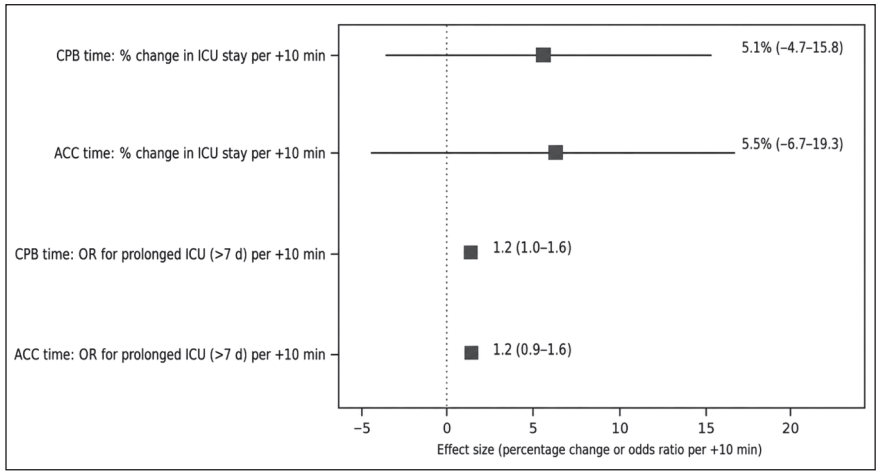


Figure 4. Forest plot of effect sizes for operative times in relation to ICU outcomes. For continuous ICU stay, estimates are the percentage change per 10-minute increase in operative time; for prolonged ICU stay (> 7 days), estimates are OR per 10-minute increase. Horizontal bars are 95% CI

Table 3. Firth penalized multivariable logistic regression for PMV (n = 46; events = 10). Model AUROC = 0.74 (95% CI 0.59–0.91)

Predictor	β (SE)	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Preoperative SpO_2 (per 1 % decrease)	0.057 (0.031)	1.06 (1.00–1.13)	0.06
ACC (per 1 min increase)	0.007 (0.015)	1.01 (0.98–1.04)	0.65
Per 10 % absolute decrease in SpO_2	–	1.78 (0.97–3.26)	–
Per 10-minute increase in ACC time	–	1.07 (0.79–1.44)	–

Notes: β — penalized log-odds coefficient; SE — standard error. Rescaled per-10-unit estimates are derived from the same model for clinical interpretability. In the unpenalized (maximum-likelihood) sensitivity model, the SpO_2 association reached significance (per 10 % decrease OR 2.03, 95% CI 1.03–4.00, p = 0.04).

TOF repair [15]. Mechanistically, chronic hypoxemia leads to depletion of high-energy phosphates and increased dysfunction during cardioplegic arrest [12]. Oxidative stress and inflammatory response caused by the abrupt reoxygenation at CPB initiation are attenuated by controlled normoxic perfusion in randomized trials [10, 11]. These converging lines of evidence support the use of preoperative SpO_2 as a biologically based prognostic marker rather than simply a proxy for disease severity.

ACC and CPB time as integrators of ischemic burden

In contrast to the preoperative signal, intraoperative ischemic time was not an independent predictor of PMV in this cohort. Although prolonged cross-clamp and bypass times are biologically plausible contributors to postoperative respiratory and cardiovascular dysfunction — through junctional ectopic tachycardia and low cardiac output syndrome, both of which delay weaning [13, 14, 17], — the association we observed was weak (ACC: $\rho = 0.24$ with ventilation duration, $p = 0.115$) and did not persist after adjustment. This is consistent with the 413 patient analysis of Mehmood and colleagues, who found no independent effect of CPB time on ventilation days [8]. Two features of our data temper any causal interpretation: ACC and CPB times were strongly collinear ($\rho = 0.90$), so their individual effects cannot be reliably separated in a small sample. Cross-clamp time may still serve as a more proximate marker of ischemic burden than total bypass time [17], but the present cohort does not provide independent support for that hypothesis.

Implications for clinical management

If corroborated in larger studies, these observations would carry three tentative implications. First, fast-track extubation pathways [4, 18, 19] could incorporate explicit risk stratification based on preoperative oxygenation, with cyanotic patients ($SpO_2 < 85$ %) directed from ultra fast-track to standard fast-track protocols. Second, controlled normoxic initiation of CPB [10, 11] may be preferable in cyanotic children. Third, performing complete repair as early as is appropriate would limit cumulative exposure to chronic hypoxia [3, 4]. Because the intraoperative-time associations were weak and not independent, we do not recommend using cross-clamp or bypass time as standalone stratifiers based on these data.

Strengths and limitations

Strengths of this study include a clinically meaningful, pre-specified PMV definition aligned with previous literature [5, 7], appropriate non-parametric methods for the skewed ventilation duration distribution, an *a priori* parsimonious model that respected events-per-variable constraints, and the use of Firth penalized regression with bootstrap-based discrimination to guard against small-sample bias and separation.

Several limitations should be acknowledged. First, the sample size ($n = 46$) and, in particular, the small number of outcome events (10) yield an events-per-variable ratio of about five, wide confidence intervals, and estimates that remain unstable; Firth penalization mitigates but does not eliminate this limitation, and the multivariable results should be regarded as hypothesis-generating rather than confirmatory. Second, the single-center, retrospective design limits external validity and introduces potential selection and information biases; the findings are not yet suitable for direct clinical application and require prospective validation. Third, although the core predictors were complete for all 46 patients, some were reconstructed from heterogeneous free-text records, and preoperative SpO_2 was occasionally documented as a range (for which the lowest value was used), which may introduce measurement error or misclassification. Fourth, secondary variables that plausibly influence ventilation — vasoactive-inotropic score, surgical technique (transannular patch vs valve-sparing repair), and pulmonary annulus Z-score [20–22] — were incompletely captured and could not be adjusted for, resulting in residual confounding. Finally, no external validation cohort was available, and formal calibration testing was not performed due to the limited number of events.

Conclusions

In this single-center cohort of 46 children undergoing primary intracardiac repair of tetralogy of Fallot, lower preoperative oxygen saturation was the most consistent predictor of prolonged mechanical ventilation, with a graded inverse association across the continuous ventilation-duration scale and a dominant role in the multivariable model (per 10 % absolute decrease in SpO_2, adjusted OR 1.78, 95% CI 0.97–3.26 by Firth penalization and 2.03, 95% CI 1.03–4.00 in the unpenalized model). Intraoperative ischemic time showed only a weak, non-independent signal, and the combined model achieved acceptable discrimination (AUROC 0.74, 95% CI 0.59–0.91). Confidence intervals were wide, and the event count was small, so these findings are hypothesis-generating and should not yet guide clinical decisions. If confirmed in larger cohorts, they would support both earlier complete repair to limit cumulative cyanosis exposure and preoperative-oxygenation-based stratification within fast-track extubation pathways. Larger prospective, preferably multicenter, studies incorporating standardized vasoactive-inotropic scoring, surgical technique, and pulmonary annulus Z-score are needed to refine these estimates and develop a clinically useful risk-prediction tool.

Acknowledgements. The authors used an AI language model (Claude, Anthropic) to assist with language editing (grammar, figure integration, and formatting review). All scientific content, data, analysis, and interpretation are the authors' own.

References

1. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. Lancet. 2009;374(9699):1462-1471. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60657-7.

2. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:2. doi: 10.1186/1750-1172-4-2.

3. Smith CA, McCracken C, Thomas AS, et al. Long-term outcomes of tetralogy of Fallot: a study from the Pediatric Cardiac Care

Consortium. JAMA Cardiol. 2019;4(1):34-41. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4255.

4. Mahle WT, Jacobs JP, Jacobs ML, et al. Early extubation after repair of tetralogy of Fallot and the Fontan procedure: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. Ann Thorac Surg. 2016;102(3):850-858. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.013.

5. Egbe AC, Uppu SC, Mittnacht AJ, et al. Primary tetralogy of Fallot repair: predictors of intensive care unit morbidity. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2014;22(7):794-799. doi: 10.1177/0218492313513773.

6. Finkelstein A, Sion-Sarid R, Zipper O, Mitler A, Erell Y. Factors associated with prolonged mechanical ventilation in the late repair of tetralogy of Fallot. Pediatr Cardiol. 2026;47(1):445-452. doi: 10.1007/s00246-025-03786-9.

7. Ergün S, Genç SB, Yıldız O, et al. Predictors of a complicated course after surgical repair of tetralogy of Fallot. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2020;28(2):264-273. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18829.

8. Mehmood A, Nadeem RN, Kabbani MS, et al. Impact of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamp time on the length of mechanical ventilation after cardiac surgery among children: a Saudi Arabian experience. Cureus. 2019;11(8):e5304. doi: 10.7759/cureus.5304.

9. Asija R, Hanley FL, Roth SJ. Postoperative respiratory failure in children with tetralogy of Fallot, pulmonary atresia, and major aortopulmonary collaterals: a pilot study. Pediatr Crit Care Med. 2013;14(4):384-389. doi: 10.1097/PCC.0b013e318272062b.

10. Caputo M, Mokhtari A, Rogers CA, et al. The effects of normoxic versus hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress and inflammatory response in cyanotic pediatric patients undergoing open cardiac surgery: a randomized controlled trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138(1):206-214. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.12.028.

11. Mokhtari A, Lewis CT. Normoxic and hyperoxic cardiopulmonary bypass in congenital heart disease. Biomed Res Int. 2014;2014:678268. doi: 10.1155/2014/678268.

12. Silverman NA, Kohler J, Levitsky S, Pavel DG, Fang RB, Feinberg H. Chronic hypoxemia depresses global ventricular function and predisposes to the depletion of high-energy phosphates during cardioplegic arrest: implications for surgical repair of cyanotic congenital heart defects. Ann Thorac Surg. 1984;37(4):304-308. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60734-x.

13. Andreasen JB, Johnsen SP, Ravn HB. Junctional ectopic tachycardia after surgery for congenital heart disease in children. Intensive Care Med. 2008;34(5):895-902. doi: 10.1007/s00134-007-0987-2.

14. Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G, et al. Postoperative junctional ectopic tachycardia in children: incidence, risk factors, and treatment. Ann Thorac Surg. 2002;74(5):1607-1611. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04014-6.

15. Huang J, Ding J, Wu X, et al. Chronic hypoxia prolongs postoperative mechanical ventilation and reduces the left atrial pressure threshold in children with tetralogy of Fallot. Front Pediatr. 2023 Jan 6;10:965703. doi: 10.3389/fped.2022.965703.

16. Tabib A, Abrishami SE, Mahdavi M, Mortezaeian H, Totonchi Z. Predictors of Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients After Cardiac Surgery for Congenital Heart Disease. Res Cardiovasc Med. 2016;5(3):e30391. doi: 10.5812/cardiovascmed.30391.

17. Kim ME, Baskar S, Janson CM, et al. Epidemiology of Postoperative Junctional Ectopic Tachycardia in Infants Undergoing Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg. 2024 Jun;117(6):1178-1185. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.03.002.

18. Mittnacht AJ, Hollinger I. Fast-tracking in pediatric cardiac surgery — the current standing. Ann Card Anaesth. 2010;13(2):92-101. doi: 10.4103/0971-9784.62930.

19. Murin P, Weixler VHM, Romanchenko O, et al. Fast-track extubation after cardiac surgery in infants: tug-of-war between performance and reimbursement? J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;162(2):435-443. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.123.

20. Martins RS, Fatimi AS, Mahmud O, et al. Comparing clinical and echocardiographic outcomes following valve-sparing versus transannular patch repair of tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2024;39(1):ivae124. doi: 10.1093/icvts/ivae124.

21. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. Pediatr Crit Care Med. 2010;11(2):234-238. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181b806fc.

22. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(6):529-537. doi: 10.1097/PCC.0000000000000153.

23. Fuller S, Kumar SR, Roy N, et al. The American Association for Thoracic Surgery Congenital Cardiac Surgery Working Group 2021 consensus document on a comprehensive perioperative approach to enhanced recovery after pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;162(3):931-954. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.072.

24. Faerber JA, Huang J, Zhang X, et al. Identifying risk factors for complicated post-operative course in tetralogy of Fallot using a machine learning approach. Front Cardiovasc Med. 2021;8:685855. doi: 10.3389/fcvm.2021.685855.

Received 04.05.2026
Revised 14.06.2026
Accepted 27.07.2026

Information about authors

Hiba S.M.H. Al-Maqdisi, Department of Pediatrics, College of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Al-Najaf Directorate, Iraq
Doaa Sahib Kndwh, Al-Zahraa Teaching Hospital for Maternity and Pediatrics, Al-Najaf Directorate, Iraq
Dafer Mahammad Hussein Etaij, Department of Pediatrics, College of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Al-Najaf Directorate, Iraq
Wadhah Mahbuba, Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Pediatric Department, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: alaaj.nasrawi@uokufa.edu.iq; https://orcid.org/0000-0002-7638-2055

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript
Information about funding. None declared.
Authors' contribution. All authors contributed in accordance with ICMJE criteria for conceptualization, data curation, formal analysis, and writing (original draft, review, and editing). Hiba S.M.H. Al-Maqdisi — data analysis, interpretation, study conception and design, manuscript drafting and revision; Doaa Sahib Kndwh — data collection and analysis, interpretation, study conception and design; Dafer Mahammad Hussein Etaij — data analysis, interpretation, study design, first drafts; Alaa Jumaah Manji Nasrawi — study conception and design, data interpretation, drafting and critical revision; Wadhah Mahbuba — surgical performance of all included cases, data acquisition, analysis, and review.

Hiba S.M.H. Al-Maqdisi[1], Doaa Sahib Kndwh[2], Dafer Mahammad Hussein Etaij[1], Wadhah Mahbuba[3], Alaa Jumaah Manji Nasrawi[4]

[1]College of Medicine, Jabir Ibn Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Al-Najaf Directorate, Iraq

[2]Al-Zahraa Teaching Hospital for Maternity and Pediatrics, Al-Najaf Directorate, Iraq

[3]Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

[4]College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

Предиктори тривалої штучної вентиляції легень після корекції тетради Фалло: багатовимірний аналіз передопераційного ціанозу та інтраопераційних чинників

Резюме. **Актуальність.** Тетрада Фалло (ТФ) є найпоширенішою ціанотичною вродженою вадою серця. Незважаючи на суттєве зниження ранньої післяопераційної летальності, післяопераційна тривала штучна вентиляція легень (ТШВЛ) залишається важливим фактором, що обумовлює захворюваність, використання ресурсів інтенсивної терапії та функціонування правого шлуночка в середньостроковій перспективі. Розпізнавання передопераційних та інтраопераційних предикторів ТШВЛ може сприяти вдосконаленню протоколів ранньої екстубації. **Мета:** оцінити зв'язок передопераційних маркерів ціанозу (сатурація киснем (SpO_2), рівень гематокриту) та інтраопераційних показників (тривалість перетискання аорти (ТПА), час штучного кровообігу) із ТШВЛ після первинної внутрішньосерцевої корекції ТФ. **Матеріали та методи.** В одноцентрове ретроспективне когортне дослідження було включено 46 дітей (медіана віку 3,0 року; діапазон 0,1–17), яким проведено первинну повну корекцію ТФ. ТШВЛ апріорі визначали як післяопераційну інвазивну вентиляцію легень тривалістю понад 24 год. Групи порівнювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні й точного тесту Фішера, а рангову кореляцію Спірмена використовували для кількісної оцінки безперервних асоціацій із тривалістю вентиляції. Через невелику кількість випадків у первинній багатовимірній моделі застосовували логістичну регресію Фірта зі штрафною функцією, із SpO_2 і ТПА як заздалегідь визначеними коваріатами. Стандартну логістичну регресію з максимальною правдоподібністю було наведено як аналіз чутливості. Дискримінаційну здатність оцінювали за AUROC, а 95% довірчі інтервали (ДІ) встановлювали на основі 1000 повторних вибірок методом бутстрепа. **Результати.** ТШВЛ застосовано в 10 із 46 осіб (21,7 %). Пацієнти на ТШВЛ мали нижчу передопераційну SpO_2 (медіана 74 проти 88 %, $p = 0,020$) та довше перебували у відділенні інтенсивної терапії (медіана 9 проти 4 днів, $p < 0,001$). Тривалість вентиляції обернено корелювала з передопераційною SpO_2 (ρ Спірмена = –0,38, $p = 0,009$) та прямо — із часом штучного кровообігу ($\rho = 0,32$, $p = 0,031$); кореляція з ТПА була слабшою і статистично незначущою ($\rho = 0,24$, $p = 0,115$). У багатовимірній моделі Фірта кожне абсолютне зниження передопераційної SpO_2 на 10 % асоціювалося зі скоригованим відношенням шансів (ВШ) 1,78 (95% ДІ 0,97–3,26), тоді як ТПА не була незалежним предиктором (на кожні 10 хв: ВШ 1,07; 95% ДІ 0,79–1,44); AUROC комбінованої моделі становила 0,74 (95% ДІ 0,59–0,91). У нечутливій до штрафування моделі SpO_2 досягла статистичної значущості (на кожне зниження на 10 %: ВШ 2,03 %; 95% ДІ 1,03–4,00). **Висновки.** Нижча передопераційна сатурація киснем була найбільш стабільним предиктором ТШВЛ після корекції ТФ, тоді як тривалість інтраопераційної ішемії мала слабший і незалежно не підтверджений зв'язок. Враховуючи обмежений розмір вибірки та невелику кількість подій, отримані результати є гіпотезоутворюючими і потребують валідації в більших, бажано мультицентрових, когортних дослідженнях.

Ключові слова: тетрада Фалло; тривала штучна вентиляція легень; передопераційний ціаноз; штучний кровообіг; перетискання аорти; дитяча кардіохірургія; рання екстубація; штрафна регресія Фірта

Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

УДК 616.831-008.6-06:616.94]-036.1-07-053.31 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.6.2026.1971

Жар К.І.[1], Перепічка М.А.[2], Колоскова О.К.[1], Власова О.В.[1], Власова К.В.[1], Крецу Н.М.[1], Дідик Ю.А.[2]

[1]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

[2]ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Церебральна дисфункція при неонатальному сепсисі без менінгіту в доношених новонароджених: клініко-нейровізуалізаційні особливості та диференціація з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією

Резюме. ***Актуальність.*** *Неонатальний сепсис може супроводжуватися церебральною дисфункцією навіть за відсутності менінгіту, що створює труднощі для диференціальної діагностики з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Недостатня вивченість клінічних і нейровізуалізаційних проявів сепсис-асоційованої церебральної дисфункції в доношених новонароджених зумовлює необхідність її ранньої диференціації та визначення характерних клініко-нейровізуалізаційних фенотипів.* ***Мета:*** *визначити й порівняти клінічні, лабораторні та нейровізуалізаційні особливості церебральної дисфункції в доношених новонароджених з неонатальним сепсисом без менінгіту та гіпоксично-ішемічною енцефалопатією в динаміці першого тижня життя.* ***Матеріали та методи.*** *Проведено ретроспективне порівняльне когортне динамічне дослідження 124 доношених новонароджених, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії новонароджених у 2021–2025 роках. До I групи включені 54 дитини з неонатальним сепсисом без менінгіту, до II — 70 новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Проаналізовано клінічні, лабораторні та нейросонографічні показники на 1-шу, 3-тю і 7-му добу перебування в стаціонарі. Статистичний аналіз проводили із застосуванням параметричних і непараметричних методів; статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.* ***Результати.*** *У новонароджених із сепсисом виявлено динамічний характер церебральної дисфункції з переважанням збереженої свідомості й поступовим відновленням неврологічних функцій. На 1-шу добу ясна свідомість реєструвалась у 75,9 % дітей із сепсисом проти 2,7 % при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії, а на 7-му добу — у 76,1 і 6,7 % відповідно ($p < 0,05$). На 3-тю добу тремор спостерігався в 39,6 % дітей із сепсисом проти 5,7 % при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії ($p < 0,05$). У групі сепсису відзначалася позитивна динаміка смоктального рефлексу: частка дітей з його повною відсутністю зменшилася з 32,7 % на 1-шу добу до 5,8 % на 7-му добу, тоді як при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії на 7-му добу повна відсутність смоктального рефлексу зберігалась у 86,7 % дітей ($p < 0,05$). За даними нейросонографії, структурні зміни у вигляді морфофункціональної незрілості і/або ділянок гіперехогенності в групі сепсису виявлялись у 56,6 % дітей на 1-шу добу та в 92,3 % — на 7-му добу. Водночас рівень С-реактивного білка не мав статистично значущих міжгрупових відмінностей.* ***Висновки.*** *Неонатальний сепсис без менінгіту в доношених новонароджених супроводжується церебральною дисфункцією, клінічний фенотип якої відрізняється від гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Для сепсис-асоційованої церебральної дисфункції характерні динамічні зміни свідомості, тремор, підвищена нервово-рефлекторна збудливість і поступове відновлення смоктальної функції. Поєднане використання динамічної неврологічної оцінки*

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

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

Для кореспонденції: Олена Колоскова, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: koloskov.ek@gmail.com; тел.: +380 (50) 655-39-88

For correspondence: Olena Koloskova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: koloskov.ek@gmail.com; phone: +380 (50) 655-39-88

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

й нейросонографії може бути корисним для ранньої диференціації сепсис-асоційованої церебральної дисфункції та гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Ключові слова: *сепсис-асоційована енцефалопатія; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; доношені новонароджені; церебральна дисфункція; церебральні ураження; нейропластичність*

Вступ

У сучасних умовах боротьба із сепсисом у новонароджених передбачає комплексний, мультидисциплінарний і багатоетапний підхід, що складається зі (1) стратегій запобігання неонатальній інфекції, (2) ранньої діагностики та відповідного лікування інфекції, (3) розумного подальшого спостереження і раннього втручання для немовлят групи ризику та (4) вдосконалених втручань для оптимізації функціональної реабілітації дітей з наслідками сепсису і змінами нейропластичності, включно з адекватним лікуванням судом, своєчасним нейрохірургічним і ортопедичним втручанням, якщо це показано, і міждисциплінарною підтримкою при дефіциті моторного, когнітивного й поведінкового розвитку.

Процес ураження мозку новонароджених у контексті інфекції найкраще описується на прикладі неонатального менінгіту, коли відбувається пряме проникнення бактерій через гематоенцефалічний бар'єр та інфільтрація центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Системний бактеріально-запальний процес у новонароджених без прямого бактеріального вторгнення в центральну нервову систему також може призвести до неінвазивного ураження мозку [2], але лише небагато досліджень повідомляють про довгострокові неврологічні наслідки в немовлят з неонатальним сепсисом (НС) за відсутності менінгіту.

Хоча точний механізм цього процесу досі не до кінця зрозумілий, незрілість гематоенцефалічного бар'єра в недоношених дітей і запалення, спричинене патогенами, можуть активувати місцеву запальну реакцію і/або спричинити пряме цитокінове пошкодження [3–5].

Щодо механізму припускалося, що запалення пов'язане з інфекцією та гіпоксично-ішемічним пошкодженням центральної нервової системи новонародженого [6], оскільки ці процеси часто взаємопов'язані й здатні запускати каскад подій, що призводять до пошкодження мозку. Ці події можуть відбуватись окремо або в поєднанні, що дає підсилювальний патогенний ефект. Одночасно з інфекційним процесом гіпоксія/ішемія також призводить до прозапальної активації мікроглії, що супроводжується додатковим вивільненням запальних цитокінів [7], гіперпродукцією активних форм кисню та азоту тощо.

Необхідні для нормальної нейропластичності типи мікроглії, окрім того, можуть переходити в прозапальний стан, а поєднання цих факторів призводить до пошкодження олігодендроглії і/або подальшого пригнічення процесів дозрівання і мієлінізації, пошкодження аксонів і втрати нейронів. У свою чергу, поєднання імунної активації із запаленням на тлі інфекційного процесу може спричиняти пошкодження мозку, який розвивається, і призводити до довгострокових несприятливих наслідків [1].

З огляду на це видалося доцільним вивчити клінічні особливості залучення центральної нервової системи в патологічний процес при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії (ГІЕ) та неонатальному сепсисі, який перебігав без ознак менінгіту, у госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН).

Мета роботи: визначити й порівняти клінічні, лабораторні та нейровізуалізаційні особливості церебральної дисфункції в доношених новонароджених з неонатальним сепсисом без менінгіту та гіпоксично-ішемічною енцефалопатією в динаміці першого тижня життя.

Матеріали та методи

За дизайном дослідження було ретроспективним порівняльним спостережним з аналізом динаміки клінічних і параклінічних показників. Дані отримані зі 124 медичних карт госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії новонароджених ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарні» упродовж 2021–2025 років, відібраних методом випадкової вибірки.

Критерії входження в дослідження:

1. Гестаційний вік ≥ 37 тижнів і більше.

2. Верифікований діагноз неонатального сепсису або гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

3. Відсутність менінгіту.

4. Відсутність уроджених вад розвитку ЦНС та інших органів.

5. Відсутність захворювань, які можуть призводити до ураження нервової системи (пологова травма, білірубінова енцефалопатія тощо).

6. Наявність підписаної батьками інформованої згоди на статистичну обробку деперсоналізованих власних даних.

Критерії вилучення з дослідження:

1. Гестаційний вік < 37 тижнів.

2. Наявність менінгіту, вроджених вад розвитку ЦНС та інших органів, захворювань, що можуть призводити до ураження ЦНС.

3. Відсутність підписаної батьками інформованої згоди на статистичну обробку деперсоналізованих даних.

З урахуванням клінічного діагнозу було створено дві клінічні групи, до складу першої (I) увійшли 54 дитини з неонатальним сепсисом (ранній НС — 35,9 %, пізній НС — 64,1 %), а до другої (II) — 70 немовлят з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Середній гестаційний вік немовлят I групи становив 38,10 ± 0,39 тижня, а дітей II групи — 38,60 ± 0,19 тижня ($p > 0,05$). Частка хлопчиків у I групі становила 44,4 %, а в II групі порівняння — 54,2 %, отже, решту 55,6 і 45,8 % відповідно становили дівчатка ($p > 0,05$). Вага при народженні дітей I групи в середньому сягала 3001,8 ± 84,8 г (95% довірчий інтервал (ДІ): 2978,6–3025,0), а новонароджених II групи

— 3257,1 ± 219,6 г ($p > 0,05$). Оцінка за шкалою Апгар також не продемонструвала статистично значущої міжгрупової відмінності та становила на 1-й хвилині в групі сепсису 6,58 ± 0,24 бала, у групі ГІЕ — 6,59 ± 0,21 бала, а на 5-й хвилині —7,49 ± 0,22 бала і 7,75 ± 0,19 бала відповідно ($p > 0,05$). Водночас паритет (за порядковим номером) вагітностей був вірогідно меншим у матерів I групи — 2,17 ± 0,20, а в II групі цей показник становив 2,85 ± 0,27 ($p < 0,05$). Отже, за основними клінічними характеристиками групи були порівнянними. Разом з тим достатньо велика частка новонароджених в обох клінічних групах потребувала проведення в пологовій залі заходів первинної реанімації та стабілізації життєво важливих функцій. Зокрема, частка таких хворих із НС сягала 43,4 %, а в II групі серед хворих із ГІЕ вона становила 21,4 % ($p < 0,05$). Для врахування потенційного впливу початкової тяжкості стану та обсягу первинної респіраторної підтримки було проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Залежною змінною була наявність збереженої свідомості на 1-шу добу життя, а незалежними змінними — група (неонатальний сепсис проти гіпоксично-ішемічної енцефалопатії), первинна реанімація в пологовому залі, оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, гестаційний вік і проведення механічної вентиляції легень. Після корекції на зазначені фактори належність до групи ГІЕ залишалася статистично значуще асоційованою з нижчими шансами на збереження свідомості на 1-шу добу (скориговане співвідношення шансів (OR) 0,01; 95% ДІ 0–0,05; $p < 0,001$). Водночас вища оцінка за Апгар на 5-й хвилині асоціювалася з вищими шансами на збереження свідомості (скориговане OR 2,03; 95% ДІ 1,15–3,92; $p = 0,023$), тоді як проведення механічної вентиляції було пов'язане зі зниженням шансів на збереження свідомості (скориговане OR 0,08; 95% ДІ 0–0,50; $p = 0,024$). Первинна реанімація в пологовому залі та гестаційний вік не продемонстрували статистично значущої незалежної асоціації із цим результатом ($p = 0,353$ і $p = 0,415$ відповідно). Аналогічний аналіз смоктального рефлексу показав, що належність до групи НС була пов'язана зі статистично значуще нижчими шансами його порушення або відсутності на 1-шу добу життя (скориговане OR 0,28; 95% ДІ 0,09–0,85; $p = 0,028$), що відповідає частішому збереженню смоктального рефлексу у цій групі. Первинна реанімація в пологовому залі також була незалежно асоційована зі зниженням шансів на збереження смоктального рефлексу (скориговане OR 0,10; 95% ДІ 0,01–0,57; $p = 0,019$), як і проведення механічної вентиляції легень (скориговане OR 0,20; 95% ДІ 0,04–0,82; $p = 0,039$). Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині та гестаційний вік не мали статистично значущої незалежної асоціації зі збереженням смоктального рефлексу ($p = 0,081$ і $p = 0,161$ відповідно). Обсяг реанімаційних заходів визначався наказами, які регламентували його в певні періоди спостереження [8].

Порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників, які відображали церебральну дисфункцію, здійснювався за даними медичних карт хворих на 1-шу, 3-тю і 7-му добу перебування в стаціонарі. Клінічний діагноз сепсису встановлювали згідно з міжнародними настановами [9], а діагноз ГІЕ — згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Неонатологія», затвердженим наказом МОЗ України від 08.06.2007 № 312 [10, 11]. Діагноз неонатального сепсису встановлювали на підставі сукупності клінічних ознак, лабораторних показників і/або мікробіологічного дослідження крові. Клінічну оцінку проводили відповідно до рекомендацій NICE NG195 "Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment" [9]. Робота побудована на статистичному аналізі даних медичної документації хворих з аналізом стану дітей упродовж перших 7 днів лікування в умовах ВІТН, де сепсис встановлювався переважно клінічно й верифікувався після отримання результатів бактеріологічних посівів крові. До клінічних ознак, які розглядалися як такі, що можуть свідчити про неонатальну інфекцію, належали: зміна поведінки або рівня реактивності, порушення м'язового тонусу, труднощі з годуванням або непереносимість ентерального харчування, брадикардія або тахікардія, ознаки поліорганної недостатності, дихальні розлади, гіпоксемія, апное, судоми, ознаки циркуляторного шоку, ознаки неонатальної енцефалопатії, температурна нестабільність, необґрунтована тромбоцитопенія або порушення коагуляції, порушення глікемії та метаболічний ацидоз.

Обсяг досліджень в умовах ВІТН визначався клінічним діагнозом і регламентуючими протоколами, застосовувалися клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Протокол дослідження був розглянутий і схвалений Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 19.09.2024).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмних пакетів Statistica 13.5.0.17 (StatSoft Inc.), Microsoft Excel 16 для Windows і R. Залежно від характеру розподілу даних застосовували параметричні й непараметричні методи статистичного аналізу. Кількісні показники при нормальному розподілі подавали у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M ± SD). Для порівняння кількісних показників між групами використовували t-критерій Стьюдента за умови нормального розподілу даних; за відсутності нормального розподілу застосовували відповідні непараметричні критерії. Для порівняння категоріальних змінних між групами використовували критерій χ^2 Пірсона; для таблиць 2 × 2 при малих очікуваних частотах застосовували точний критерій Фішера. Результати наведено як абсолютні й відносні частоти (n, %) із зазначенням статистики тесту, ступенів свободи (df) і двобічного значення *p*. Для оцінки асоціації між групою і відновленням смоктального рефлексу або наявністю тремору розраховували співвідношення шансів з 95% довірчим інтервалом. У разі нульової частоти подій у клітинці таблиці 2 × 2 для розрахунку OR і 95% ДІ застосовували поправку Haldane-Anscombe.

Для контролю потенційних факторів змішування й оцінки незалежної асоціації між групою дослідження і неврологічними показниками на 1-шу добу життя проводили багатофакторний логістичний регресійний

аналіз. Окремі моделі будували для двох бінарних залежних змінних: збереження свідомості та наявності смоктального рефлексу на 1-шу добу життя. До кожної моделі включали групу дослідження (неонатальний сепсис проти гіпоксично-ішемічної енцефалопатії), проведення первинної реанімації в пологовому залі, оцінку за шкалою Апгар на 5-й хвилині, гестаційний вік і проведення механічної вентиляції легень. Для кожної змінної визначали скориговане співвідношення шансів (adjusted OR), 95% ДІ та двобічне значення *p*. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Для графічного подання результатів використовували Datawrapper.

Результати

У роботі показано, що однією з найбільш значущих міжгрупових клінічних відмінностей була структура змін свідомості, оскільки вже на 1-шу добу стаціонарного лікування збереження ясної свідомості спостерігалось у 75,9 % новонароджених із сепсисом проти 2,7 % немовлят з ГІЕ ($p < 0,05$). Водночас пригнічення свідомості у вигляді помірного оглушення, глибокого оглушення та сопору реєструвалось у 11,3 і 81,0 % відповідно ($p < 0,05$). Відсутність свідомості у вигляді коматозного стану було встановлено в I групі у 13,2 % проти 16,2 % у групі ГІЕ на 1-шу добу лікування у ВІТН ($p > 0,05$). Загалом розподіл новонароджених за станом свідомості на 1-шу добу статистично значуще відрізнявся між групами ($\chi^2 = 76,83$; $df = 2$; $p < 0,001$).

Важливо відзначити, що на 3-тю добу стаціонарного лікування частота випадків збереження ясної свідомості в I групі зменшилася до 67,9 %, а в групі дітей з ГІЕ зросла до 8,6 % ($p < 0,05$). Ознаки порушеної свідомості на 3-тю добу лікування становили відповідно 24,5 проти 77,1 % ($p < 0,05$), що також свідчило про негативні зміни в неврологічному статусі дітей із НС. Проте ознаки коми реєструвались у 7,5 % дітей I групи, що було майже вдвічі менше, ніж на першу добу, а в дітей з ГІЕ показник практично не змінився — він становив 14,4 %. Загалом на 3-тю добу розподіл новонароджених за станом свідомості статистично значуще відрізнявся між групами ($\chi^2 = 47,65$; $df = 2$; $p < 0,001$).

До 7-ї доби стаціонарного лікування в групі новонароджених із сепсисом частота випадків збереження ясної свідомості зросла до 76,1 %, а в II групі залишалася дуже низькою — 6,7 % ($p < 0,05$). Порушення свідомості на цей момент реєструвалось у I групі в 17,4 %, а в II групі — у 60,0 % новонароджених ($p < 0,05$). Коматозний стан реєструвався в 6,5 і 36,4 % відповідно ($p < 0,05$; $\chi^2 = 60,09$; $df = 2$; $p < 0,001$). Отже, упродовж першого тижня лікування у ВІТН сформувалася чітка міжгрупова диференціація стану свідомості в новонароджених. Так, при НС спостерігалася тенденція до незначного погіршення на 3-тю добу і відновлення свідомості на 7-му добу, тоді як при ГІЕ зберігалося виражене пригнічення функцій ЦНС. Ці результати узгоджуються із сумарною оцінкою за неонатальною шкалою Глазго. На 1-шу добу стаціонарного лікування в групі сепсису збережена свідомість визначалась у 75,9 % із середньою оцінкою 9,23 ± 0,57 бала. У групі ГІЕ ці показники становили відповідно 2,7 % ($p < 0,05$) і 11,36 ± 0,41 бала ($p < 0,05$). Отже, у 24,1 % немовлят I групи та 97,3 % хворих на ГІЕ на 1-шу добу стаціонарного лікування відзначені ознаки глибокого порушення свідомості [12]. Під впливом проведеного лікування відбувалося поступове поліпшення стану свідомості дітей, збільшення частки хворих із кращими результатами оцінками за шкалою Глазго, і, відповідно, зростала середньогрупова оцінка свідомості хворих. Зокрема, на 3-тю добу в групі сепсису середній показник оцінки свідомості за модифікованою неонатальною шкалою Глазго становив 9,43 ± 0,62 бала, а в групі ГІЕ — 10,30 ± 0,59 бала. На 7-му добу лікування принципових розбіжностей за оцінкою Глазго в групах порівняння не траплялося, але в цілому оцінка загального неврологічного статусу та рівня свідомості продемонструвала певні відмінності в клінічних ознаках дисфункції ЦНС в новонароджених груп порівнянь.

Динамічний аналіз частоти судом, тремору та рефлекторної активності продемонстрував неоднорідність міжгрупових відмінностей залежно від терміну спостереження (рис. 1). На 3-тю добу тремор спостерігався в 39,6 % новонароджених з неонатальним сепсисом проти 5,7 % дітей із ГІЕ, міжгрупова різниця була статистично значущою ($\chi^2 = 22,99$; $df = 1$; $p < 0,001$; OR = 10,83; 95% ДІ 3,43–34,18). На 7-му добу частота тремору становила 15,4 і 20,0 % відповідно, без статистично значущої різниці між групами ($\chi^2 = 0,32$; $df = 1$; $p = 0,57$; OR = 0,73; 95% ДІ 0,27–1,94).

Подібну тенденцію виявлено щодо характеристики м'язового тонусу, а саме: на 1-шу добу м'язова гіпотонія визначалась у 77,4 % немовлят із сепсисом і 91,9 % немовлят з ГІЕ. У II групі даний симптом зберігався до 7-ї доби, коли він реєструвався в усіх новонароджених. Водночас нервово-м'язовий гіпертонус виявлявся на 1-шу добу в 19,2 % представників I групи проти 5,4 % дітей групи ГІЕ ($p < 0,05$). Ці ознаки на 3-тю добу стаціонарного лікування не реєструвались у II групі взагалі, а в I групі зросли до 32,7 %. Водночас серед хворих на НС немовлят на 7-му добу стаціонарного лікування даний симптом мав місце лише в 5,8 % новонароджених. Отже, у дітей із сепсисом ознаки церебральної дисфункції характеризувалися поєднанням ознак пригнічення та підвищеного нервово-м'язового тонусу, тоді як у групі ГІЕ домінували ознаки стійкого пригнічення функції ЦНС — гіпорефлексія, гіпотонія та порушення свідомості.

Особливо виражені міжгрупові відмінності встановлено в процесі оцінки смоктального рефлексу. Так, у першу добу стаціонарного лікування сформований смоктальний рефлекс мав місце в 17,3 % дітей із сепсисом та 11,1 % хворих на ГІЕ ($p > 0,05$), а повна відсутність смоктального рефлексу з необхідністю повного зондового харчування реєструвалась у 32,7 і 41,7 % новонароджених відповідно ($p > 0,05$). На 3-тю добу стаціонарного лікування частота реєстрації сформованого смоктального рефлексу принципово не змінилася і в групах порівняння сягала лише 13,5 і 14,3 %. Загалом розподіл дітей за ступенем сформованості смоктального рефлексу на 3-тю добу статистично значуще

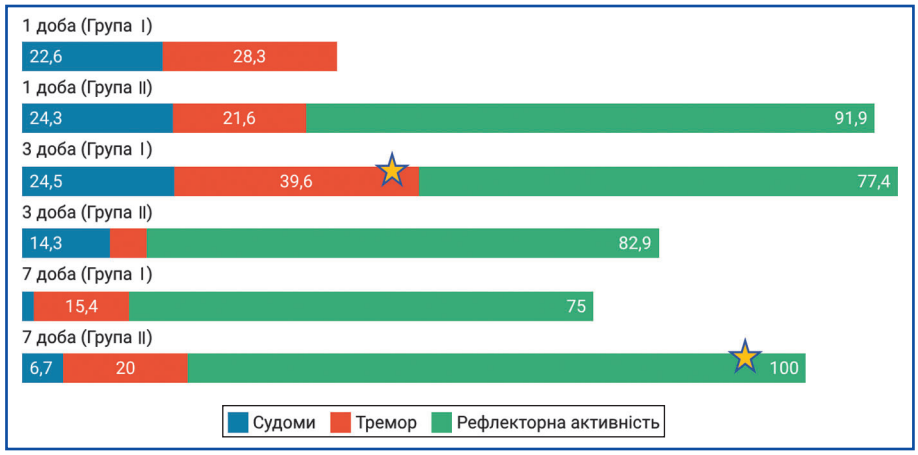


Рисунок 1. Динамічний аналіз частоти судом, тремору та рефлекторної активності в групах порівняння

Примітка: ★ — p < 0,05.



Рисунок 2. Динаміка лабораторних показників у дітей груп порівняння

Примітка: ★ — p < 0,05.

відрізнявся між групами (χ^2 = 11,02; df = 3; p = 0,012), при цьому за частотою добре сформованого рефлексу групи не відрізнялися (OR = 0,93; 95% ДІ 0,33–2,64). Водночас відсутність смоктального рефлексу в групі дітей із сепсисом на 3-тю добу лікування зменшилася до 21,2 %, а в II групі залишалася на рівні 45,7 % (p < 0,05). Частка новонароджених із пригніченим смоктальним рефлексом, які потребували часткового догодовування через зонд, становила відповідно 40,4 і 20,0 % (p < 0,05). До 7-ї доби в I групі спостерігалася значна позитивна динаміка функції смоктання, яка відновилася повністю у 23,1 % дітей, її зниження з догодовуванням з ріжка зберігалось у 36,5 %, зниження із зондовим догодовуванням — у 34,6 %, а повна відсутність рефлексу із зондовим вигодовуванням зберігалася лише в 5,8 % дітей. У групі ГІЕ на 7-му добу стаціонарного лікування добре сформований смоктальний рефлекс не реєструвався, а зондове вигодовування зберігалось у 86,7 % дітей (p < 0,05). Загалом розподіл дітей за ступенем сформованості смоктального рефлексу на 7-му добу статистично значуще відрізнявся між групами (χ^2 = 48,18; df = 3; p < 0,001); для повністю сформованого рефлексу OR становило 36,0 (95% ДІ 2,07–626,80) із застосуванням поправки Haldane-Anscombe.

Отже, на підставі динамічної оцінки смоктального рефлексу як функціонального маркера церебральної дисфункції дітей із НС і ГІЕ можна відзначити наявність клінічних особливостей, які полягали в тенденції до більш швидкого відновлення оральної моторики на фоні неонатального сепсису на противагу ГІЕ зі стійким порушенням функції смоктання.

За даними нейросонографії (НСГ), вже на 1-шу добу стаціонарного лікування в новонароджених з НС відзначалися структурні церебральні зміни у вигляді множинних фокальних нейрональних змін з ділянками гіперехогенності (56,6 %). При цьому НСГ-ознаки запального процесу в I групі траплялись у 30,2 %, дрібні крововиливи — у 9,4 %, а нормальна сонографічна картина мала місце лише в 3,8 % новонароджених із сепсисом. У II групі на 1-шу добу стаціонарного лікування в 10,0 % хворих мали місце ознаки набряку і/або крововиливів I ст., а у 20,0 % — ознаки морфофункціональної незрілості (МФН). Слід зазначити, що у групі ГІЕ на 3-тю добу лікування зберігалися всі наведені сонографічні зміни, за винятком крововиливів I ст., кількість яких зросла втричі (30,0 %). У пацієнтів з НС частота реєстрації ознак МФН і ділянок гіперехогенності на 3-тю добу зросла до 71,7 %, а на 7-му добу — до 92,3 %. У цих дітей частота реєстрації крововиливів на 3-тю добу зросла до 17,0 % зі значним зниженням на 7-му добу — до 3,9 %. Разом з тим на 3-тю добу стаціонарного лікування відбулося значне зростання частки дітей з нормальними показниками НСГ — до 11,3 %. Отже, навіть за відсутності менінгіту НС супроводжується достатньо високою частотою НСГ-змін, які в динаміці першого тижня стаціонарного лікування принципово не зменшувалися, за винятком морфофункціональної незрілості. Натомість динамічні зміни НСГ-результатів у II групі значно відрізнялися і свідчили про зникнення ознак МФН на 7-му добу при збереженні тенденції до збільшення частоти виявлення крововиливів I ст. у 40,0 % дітей.

Важливо зазначити, що концентрація С-реактивного білка (СРБ), що, як правило, асоціюється з бактеріальним запаленням, не мала статистично вірогідних розбіжностей у дітей з НС і ГІЕ. Так, на 1-шу добу стаціонарного лікування сироватковий вміст С-реактивного білка в I групі в середньому становив 9,52 ± 1,44 мг/л, а в II групі — 7,29 ± 2,68 мг/л (p > 0,05). На 3-тю добу відповідні значення становили 11,57 ± 2,22 мг/л і 9,20 ± 1,36 мг/л, а на 7-му добу — 14,00 ± 5,29 мг/л і 21,00 ± 3,00 мг/л (p > 0,05). Отже, запальний процес, що лежить в основі даних захворювань, не дозволяв виявити принципові розбіжності за показником СРБ.

Разом з тим нами встановлено статистичні розбіжності за показниками пульсоксиметрії в дітей клінічних груп порівняння. На 1-шу добу стаціонарного лікування показник сатурації кисню становив у I групі в середньому 92,88 ± 0,67, а в II групі — 90,83 ± 0,67 ($p < 0,05$). Під впливом проведеного лікування на 3-тю добу ці показники статистично вірогідно не відрізнялись і становили 94,45 ± 0,61 проти 94,13 ± 0,24 відповідно ($p > 0,05$), хоча на 7-му добу госпіталізації насичення крові киснем було статистично значуще кращим при НС (95,58 ± 0,85) порівняно з ГІЕ (93,45 ± 0,16, $p < 0,05$). Проте середня тривалість штучної вентиляції легень у хворих I групи становила 6,62 ± 0,96 доби, а в групі ГІЕ — 7,94 ± 0,88 доби. Тривалість попередньої кисневої підтримки на 1-шу добу госпіталізації до ВІТН була більшою у групі ГІЕ, що становило 7,94 ± 0,86 доби проти 3,69 ± 0,62 доби ($p < 0,05$). Подібно до цього тривалість CPAP становила 4,00 ± 0,38 доби проти 1,75 ± 0,22 доби в I групі ($p < 0,05$).

Загалом отримані результати свідчать про наявність відмінностей не лише за оцінками неврологічного статусу новонароджених, але й у системному клінічному контексті церебральної дисфункції. При НС неврологічні прояви поєднувалися з ознаками системного запалення та змінами нейросонографічної картини. Водночас при ГІЕ домінував стійкий синдром пригнічення функції ЦНС із тривалим пригніченням свідомості, рефлексів, м'язового тонусу та функції смоктання.

Обговорення

Отримані результати продемонстрували, що церебральна дисфункція в доношених новонароджених з неонатальним сепсисом без менінгіту має характерні риси та відрізняється від клінічного профілю ГІЕ. Показано також, що сепсис-асоційована церебральна дисфункція не обмежується симптомами пригнічення ЦНС, але характеризується динамічними змінами стану свідомості, а також вираженості тремору, підвищеної нервово-рефлекторної збудливості впродовж 7 днів стаціонарного лікування і спостереження. Упродовж цих днів також зареєстрована позитивна динаміка з боку свідомості, функції смоктання у хворих на неонатальний сепсис на противагу немовлятам з ГІЕ, яким був притаманний стійкий характер синдрому пригнічення ЦНС. Отримані результати відповідають сучасній концепції неонатальної енцефалопатії як поліетіологічного клінічного синдрому. Sandoval Karamian та співавтори [13] підкреслили поліетіологічний характер неонатальної енцефалопатії, що не є повним синонімом ГІЕ, водночас системна інфекція здатна формувати клінічний фенотип енцефалопатії. Важливо зазначити, що такий сепсис-асоційований неврологічний фенотип може бути помилково інтерпретований як ГІЕ. Дана концепція отримала підтвердження в роботах інших дослідників і має консенсусну підтримку [14]. Зокрема, показано, що ГІЕ є лише окремою етіологічною підгрупою неонатальної енцефалопатії, причому наголошується на необхідності динамічної нейровізуалізації та оцінки неврологічного статусу, повторних ЕЕГ та лабораторного мікробіологічного обстеження для верифікації етіології енцефалопатії.

Виявлення неврологічних порушень на фоні неонатального сепсису без менінгіту має особливе значення, а сучасне поняття «сепсис-асоційована енцефалопатія» передбачає гостру церебральну дисфункцію на тлі системного інфекційно-запального процесу за відсутності прямої інфекції структур головного мозку. У цьому контексті результати нашого дослідження мають важливе клінічне значення, оскільки, попри відсутність менінгіту, у значної частки дітей із сепсисом уже на 1-шу добу спостерігалися неврологічні прояви, а нейросонографічні зміни виявлялись у більшості обстежених. Одночасне підвищення кількості лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів у гемограмі частково відображає системний запальний контекст, у якому церебральні зміни можуть розглядатися як його частина.

У нашій роботі показано динамічні особливості окремих фенотипів церебральної дисфункції, зумовлених різними патологічними процесами: сепсисом і гіпоксією-ішемією. Так, при ГІЕ порушення свідомості залишалося домінуючим проявом протягом усього періоду спостереження, а на 7-му добу стаціонарного лікування частка немовлят у коматозному стані досягала 36,4 %. Натомість у групі сепсису вже на 1-шу добу переважала збережена свідомість, а до 7-ї доби вона зберігалась у більшості новонароджених. З точки зору патофізіології гіпоксично-ішемічне ураження характеризується первинним енергетичним дефіцитом з подальшим каскадом ексайтотоксичності, оксидативного стресу, дисфункцією мітохондрій і клітинної загибелі [15]. Механізм розвитку сепсис-асоційованої церебральної дисфункції інший: вона є наслідком системного запалення, ендотеліальної дисфункції, порушення мозкового кровотоку та метаболічної нестабільності [16].

Для новонароджених із сепсисом були характерні такі клінічні ознаки, як тремор, підвищена нервово-рефлекторна збудливість — на 3-тю добу частота становила 39,6 і 32,7 % відповідно. Натомість у групі ГІЕ на 3-тю добу тремор реєструвався в 5,7 % дітей, а підвищена нервово-м'язова активність не реєструвалася взагалі.

Разом з тим ми не стверджуємо, що дані симптоми й ознаки є високоспецифічними, оскільки вони можуть мати іншу патологічну причину, тому їхня діагностична цінність полягає не в ізольованому використанні, а в поєднанні з іншими компонентами окремих неврологічних фенотипів.

Спостереження за динамікою смоктального рефлексу дозволило встановити значні міжгрупові розбіжності, оскільки в групі сепсису потреба в повному протезуванні даного рефлексу зменшилася в динаміці з 32,7 до 5,8 %. Водночас при ГІЕ цей показник уже на 7-му добу залишався надзвичайно високим (86,7 %). Дана клінічна знахідка може розглядатися як простий клінічний маркер відновлення інтегральної функції ЦНС, оскільки залежить від рівня свідомості, оральної моторики, координації смоктання-ковтання-дихання та функції стовбурових структур [17].

Патологічні нейросонографічні зміни у вигляді морфофункціональної незрілості та ділянок гіперехогенності на фоні сепсису на 1-шу добу лікування траплялись у 56,6 % дітей і зросли до 92,3 % на 7-му добу. Зростання частоти сонографічних змін на тлі позитивної клінічної динаміки, зокрема відновлення свідомості та смоктального рефлексу, імовірно, відображає особливості часової динаміки нейросонографічної картини. Частина змін може ставати більш вираженою або виявлятися лише при повторному обстеженні внаслідок еволюції транзиторних порушень церебральної гемодинаміки, перивентрикулярних змін і реактивних змін мозкової тканини. Отже, нейросонографічні знахідки в динаміці не завжди безпосередньо корелюють з поточним клінічним станом новонародженого і потребують інтерпретації в комплексі з неврологічним статусом і його часовою динамікою. Але буде помилковим розглядати цю негативну динаміку лише з позицій сепсису як етіологічного чинника церебральної дисфункції. Проте саме зростання частоти виявлення змін на НСГ у новонароджених із сепсисом є важливою знахідкою, яка з одного боку може відображати еволюцію патологічного процесу, а з іншого — зміну його візуалізації в міру розвитку захворювання. Тому це питання потребує подальшого вивчення. При ГІЕ сучасними рекомендаціями наполегливо пропонується використання нейровізуалізації як найбільш інформативної методики для характеристики патернів захворювання [18]. Сучасні дослідження також демонструють, що інфекційні та неінфекційні процеси можуть формувати нейровізуалізаційні патерни, здатні імітувати гіпоксично-ішемічне ушкодження [19]. Нещодавні дослідження розглядають сепсис-асоційовану церебральну дисфункцію з позиції системного запалення як одного з центральних її механізмів, оскільки запальні медіатори, активація мікроглії та порушення гематоенцефалічного бар'єра можуть сприяти дисрегуляції церебральної мікроциркуляції та нейрональної функції [20]. У нашому дослідженні НС супроводжувався більш вираженими ознаками системної запальної відповіді вже на 1-шу добу госпіталізації, хоча концентрація СРБ не продемонструвала очевидної специфічності для диференціації двох типів церебральної дисфункції. Водночас СРБ доцільно розглядати насамперед у контексті підтвердження та моніторингу системної запальної відповіді, тоді як сам по собі його рівень не відображає специфічно характер або тяжкість церебральної дисфункції. Отримані результати додатково підкреслюють необхідність комплексної оцінки клінічних, лабораторних і нейровізуалізаційних показників при диференціальній діагностиці цих станів. Тому більш перспективним нам видається інтегральне використання маркерів системного запалення та методів нейровізуалізації.

Проведене нами дослідження має практичне значення з огляду на недостатнє висвітлення довгострокових неврологічних наслідків сепсису в доношених новонароджених. Систематичний огляд і метааналіз [21] на підставі 24 досліджень за участі 121 645 новонароджених продемонстрував спричинені неонатальним сепсисом порушення процесів нейропластичності з розвитком когнітивної затримки, дефіциту слуху, зору та церебрального паралічу. Отже, наші дані доповнюють сучасну доказову базу, демонструючи потенційний вплив на процеси нейропластичності, системних інфекційно-запальних змін у новонароджених, які можуть бути виявлені й диференційовані вже в гострому періоді захворювання. При цьому клінічний профіль сепсис-асоційованої церебральної дисфункції відрізняється від класичного фенотипу ГІЕ.

Перспективним напрямом подальших досліджень є створення мультимодального алгоритму ранньої диференціації сепсис-асоційованої церебральної дисфункції та ГІЕ в доношених новонароджених із включенням серійної неврологічної оцінки, динаміки свідомості й смоктального рефлексу та результатів нейровізуалізації, а також показників системного запалення і нейроспецифічних біомаркерів.

Обмеження дослідження. До основних обмежень роботи належать її ретроспективний дизайн і проведення дослідження в межах одного лікувального закладу, що може обмежувати можливість екстраполяції отриманих результатів на ширшу популяцію доношених новонароджених. Ретроспективний характер дослідження також зумовлює можливість інформаційного та селекційного упередження, пов'язаного з повнотою і якістю первинної медичної документації.

Висновки

1. Проведений порівняльний аналіз особливостей динамічного клінічного фенотипу в поєднанні з параклінічними маркерами демонструє наявність двох неврологічних фенотипів у новонароджених з ознаками церебральної дисфункції, госпіталізованих до ВІТН.

2. Сепсис-асоційований церебральний фенотип характеризується підвищеною збудливістю з тремором, нестійкістю рефлексів, поступовим відновленням рефлексів і смоктання. Так, на 3-тю добу тремор спостерігався в 39,6 % дітей з НС проти 5,7 % пацієнтів з ГІЕ ($p < 0,05$). У свою чергу, в групі сепсису МФН і/або ділянки гіперехогенності виявлялись у 56,6 % на 1-шу добу і в 92,3 % на 7-му добу, що вказує на високу частоту церебральних структурних змін навіть за відсутності менінгіту.

3. Гіпоксично-ішемічний фенотип проявляється стійким пригніченням свідомості, гіпорефлексією з гіпотонією, глибоким порушенням смоктання і повільними темпами відновлення. Рівень ясної свідомості на 1-шу добу стаціонарного лікування в дітей I групи реєструвався в 75,9 % випадків проти 2,7 % при ГІЕ, на 7-му добу кількість випадків становила 76,1 і 6,7 % відповідно ($p < 0,05$). У 86,7 % пацієнтів II групи на кінець тижня стаціонарного лікування реєструвалася повна відсутність смоктального рефлексу на відміну від дітей I групи, у якій ця ознака спостерігалась у 5,8 % випадків.

Етичні аспекти. Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики та положень Гель-

сінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Протокол дослідження був розглянутий і схвалений Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 19.09.2024). У роботі використовувалися деперсоналізовані дані медичної документації пацієнтів. Конфіденційність персональних даних забезпечували шляхом їх знеособлення та використання виключно для наукового аналізу. Дослідження не передбачало додаткових діагностичних або лікувальних втручань щодо пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Джерела фінансування відсутні.

Внесок авторів. Колоскова О.К. — концептуалізація дослідження, розробка методології, керівництво дослідженням, адміністрування проєкту, організація та координація дослідження, збір і верифікація даних, інтерпретація результатів, критичний перегляд рукопису; Жар К.І. — статистичний аналіз, збір даних, систематизація та опрацювання даних, інтерпретація результатів, написання першого варіанта рукопису; Перепічка М.А., Власова К.В. — збір і систематизація даних, інтерпретація результатів, критичний перегляд рукопису; Власова О.В. — концептуалізація дослідження, керівництво дослідженням, збір і систематизація даних, статистичний аналіз, інтерпретація результатів; Крецу Н.М. — збір і систематизація даних, інтерпретація результатів; Дідик Ю.А. — збір і систематизація даних, критичний перегляд рукопису.

Список літератури

1. Sewell E, Roberts J, Mukhopadhyay S. Association of infection in neonates and long-term neurodevelopmental outcome. Clin Perinatol. 2021;48(2):251-261. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.001.

2. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, et al. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021;106(5):467-473. doi: 10.1136/archdischild-2020-320664.

3. Wu YJ, Wu WC, Chu SM, Lien R, Chiang MC, Lee CC. Serum cytokine profiles at near term-equivalent age and their association with neurodevelopmental outcomes in preterm infants: an exploratory study. Front Pediatr. 2025;13:1667521. doi: 10.3389/fped.2025.1667521.

4. Venkatesh KK, Leviton A, Hecht JL, Joseph RM, Douglass LM, Frazier JA, et al. Histologic chorioamnionitis and risk of neurodevelopmental impairment at age 10 years among extremely preterm infants born before 28 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(5):745.e1-745.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.001.

5. Sadoo S, Nanyunja C, Kyohere M, Davies HG, Tusubira V, Komugisha C, et al. Early childhood neurodevelopmental outcomes after early infant invasive group B streptococcal infection in Uganda. Open Forum Infect Dis. 2025;11(Suppl 3):S173-S181. doi: 10.1093/ofid/ofae602.

6. Cornet MC, Kuzniewicz MW, Scheffler AW, Garabedian C, Gaw SL, Wu YW. Maternal fever during labor and the risk of neonatal encephalopathy: duration and magnitude of hyperthermia. Am J Obstet Gynecol. 2025;233(6):651.e1-651.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2025.07.046.

7. O'Dea M, Hurley T, Branagan A, McCarthy R, Stewart P, Tamgumus S, et al. Neonatal encephalopathy biomarkers: outcome prediction from blood samples: systematic review and meta-analysis. Pediatr Res. 2026 May 28. doi: 10.1038/s41390-026-04924-6.

8. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічного протоколу з початкової, реанімаційної та післяреанімаційної допомоги новонародженим: Наказ МОЗ України від 28 березня 2014 року № 225 [Internet]. Київ: МОЗ України; 2014 [cited 2026 Sep 8]. https://www.dec.gov.ua/mtd/pochatkova-reanimaczijna-ta-pislyareanimaczijna-dopomoga-novonarodzhenym.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NICE guideline NG195. London: NICE; 2021 [updated 2026 May 13].

10. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Неонатологія»: Наказ МОЗ України від 8 червня 2007 року № 312. Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям [Internet]. Київ: МОЗ України; 2007 [cited 2026 Sep 8]. https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0312282-07#Text.

11. Morales MM, Montaldo P, Ivain P, et al. Association of total Sarnat score with brain injury and neurodevelopmental outcomes after neonatal encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021;106(6):669-672. doi: 10.1136/archdischild-2020-321164.

12. Teasdale G, Brennan P, Murray G. Glasgow Coma Scale and its clinical applications. In: Glasgow Coma Scale website. Glasgow: University of Glasgow; [cited 2026 Sep 10]. https://www.glasgowcomascale.org/faq.

13. Sandoval Karamian AG, Mercimek-Andrews S, Mohammad K, Molloy EJ, Chang T, Chau V, et al. Neonatal encephalopathy: etiologies other than hypoxic-ischemic encephalopathy. Semin Fetal Neonatal Med. 2021;26(5):101272. doi: 10.1016/j.siny.2021.101272.

14. Molloy EJ, Branagan A, Hurley T, et al. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: moving from controversy to consensus definitions and subclassification. Pediatr Res. 2023;94:1860-1863. doi: 10.1038/s41390-023-02775-z.

15. Chakkarapani E, de Vries LS, Ferriero DM, et al. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. Pediatr Res. 2025;98:2444-2458. doi: 10.1038/s41390-025-03986-2.

16. Hong Y, Chen P, Gao J, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from pathophysiology to clinical management. Int Immunopharmacol. 2023;124(Pt A):110800. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110800.

17. Shandley S, Capilouto G, Tamilia E, Riley DM, Johnson YR, Papadelis C. Abnormal nutritive sucking as an indicator of neonatal brain injury. Front Pediatr. 2021;8:599633. doi: 10.3389/fped.2020.599633.

18. de Vries LS, Cowan FM. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy. Semin Fetal Neonatal Med. 2021;26(5):101304. doi: 10.1016/j.siny.2021.101304.

19. Misser SK, Archary M. Mimickers of hypoxic-ischaemic brain injury in term neonates: what the radiologist should know. S Afr J Radiol. 2024;28(1):a2810. doi: 10.4102/sajr.v28i1.2810.

20. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, et al. Neuroinflammation in sepsis: molecular pathways of microglia activation. Exp Neurol. 2021;343:113711. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113711.

21. Ong WJ, Seng JJB, Yap B, et al. Impact of neonatal sepsis on neurocognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMC Pediatr. 2024;24:505. doi: 10.1186/s12887-024-04977-8.

Отримано/Received 03.08.2026
Рецензовано/Revised 10.09.2026
Прийнято до друку/Accepted 14.09.2026

Information about authors
K.I. Zhar, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; https://orcid.org/0009-0009-4000-507X
M.A. Perepichka, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine; https://orcid.org/0009-0007-1163-2774
Olena Koloskova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koloskov.ek@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8878-7041
O.V. Vlasova, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-4253-0731
K.V. Vlasova, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-8969-105X
N.M. Kretsu, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-0241-0700
Yu.A. Didyk, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-4216-739X

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.
Authors' contribution. O.K. Koloskova — research conceptualization, methodology development, research supervision, project administration, research organization and coordination, data collection and verification, interpretation of results, critical revision of the manuscript; K.I. Zhar — statistical analysis, data collection, systematization and processing, interpretation of results, drafting the manuscript; M.A. Perepichka, K.V. Vlasova — data collection and systematization, interpretation of results, critical revision of the manuscript; O.V. Vlasova — research conceptualization and supervision, statistical analysis, data collection and systematization, interpretation of results; N.M. Kretsu — data collection and systematization, interpretation of results; Yu.A. Didyk — data collection and systematization, critical revision of the manuscript.

K.I. Zhar[1], M.A. Perepichka[2], O.K. Koloskova[1], O.V. Vlasova[1], K.V. Vlasova[1], N.M. Kretsu[1], Yu.A. Didyk[2]
[1]Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2]Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine

Cerebral dysfunction in term neonates with neonatal sepsis without meningitis: clinical and neuroimaging features and differentiation from hypoxic-ischemic encephalopathy

Abstract. Background. Neonatal sepsis may be associated with cerebral dysfunction even in the absence of meningitis, posing a diagnostic challenge in differentiating it from hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Clinical and neuroimaging features of sepsis-associated cerebral dysfunction in term neonates remain insufficiently studied, highlighting the need for early differentiation and identification of its characteristic clinical and neuroimaging phenotypes. The purpose was to determine and compare clinical, laboratory, and neuroimaging features of cerebral dysfunction in term neonates with neonatal sepsis without meningitis and HIE during the first week of life. **Materials and methods.** A retrospective comparative cohort study was conducted in 124 term neonates admitted to the neonatal intensive care unit between 2021 and 2025. Group I comprised 54 children with neonatal sepsis without meningitis, while group II included 70 neonates with HIE. Clinical, laboratory, and neurosonographic parameters were assessed on days 1, 3, and 7 of hospitalization. Statistical analysis was performed using parametric and non-parametric methods. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Neonates with sepsis demonstrated a dynamic pattern of cerebral dysfunction with a predominance of preserved consciousness and gradual recovery of neurological functions. On day 1, clear consciousness was observed in 75.9 % of neonates with sepsis compared to 2.7 % of those with HIE, whereas on day 7, the corresponding proportions were 76.1 and 6.7 %, respectively ($p < 0.05$). On day 3, tremor was observed in 39.6 % of neonates with sepsis compared to 5.7 % of those with HIE ($p < 0.05$). In the sepsis group, a positive dynamic of the sucking reflex was observed: the proportion of neonates with its complete absence decreased from 32.7 % on day 1 to 5.8 % on day 7, whereas in the HIE group, complete absence of the sucking reflex persisted in 86.7 % of neonates on day 7 ($p < 0.05$). Neurosonography revealed structural abnormalities, including morphofunctional immaturity and/or areas of increased echogenicity, in 56.6 % of neonates in the sepsis group on day 1 and in 92.3 % on day 7. No statistically significant between-group differences were observed in C-reactive protein levels. **Conclusions.** Neonatal sepsis without meningitis in term neonates is associated with cerebral dysfunction characterized by a clinical phenotype distinct from that of hypoxic-ischemic encephalopathy. Sepsis-associated cerebral dysfunction is accompanied by dynamic changes in consciousness, tremor, increased neuromuscular excitability, and gradual recovery of sucking function. The combined use of serial neurological assessment and neurosonography may be useful for the early differentiation of sepsis-associated cerebral dysfunction from HIE.

Keywords: sepsis-associated encephalopathy; hypoxic-ischemic encephalopathy; term neonates; cerebral dysfunction; cerebral injury; neuroplasticity

Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.6.2026.1972

Juman Mohammed Taqi Baqer, Noor Mohammed Hadi Layedh, Batool M. Al-Fahham
Department of Pediatric, Orthodontic and Preventive Dentistry, College of Dentistry, University of Kufa, Najaf, Iraq

Association between daily screen time, dental caries experience and oral parafunctional habits among school-aged children in Al-Najaf, Iraq: a cross-sectional study

Abstract. ***Background.*** *Screen time denotes the duration for which children are actively engaged with digital devices such as televisions, smartphones and tablets. Two pathways have been proposed to link prolonged screen exposure with oral health: the displacement of structured meals by frequent, often cariogenic, snacking during sedentary screen use; and psychological overstimulation, which may be expressed through oral parafunctional behaviors such as bruxism and nail biting. Data from Middle Eastern pediatric populations remain limited. The purpose was to examine the association between daily screen time duration and age at screen introduction on the one hand, and dental caries experience (DMFT/dmft), the Plaque (PI) and the Gingival Index (GI), and the presence of oral parafunctional habits on the other, among school-aged children aged 6–12 years attending dental clinics in Al-Najaf, Iraq. Caries experience in the permanent dentition (DMFT) was designated the primary outcome.* ***Materials and methods.*** *In this cross-sectional observational study, 140 healthy children aged 6–12 years attending the dental clinics of the Department of Pediatric, Orthodontic and Preventive Dentistry, University of Kufa, were recruited consecutively over three months (November 2025 — January 2026). Sociodemographic data, screen exposure, oral hygiene practices and parafunctional habits were recorded by structured parental interview. A single calibrated examiner then assessed each child according to WHO criteria, recording DMFT/dmft, the PI and the GI. Children were grouped by daily screen time (≤ 2 h vs > 2 h) and by age at first screen exposure (≤ 2 vs > 2 years). Effect sizes with 95% confidence intervals (CI) are reported alongside p-values.* ***Results.*** *Of the 140 children (67 boys, 47.9 %; mean age 8.51 ± 1.81 years), 79 (56.4%) exceeded two hours of daily screen exposure. Children in the > 2 h group were older (mean difference 0.78 years, 95% CI 0.18 to 1.38; Cohen's d = 0.44; p = 0.011) and had a higher mean DMFT (1.92 vs 1.02; mean difference 0.90, 95% CI 0.24 to 1.56; d = 0.46; p = 0.008), an association of small-to-moderate magnitude. No corresponding difference was observed for primary-dentition caries (dmft 5.35 vs 5.69; mean difference −0.34, 95% CI −1.66 to 0.98; d = −0.09; p = 0.611), the PI (p = 0.081) or the GI (p = 0.659). The prevalence of parafunctional habits did not differ by daily screen time (38.0 vs 36.1 %; odds ratio 1.09, 95% CI 0.54 to 2.17; p = 0.956). Habits were more frequent among children first exposed to screens before the age of two (48.7 vs 32.7 %; odds ratio 1.96, 95% CI 0.92 to 4.16), but this difference did not reach statistical significance (p = 0.117). Nail biting and object biting were the most frequently reported habits (each 36.5 % of affected children), followed by bruxism (23.1 %).* ***Conclusions.*** *In this clinic-based sample, longer daily screen time was associated with greater caries experience in the permanent dentition, whereas no association was demonstrated with primary-dentition caries, oral hygiene indices or parafunctional habits. Because the design is cross-sectional and dietary and socioeconomic data were not collected, these findings should be interpreted as associations rather than causal effects, and residual confounding cannot be excluded. Prospective studies incorporating dietary assessment are needed before screen-time counselling can be recommended as an evidence-based component of routine pediatric dental care.*

Keywords: *screen time; child; dental caries; DMF index; plaque index; gingival index; parafunctional habits; bruxism; nail biting; Iraq*

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

For correspondence: Juman Mohammed Taqi Baqer, Department of Pediatrics, Orthodontic and Preventive Dentistry, College of Dentistry, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: jumanm.altalaqani@uokufa.edu.iq
Full list of authors information is available at the end of the article.

Introduction

Screen time refers to the amount of time a person spends actively engaged with the screen of an electronic device. In children, such devices now include televisions, smartphones, laptops, tablets and gaming consoles. Although television has long formed part of the domestic environment, portable devices have become considerably more engaging and more deeply embedded in daily routines, owing to their versatility and capacity to combine entertainment, communication and learning in a single object [1, 2].

The landscape of children's media has changed markedly over the past decade. Digital devices are undoubtedly useful, yet the health consequences of excessive use have attracted growing concern. Contemporary surveys of school-aged children report that a large majority exceed the two-hour threshold: 88.7 % of Indian schoolchildren aged 8–14 years in one school-based survey [3], and 78.2 % at weekends in a hospital-based sample of children aged 6–13 years [4]. Comparable data from Middle Eastern pediatric populations remain scarce, although problematic media use has been documented among preschool children in Kuwait [5]. Populations of this kind also carry a high burden of dental caries, so that digital lifestyle and oral health neglect may plausibly intersect as a public health concern [6].

Several professional bodies have issued guidance on this exposure. The World Health Organization advises that sedentary screen time is not recommended for children younger than two years, and should not exceed one hour per day for children aged 2–4 years [7]. The American Academy of Pediatrics recommends consistent limits on recreational screen use for school-aged children and adolescents, together with the preservation of adequate time for sleep, physical activity and family interaction [8, 9]. Excessive screen exposure has been linked to negative effects on weight and sleep, and to emotional and behavioral difficulties [1, 8].

The first pathway by which screen exposure might relate to oral health is dietary. Prolonged sedentary viewing is accompanied by frequent, unstructured snacking and by exposure to advertising for energy-dense, sugar-rich products; both increase the frequency of fermentable carbohydrate challenges and create an oral environment favorable to caries [3, 4]. Cross-sectional studies in school-aged children have accordingly reported greater caries experience among those with longer daily screen exposure [3, 6]; this evidence consists, however, of individual observational studies of varying design and setting, and no pooled quantitative synthesis is at present available.

A second, less well characterized pathway concerns nonfunctional oral habits. Bruxism, object biting and nail biting are repetitive, non-functional activities that may, when persistent, contribute to tooth wear, mucosal trauma and occlusal disturbance. Sustained attentional demand and the arousal associated with interactive media have been proposed as triggers for such tension-releasing behaviors, and moderate-to-high problematic media use has been associated with a higher frequency of bruxism and nail biting in preschool children [5]; altered sleep architecture following evening screen exposure has likewise been linked to a higher reported frequency of sleep bruxism [10].

Despite this growing interest, most of the available evidence originates from South Asian, European and Gulf populations, and studies that examine caries indices, periodontal indices and parafunctional habits together within a single Iraqi pediatric sample are lacking. The present study was therefore designed to examine the association between daily screen time duration and age at screen introduction on the one hand, and caries experience (DMFT/dmft), the Plaque (PI) and the Gingival Index (GI), and the presence of oral parafunctional habits on the other, among children aged 6–12 years attending dental clinics in Al-Najaf, Iraq. Caries experience in the permanent dentition (DMFT) was designated in advance as the primary outcome; the remaining indices and the presence of parafunctional habits were treated as secondary outcomes.

Materials and methods

Study design and setting

This cross-sectional observational study was conducted between November 2025 and January 2026 in the dental clinics of the Department of Pediatric, Orthodontic and Preventive Dentistry, College of Dentistry, University of Kufa, Al-Najaf, Iraq. Reporting follows the STROBE recommendations for cross-sectional studies.

Participants

Children aged 6–12 years who attended the clinics for a first or a follow-up visit during the study period were invited to participate and were enrolled consecutively. Eligible participants were physically and mentally healthy and were accompanied by a parent or legal guardian. Children who were uncooperative, had special healthcare needs or systemic disease, those who were unaccompanied, or whose parents declined consent were excluded. Because recruitment was confined to children attending a university dental clinic, the sample is a clinic-based convenience sample and is not a probability sample of the general child population of Al-Najaf; this is considered further in the Limitations.

Data collection

The study comprised two components: a structured interview and a clinical examination.

Structured questionnaire. A single dentist interviewed the accompanying parent, with the child present, and completed the questionnaire directly. The instrument contained four sections:

— section 1, sociodemographic data: the child's sex, age, date of birth, place of residence and birth order;

— section 2, screen exposure: the type of device used, the average duration of daily use, the purpose of use (educational versus recreational, including gaming and video viewing), and the age at which screen exposure began. Daily screen time was recorded in hours and was subsequently dichotomized at two hours in accordance with prevailing pediatric recommendations [8, 9]. Age at first screen exposure was classified as ≤ 2 or > 2 years, consistent with guidance that discourages sedentary screen use below the age of two [7];

— section 3, oral health practices: whether the child brushed the teeth and, if so, the frequency per day;

— section 4, non-functional oral habits: the presence or absence of parafunctional habits and, where present, their type (bruxism, digit or thumb sucking, lip biting or sucking, nail biting, and the biting or sucking of foreign objects). More than one habit could be recorded for a given child.

Clinical examination. All examinations were performed by a single calibrated dentist with the child seated in a dental chair, using a plane mouth mirror under the fixed dental unit light, in accordance with WHO guidelines [11]. Caries experience was recorded separately for the permanent and primary dentitions using the DMFT and dmft indices, denoting decayed (D/d), missing due to caries (M/m) and filled (F/f) teeth, following standard WHO diagnostic criteria [11]. Gingival condition was assessed with the GI [12] and oral hygiene with the PI [13]. Radiographs were not taken, so that approximal lesions without a cavitated or clinically detectable component may have escaped detection.

Sample size

No *a priori* sample size calculation was performed; the sample comprised all eligible children attending the clinics during the three-month study window. A sensitivity analysis was therefore carried out after recruitment. With 61 children in the ≤ 2 h group and 79 in the > 2 h group, a two-sided test at $\alpha = 0.05$ provides 80 % power to detect a standardized mean difference (MD) of $d \approx 0.48$ in continuous outcomes, and a difference of approximately 26 percentage points in the prevalence of parafunctional habits between the two screen-introduction groups. The study was consequently well powered only for associations of at least moderate magnitude, and smaller but clinically meaningful differences may have gone undetected. Post hoc power for the observed difference in the prevalence of parafunctional habits by age at screen introduction was approximately 42 %.

Statistical analysis

Data were analyzed with IBM SPSS Statistics version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY). The distribution of each continuous variable (age, DMFT, dmft, PI and GI) was examined using the Shapiro-Wilk test, supplemented by inspection of histograms and normal Q-Q plots (Shapiro-Wilk results: age $W = 0.9236$, $p < 0.001$; DMFT $W = 0.7673$, $p < 0.001$; dmft $W = 0.9593$, $p = 0.0004$; PI $W = 0.9750$, $p = 0.0114$; GI $W = 0.5941$, $p < 0.001$). As expected for caries indices in a pediatric population, the DMFT and dmft distributions were right-skewed and contained an excess of zero values; continuous variables were therefore compared between the two screen-time groups using the Mann-Whitney U test and are summarized as median (interquartile range) in addition to mean ± standard deviation (SD), the latter being retained to permit comparison with previously published reports.

Categorical variables were compared using Pearson's chi-square test with Yates's continuity correction for 2 × 2 tables; Fisher's exact test was applied where any expected cell count was below five. For every principal comparison, an effect size is presented with its 95% confidence interval (CI): the MD and Cohen's d for continuous outcomes, the rank-biserial correlation for Mann-Whitney comparisons, and the odds ratio (OR) together with Cramér's V for categorical associations.

Six primary comparisons were specified across the screen-time contrasts (age, DMFT, dmft, PI, GI and presence of parafunctional habits). To limit the family-wise error rate, a Bonferroni-adjusted significance threshold of $p < 0.0083$ was applied to this family of tests; unadjusted p-values are reported throughout and are interpreted against both the conventional threshold of 0.05 and the adjusted threshold.

To avoid loss of information inherent in dichotomization, daily screen time was additionally analyzed as an ordinal variable (≤ 1, > 1–2, > 2–4, > 4 h) and a possible dose-response relationship with DMFT was assessed using the Jonckheere-Terpstra test for ordered alternatives (J-T statistic = 3370.0, $p = 0.0159$).

Because the two screen-time groups differed significantly in age, multivariable models were fitted to adjust for potential confounding. A multiple linear regression model was constructed with DMFT as the dependent variable and daily screen-time group, age, sex and toothbrushing frequency as independent variables (adjusted B for screen time > 2 h = 0.468, 95% CI −0.119 to 1.056, $p = 0.117$; model $R^2 = 0.287$). A binary logistic regression model was fitted with the presence of parafunctional habits as the dependent variable and daily screen time, age at screen introduction, age and sex as covariates (adjusted OR for screen introduction ≤ 2 years = 2.12, 95% CI 0.97 to 4.65, $p = 0.060$). Model assumptions were checked by inspection of residual plots and by examination of variance inflation factors for the linear model, and by the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test for the logistic model.

Results

A total of 140 children were examined, comprising 67 boys (47.9 %) and 73 girls (52.1 %), aged between 6 and 12 years (mean 8.51 ± 1.81 years). Seventy-nine children (56.4 %) reported more than two hours of daily screen exposure and 61 (43.6 %) reported two hours or less (Fig. 1). The two groups were comparable with respect to sex ($p = 0.813$) but differed in age: children in the > 2 h group were on average 0.78 years older (95% CI 0.18 to 1.38; $d = 0.44$; $p = 0.011$). Age was consequently retained as a covariate in all multivariable models (Table 1).

Caries experience, plaque and gingival status by screen-time group are presented in Table 2. Children reporting more than two hours of daily screen exposure had a mean DMFT of 1.92 compared with 1.02 in the ≤ 2 h group, a difference of 0.90 (95% CI 0.24 to 1.56; $d = 0.46$, 95% CI 0.12 to 0.80; $p = 0.008$). The magnitude of this association is small-to-moderate, and the lower confidence limit is compatible with a difference of only about a quarter of one carious tooth; the p-value lies marginally below the Bonferroni-adjusted threshold of 0.0083 and should therefore be regarded as evidence that is suggestive rather than definitive. By contrast, primary-dentition caries experience was almost identical in the two groups (dmft 5.35 vs 5.69; mean difference −0.34, 95% CI −1.66 to 0.98; $d = -0.09$; $p = 0.611$), and neither the PI ($p = 0.081$) nor the GI ($p = 0.659$) differed significantly between groups. Mean DMFT and dmft values by screen-time group are illustrated in Fig. 2.

Table 1. Demographic characteristics of the study sample by daily screen time

Variable	Total (N = 140)	≤ 2 h (n = 61)	> 2 h (n = 79)	Effect size (95% CI)	p-value
Age, years, mean (SD)	8.51 (1.81)	8.07 (1.81)	8.85 (1.74)	MD 0.78 (0.18 to 1.38) d = 0.44	0.011*
Sex, n (%)				OR 1.15 (0.59 to 2.24)	0.813
— Male	67 (47.9)	28 (45.9)	39 (49.4)		
— Female	73 (52.1)	33 (54.1)	40 (50.6)		

Notes: OR (male sex, > 2 vs ≤ 2 h); continuous variables were compared with the Mann-Whitney U test (mean and SD shown for comparability with earlier reports) and categorical variables with the chi-square test; * — significant at p < 0.05; the Bonferroni-adjusted threshold for this family of comparisons was p < 0.0083.

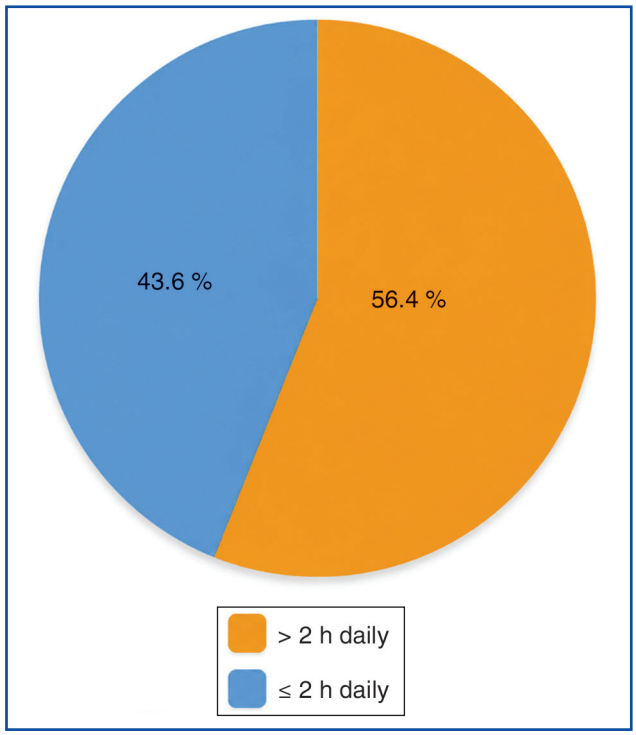


Figure 1. Distribution of daily screen time among the study sample (N = 140)

The prevalence of parafunctional habits showed no association with daily screen time: habits were reported in 30 of 79 children (38.0 %) in the > 2 h group and in 22 of 61 children (36.1 %) in the ≤ 2 h group (OR 1.09, 95% CI 0.54 to 2.17; Cramér's V = 0.02; p = 0.956). Habits were reported more often among children first exposed to screens before the age of two (19 of 39, 48.7 %) than among those first exposed later (33 of 101, 32.7 %), corresponding to OR of 1.96 (95% CI 0.92 to 4.16; Cramér's V = 0.15); this difference did not reach statistical significance (p = 0.117), and the confidence interval includes unity as well as effects large enough to be clinically relevant (Table 3, Fig. 3).

Among the 52 children who reported at least one parafunctional habit, nail biting and object biting were the most frequent, each recorded in 19 children (36.5 % of the habit group; 13.6 % of the total sample), followed by bruxism in 12 children (23.1 % of the habit group; 8.6 % of the total sample). Lip sucking, lip biting and thumb sucking were less common; pen biting and sucking pens or toys were reported by one child each. Nail biting and object biting together accounted for approximately three quarters of all reported habits (Table 4, Fig. 4).

In the multivariable linear regression model, in which age, sex and toothbrushing frequency were entered together with screen-time group, the association between daily screen time and DMFT was attenuated to B = 0.471 (95% CI –0.119 to 1.061; p = 0.117), and the model explained 29.7 % of the variance in DMFT. In the logistic regression model for the presence of parafunctional habits, early screen introduction yielded an adjusted OR of 2.12 (95% CI 0.97 to 4.65; p = 0.060). Analysis of screen time as an ordinal variable did not demonstrate a significant monotonic trend across the four exposure categories (Jonckheere-Terpstra p = 0.979).

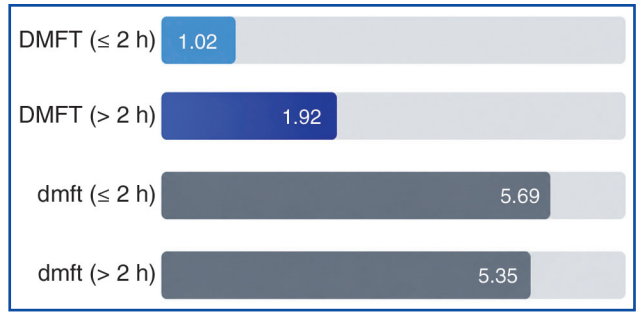


Figure 2. Mean DMFT and dmft scores by daily screen time

Table 2. Caries experience, plaque and gingival indices by daily screen time

Index	≤ 2 h (n = 61), mean (SD)	> 2 h (n = 79), mean (SD)	Mean difference (95% CI)	Cohen's d (95% CI)	p-value
DMFT	1.02 (1.54)	1.92 (2.25)	0.90 (0.24 to 1.56)	0.46 (0.12 to 0.80)	0.008*
dmft	5.69 (3.85)	5.35 (3.85)	–0.34 (–1.66 to 0.98)	–0.09 (–0.42 to 0.25)	0.611
PI	0.91 (0.52)	0.76 (0.45)	–0.14 (–0.31 to 0.02)	–0.30 (–0.64 to 0.04)	0.081
GI	0.19 (0.41)	0.21 (0.36)	0.03 (–0.10 to 0.16)	0.08 (–0.26 to 0.41)	0.659

Notes: groups were compared with the Mann-Whitney U test; means and SD are presented for comparability with earlier reports; * — significant at p < 0.05; Bonferroni-adjusted threshold p < 0.0083.

Table 3. Association of daily screen time and age at screen introduction with the presence of parafunctional habits

Variable	Habits absent, n (%)	Habits present, n (%)	OR (95% CI)	p-value
Daily screen time			1.09 (0.54 to 2.17)	0.956
≤ 2 h (n = 61)	39 (63.9)	22 (36.1)	Reference	
> 2 h (n = 79)	49 (62.0)	30 (38.0)		
Age at screen introduction			1.96 (0.92 to 4.16)	0.117
> 2 years (n = 101)	68 (67.3)	33 (32.7)	Reference	
≤ 2 years (n = 39)	20 (51.3)	19 (48.7)		

Notes: p-values were derived from Pearson's chi-square test with Yates's continuity correction; neither association reached statistical significance.

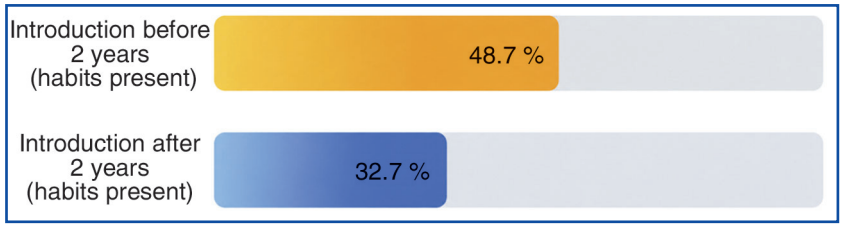


Figure 3. Prevalence of parafunctional habits according to age at screen introduction

Discussion

This clinic-based cross-sectional study examined whether daily screen time and age at screen introduction were associated with caries experience, oral hygiene status and parafunctional habits in children aged 6–12 years in Al-Najaf. A single association reached statistical significance: children who reported more than two hours of daily screen exposure had a higher mean DMFT than those who reported two hours or less. No association was demonstrated for primary-dentition caries, for the plaque and gingival indices, or for the presence of parafunctional habits. Because the design is cross-sectional, all of these findings describe associations measured at a single point in time and do not establish that screen exposure causes, or contributes to, any of the outcomes examined.

The observed difference in DMFT (0.90 teeth, 95% CI 0.24 to 1.56; d = 0.46) is of small-to-moderate magnitude, and the width of the confidence interval indicates that the underlying difference could plausibly be as small as a quarter of a tooth or as large as one and a half teeth. This direction of association is consistent with the cross-sectional findings of Garg et al. [3] who reported significantly higher DMFT and deft among schoolchildren aged 8–14 years with two or more hours of daily screen exposure; with those of Kalaivanan et al. [2] who found a higher prevalence of cavitated lesions among preschool children with problematic screen exposure; and with those of Yilmaz and Avci [6] in whom longer screen time was associated with higher dmft scores. A report from a Gulf population by Alanzi et al. [5] similarly describes poorer oral hygiene among preschool children with high problematic media use, although caries prevalence in that sample was near-universal (99.2 %) and did not differ between media-use groups. The literature is not uniform, however. Robin et al. [4] found that it was screen-related eating habits, rather than screen time as such, that correlated with cavitated lesions, and that the correlation coefficients were low. Mustuloğlu et al. [14] observed a higher number of decayed teeth among preschool children with problematic screen exposure, but the association did not extend to every caries measure examined. It should further be noted that no systematic review or meta-analysis of screen time and caries experience has yet been published, so that the available evidence remains a collection of individual observational studies rather than a pooled estimate. Taken together, these studies suggest that screen time is more plausibly a marker of an underlying dietary and behavioral pattern than an independent determinant of caries, and the present data,

Table 4. Distribution of specific parafunctional habit types

Habit type	n	% of total sample (N = 140)	% of habit group (n = 52)
Nail biting	19	13.6	36.5
Object biting	19	13.6	36.5
Bruxism	12	8.6	23.1
Lip sucking	5	3.6	9.6
Lip biting	4	2.9	7.7
Thumb sucking	4	2.9	7.7
Pen biting	1	0.7	1.9
Sucking pens and toys	1	0.7	1.9

Note: percentages sum to more than 100 % because some children reported more than one concurrent habit.

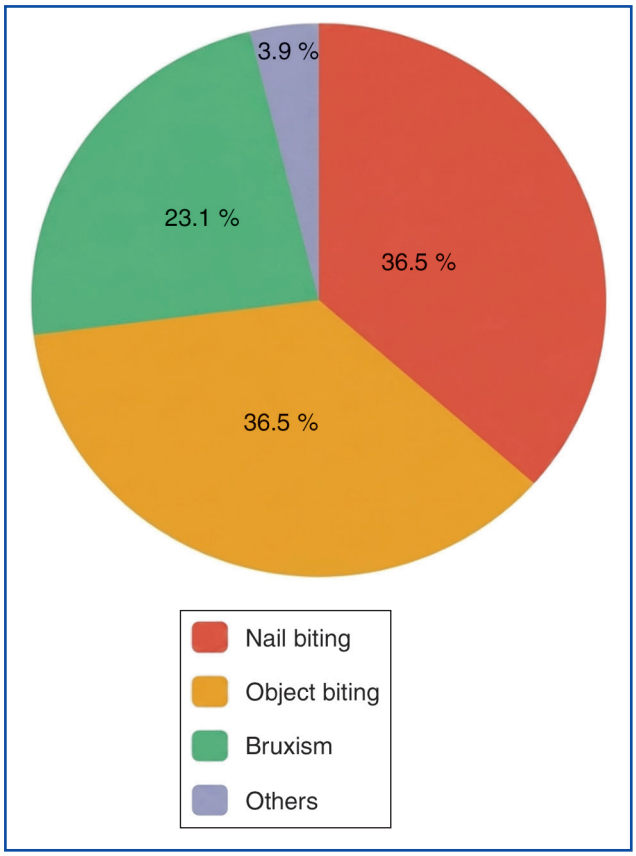


Figure 4. Relative frequency of parafunctional habit types among children reporting at least one habit (n = 52)

which lack any dietary measurement, cannot distinguish between such possibilities.

The contrast between the permanent and primary dentitions merits comment, since it was the DMFT and not the dmft that differed between groups. Several explanations are possible and are not mutually exclusive. First, screen exposure and its accompanying dietary pattern increase with age in this sample, and the permanent dentition is therefore exposed to any such pattern during precisely the period in which screen use intensifies, whereas much of the primary dentition has already erupted, been exposed and in part exfoliated before heavy screen use begins. Second, dmft in this population was high in both groups (5.35 and 5.69), which raises the possibility of a ceiling effect that would obscure a modest between-group difference. Third, the older mean age of the high-exposure group means that these children had, by definition, more erupted permanent teeth at risk; although age was entered as a covariate in the multivariable model, residual confounding by age cannot be excluded in a sample of this size. The absence of any difference in the plaque and gingival indices likewise deserves interpretation rather than mere statement: these indices capture oral hygiene over a short and recent period, whereas caries experience is cumulative, so the two need not move together. It is also possible that families who bring a child to a university dental clinic are, as a group, more attentive to toothbrushing than the general population, which would compress the range of plaque and gingival scores and reduce the capacity of the study to detect a difference. This interpretation differs from that of Garg et al. [3] who reported markedly higher plaque and gingival index scores among schoolchildren with two or more hours of daily screen exposure; the discrepancy may reflect differences in sampling frame, since their participants were recruited in schools whereas the present sample was recruited in a clinical setting. Mustuloğlu et al. [14] likewise reported higher plaque and gingival scores in a clinic-based sample, although in preschool children rather than in the school-aged group studied here.

With respect to parafunctional habits, no association was found with daily screen time ($p = 0.956$). This does not support the findings of Alanzi et al. [5] who reported significantly more bruxism and nail biting among preschool children with moderate-to-high problematic media use, but it accords with those of Mustuloğlu et al. [14] who found no difference in the presence of abnormal oral habits between preschool children with and without problematic screen exposure. Habits were reported more frequently among children first exposed to screens before the age of two (48.7 vs 32.7 %), and an association between early screen exposure and adverse oral health outcomes has been described in earlier work on dental neglect [6]. It must be emphasized, however, that in the present study this difference did not reach statistical significance ($p = 0.117$) and that the corresponding confidence interval (OR 1.96, 95% CI 0.92 to 4.16) is compatible with no association at all. The post hoc power for a difference of this size was only about 42 %, so a true association of moderate size cannot be excluded either; the finding should be regarded as a hypothesis-generating observation that requires confirmation in an adequately powered study, and not as a clinically established result. Within the subgroup of children who did report habits, nail biting and object biting predominated, each accounting for 36.5 %, followed by bruxism at 23.1 %, a distribution broadly comparable with that described by Mitova and Dimitrova [10] who reported longer screen exposure among children with sleep bruxism.

Residual confounding

The associations reported here are open to confounding by variables that were not measured. Diet is the most important of these: the frequency of sugar intake, the consumption of sweetened beverages and the practice of snacking during screen use are established determinants of caries and are strongly correlated with screen time, yet no dietary information was collected in this study. Any part of the observed DMFT difference could therefore be attributable to diet rather than to screen exposure itself. Socioeconomic position operates in a similar way: household income, parental education and parental occupation influence device ownership and permissiveness towards screen use on the one hand, and access to preventive dental care, fluoride exposure and dietary quality on the other. Parental supervision, family routines around mealtimes and bedtimes, and sleep duration form a further cluster of correlated influences that were not captured. Reverse causation is also plausible in a cross-sectional design, particularly for parafunctional habits: a child who is restless, anxious or sleeping poorly may be given a device more readily, so that the direction of any association cannot be determined from these data. The multivariable models adjusted for age, sex and toothbrushing frequency alone, and adjustment for measured confounders

does not address confounding by unmeasured ones. The associations described should therefore be read as provisional.

Limitations

Several limitations qualify the interpretation of these findings. First, the cross-sectional design permits no inference about temporal sequence or causation. Second, participants were recruited by convenience from a single university dental clinic; children attending such a clinic differ from the general child population in both disease experience and health-seeking behavior, and the findings cannot be generalized to all children in Al-Najaf, still less to Iraq as a whole. Third, screen time and parafunctional habits were ascertained by parental report, which is subject to recall bias and to social desirability bias; parents commonly underestimate their children's device use, and habits occurring during sleep, notably bruxism, are particularly likely to be under-reported in the absence of polysomnographic or clinical confirmation of tooth wear. Fourth, no dietary, socioeconomic or sleep data were collected, so the most likely confounders could not be examined. Fifth, no *a priori* sample size calculation was performed; the study had adequate power only for associations of at least moderate magnitude, and several null findings, including that for parafunctional habits, may represent type II error rather than true absence of association. Sixth, multiple comparisons were performed and the single significant result lay only marginally below the Bonferroni-adjusted threshold. Seventh, examinations were carried out by a single examiner without radiographic support, so that intra-examiner reliability could be assessed but inter-examiner agreement could not, and approximal lesions may have been missed. Eighth, screen time was analyzed primarily as a dichotomy at two hours, a threshold that is convenient and guideline-based but nonetheless arbitrary; the supplementary ordinal analysis was limited by small numbers in the extreme categories.

Clinical implications and future research

These findings do not, by themselves, justify a change in clinical practice. They are, however, consistent with a broader body of work suggesting that patterns of digital media use travel together with dietary and behavioral patterns of relevance to oral health. Enquiry about screen habits during pediatric dental history-taking is inexpensive and may serve as a useful entry point to a wider conversation about snacking frequency, sugared drinks, bedtime routines and toothbrushing, and it is reasonable for dental teams to reinforce existing pediatric guidance on screen use when the opportunity arises. Establishing whether reducing screen time itself confers oral health benefit will require prospective cohort studies with repeated caries assessment and detailed dietary records, ideally supplemented by objective measurement of device use, and ultimately by intervention studies. Future work in this population should also include community-based sampling, socioeconomic characterization, and clinical verification of bruxism.

Conclusions

In this clinic-based sample of 140 school-aged children in Al-Najaf, daily screen time exceeding two hours was associated with a modestly higher caries experience in the permanent dentition, an association of small-to-moderate magnitude that was only marginally robust to correction for multiple testing. No association was demonstrated between screen time and primary-dentition caries, plaque and gingival indices, or the presence of parafunctional habits. The higher frequency of parafunctional habits among children first exposed to screens before the age of two represents a non-significant trend that requires confirmation in an adequately powered study. Because the design is cross-sectional and dietary and socioeconomic data were not available, these results describe associations and are compatible with residual confounding; they do not demonstrate that screen exposure causes poor oral health. Prospective research incorporating dietary assessment is needed before screen-time counselling can be recommended as an evidence-based component of routine pediatric dental care.

Ethics approval and consent to participate. The study protocol was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of Al-Shaheed Naser Dental Specialty Centre, Najaf, Iraq (approval No. 235, dated 25 October 2025). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The purpose and procedures were explained to every parent or legal guardian, and written informed consent was obtained before any data were collected; verbal assent was obtained from each child. Participation was voluntary and refusal carried no consequence for the dental care provided.

Acknowledgements. The authors thank the staff of the dental clinics of the Department of Pediatric, Orthodontic and Preventive Dentistry, University of Kufa, and the participating children and their families.

References

1. Gupta P, Shah D, Bedi N, Galagali P, Dalwai S, Agrawal S, et al. Indian Academy of Pediatrics guidelines on screen time and digital wellness in infants, children and adolescents. Indian Pediatr. 2022;59(3):35-44.

2. Kalaivanan D, Lakshmanan M, Das M, Saleem S, Akr SP, Chamarthi VR. Exploring the link between screen time and severity of early childhood caries in primary molars: a cross-sectional study. BMC Oral Health. 2025;25(1):1181. doi: 10.1186/s12903-025-06135-7.

3. Garg N, Khatri A, Kalra N, Tyagi R. The association of screen time with intake of potentially cariogenic food and oral health of school children aged 8–14 years — a cross-sectional study. J Clin Pediatr Dent. 2023;47(5):116-23. doi: 10.22514/jocpd.2023.060.

4. Robin A, Padmanabhan V, Swaminathan K, Kc V, K V, Haridoss S. Association between screen time, dietary patterns, and oral health among children: a cross-sectional study. Cureus. 2025;17(3):e81348. doi: 10.7759/cureus.81348.

5. Alanzi A, AlHayyan W, Hashem N. Impact of media use on oral health, parafunctional habits, and nutritional status in preschoolers: a cross-sectional study. BMC Oral Health. 2025;25(1):1143. doi: 10.1186/s12903-025-06536-8.

6. Yilmaz N, Avci G. Exposure to screen time and dental neglect. J Paediatr Child Health. 2022;58(10):1855-61. doi: 10.1111/jpc.16177.

7. World Health Organization. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. Geneva: World Health Organization; 2019.

8. Council on Communications and Media. Media use in school-aged children and adolescents. Pediatrics. 2016;138(5):e20162592. doi: 10.1542/peds.2016-2592.

9. Council on Communications and Media. Media and young minds. Pediatrics. 2016;138(5):e20162591. doi: 10.1542/peds.2016-2591.

10. Mitova N, Dimitrova M. Screen time and sleep bruxism — a comparison between the present time and the COVID-19 pandemic. Children (Basel). 2025;12(10):1396. doi: 10.3390/children12101396.

11. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2013.

12. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. Acta Odontol Scand. 1963;21(6):533-51. doi: 10.3109/00016356309011240.

13. Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand. 1964;22(1):121-35. doi: 10.3109/00016356408993968.

14. Mustuloğlu Ş, Tezol Ö, Yalçın SS. Problematic screen exposure and oral health in preschool children: a comparison study. BMC Oral Health. 2024;24(1):1200. doi: 10.1186/s12903-024-04979-z.

Received 19.07.2026
Revised 03.09.2026
Accepted 16.09.2026

Information about authors

Juman Mohammed Taqi Baqer, Department of Pediatric, Orthodontic and Preventive Dentistry, College of Dentistry, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: jumanm.altalaqani@uokufa.edu.iq; https://orcid.org/0009-0002-7857-6459

Noor Mohammed Hadi Layedh, Department of Pediatric, Orthodontic and Preventive Dentistry, College of Dentistry, University of Kufa, Najaf, Iraq

Batool M. Al-Fahham, Department of Pediatric, Orthodontic and Preventive Dentistry, College of Dentistry, University of Kufa, Najaf, Iraq

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

Information about funding. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. It was carried out using the routine facilities of the College of Dentistry, University of Kufa.

Authors' contribution. Juman Mohammed Taqi Baqer, Noor Mohammed Hadi Layedh — conceived and designed the study and performed the clinical examinations; Batool M. Al-Fahham — conducted the parental interviews and assembled the datasets. All authors critically revised the manuscript and approved the final version.

Juman Mohammed Taqi Baqer, Noor Mohammed Hadi Layedh, Batool M. Al-Fahham
Department of Pediatric, Orthodontic and Preventive Dentistry, College of Dentistry, University of Kufa, Najaf, Iraq

Зв'язок між щоденним часом користування екранами, поширеністю карієсу й оральними парафункціональними звичками в дітей шкільного віку в м. Ан-Наджаф (Ірак): перехресне дослідження

Резюме. Актуальність. Термін «час користування екранами» позначає тривалість активної взаємодії дітей із цифровими пристроями, як-от телевізори, смартфони та планшети. Запропоновано два механізми, що пов'язують тривале перебування перед екраном зі станом здоров'я ротової порожнини: заміщення повноцінних прийомів їжі частими перекусами, нерідко карієсогенними, під час малорухливого користування гаджетами та психологічне перезбудження, що може проявлятися оральними парафункціональними звичками, як-от бруксизм і гризіння нігтів. Дані щодо дитячих популяцій у країнах Близького Сходу залишаються обмеженими. **Мета:** вивчити зв'язок між тривалістю щоденного часу, проведеного перед екранами, та віком початку їх використання, — з одного боку, і показниками карієсу (DMFT/dmft), індексом зубного нальоту (PI) і стану ясен (GI), а також наявністю парафункціональних звичок — з іншого у дітей шкільного віку (6–12 років), які відвідували стоматологічні клініки в м. Ан-Наджаф (Ірак). Основним результатом була вираженість карієсу постійних зубів (DMFT). **Матеріали та методи.** У цьому перехресному обсерваційному дослідженні протягом трьох місяців (листопад 2025 р. — січень 2026 р.) послідовно відібрано 140 здорових дітей віком 6–12 років, які відвідували стоматологічні клініки кафедри дитячої, ортодонтичної та профілактичної стоматології Університету Куфи. Соціально-демографічні дані, інформацію про час користування екранами, гігієну ротової порожнини й парафункціональні звички збирали шляхом структурованого опитування батьків. Потім один дослідник проводив огляд кожної дитини відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я, фіксуючи показники DMFT/dmft, PI та GI. Дітей розподілено на групи за тривалістю щоденного часу перед екранами (≤ 2 год проти > 2 год) та віком початку користування ними (≤ 2 роки проти > 2 років). Наведено показники величини ефекту з 95% довірчими інтервалами (ДІ) та значення *p*. **Результати.** Зі 140 дітей (67 хлопчиків, 47,9 %; середній вік 8,51 ± 1,81 року) 79 (56,4 %) проводили перед екранами понад дві години на добу. Діти з групи, де час користування екранами перевищував 2 години на добу, були старшими (середня різниця 0,78 року; 95% ДІ: 0,18–1,38; d Коена = 0,44; p = 0,011) і мали вищий середній показник DMFT (1,92 проти 1,02; середня різниця 0,90; 95% ДІ: 0,24–1,56; d = 0,46; p = 0,008), що свідчить про зв'язок слабкої або помірної сили. Відповідної різниці щодо карієсного ураження тимчасових зубів (dmft 5,35 проти 5,69; середня різниця –0,34; 95% ДІ: –1,66... 0,98; d = –0,09; p = 0,611), PI (p = 0,081) чи GI (p = 0,659) не виявлено. Поширеність парафункціональних звичок не залежала від тривалості щоденного часу перед екранами (38,0 проти 36,1 %; відношення шансів 1,09; 95% ДІ: 0,54–2,17; p = 0,956). Такі звички частіше спостерігалися серед дітей, які почали користуватися екранами у віці до двох років (48,7 проти 32,7 %; відношення шансів 1,96; 95% ДІ: 0,92–4,16), однак ця різниця не досягла рівня статистичної значущості (p = 0,117). Найпоширенішими звичками були гризіння нігтів і предметів (по 36,5 % випадків серед дітей, які мали парафункціональні звички) та бруксизм (23,1 %). **Висновки.** У цій клінічній вибірці триваліше щоденне користування екранами асоціювалося з вищим рівнем ураження карієсом постійних зубів, тоді як зв'язку з карієсом тимчасових зубів, показниками гігієни ротової порожнини чи парафункціональними звичками не виявлено. Оскільки дослідження має перехресний дизайн, а дані щодо харчування й соціально-економічного статусу не збиралися, отримані результати слід інтерпретувати як свідчення взаємозв'язку, а не причинно-наслідкового впливу; також не можна виключити ймовірність залишкового впливу сторонніх чинників. Необхідні проспективні дослідження, що враховують особливості харчування, перш ніж рекомендації щодо обмеження екранного часу можна буде вважати доказово обґрунтованою складовою рутинної стоматологічної допомоги дітям.

Ключові слова: час перед екраном; дитина; карієс; індекс DMF; індекс зубного нальоту; індекс гінгівіту; парафункціональні звички; бруксизм; гризіння нігтів; Ірак

Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

UDC 616.379-008.64-06:616-008.9]-071.3-053.8 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.6.2026.1973

I.O. Tsaryk[1], N.V. Pashkovska[1], V.I. Pankiv[2]
[1]Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2]Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Diagnostic value of anthropometric and biochemical markers of adiposopathy in latent autoimmune diabetes in youth

Abstract. ***Background****. Accurately differentiating slowly progressive autoimmune diabetes phenotypes, particularly latent autoimmune diabetes in youth (LADY), from classical type 1 (cT1DM) and type 2 diabetes (T2DM) remains a major diagnostic challenge in clinical endocrinology. The purpose of the study was to evaluate the functional state of pancreatic β-cells, liver enzyme profiles, and robust surrogate markers of adiposopathy (lipid accumulation product, LAP; visceral adiposity index, VAI; waist-to-height ratio, WHtR) in patients with LADY compared to latent autoimmune diabetes in adults (LADA), cT1DM, and T2DM.* ***Materials and methods.*** *A cross-sectional comparative study included 141 patients divided into four groups: LADA (n = 36), LADY (n = 30), cT1DM (n = 40), and T2DM (n = 35). Fasting C-peptide, basal insulin, liver enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase), and adiposopathy indices (LAP, VAI, WtHR) were evaluated.* ***Results.*** *Fasting C-peptide levels in LADY (0.62 ng/mL) and LADA (0.60 ng/mL) were identical (p = 0.995), being 6.2-fold higher than in cT1DM (0.10 ng/mL, p < 0.001), but 7.9 times lower than in T2DM (4.91 ng/mL, p < 0.001). Patients with LADY exhibited low visceral adiposity levels (LAP 16.82, VAI 2.11, WtHR 0.45), demonstrating a 4.0-fold reduction in LAP and a 3.0-fold reduction in VAI compared to T2DM (p < 0.001). Liver enzymes in LADY remained within normal reference ranges.* ***Conclusions.*** *LADY is characterized by preserved residual β-cell secretion without primary systemic adiposopathy or lipotoxicity. Integrating LAP and VAI scores alongside C-peptide evaluation significantly improves the accuracy of differential diagnosis at the primary care level. LAP and VAI can be considered as additional surrogates available in outpatient practice markers of metabolic differentiation within the spectrum of slowly progressive autoimmune forms of diabetes (LADY/LADA), complementing serological verification (GADA/IA-2/ZnT8) and C-peptide assessment, especially in situations where the latter do not provide differences between groups.*

Keywords: *latent autoimmune diabetes in youth; adolescents; young adults; autoimmune diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; waist-to-height ratio; C-peptide; adiposopathy; differential diagnosis*

Introduction

The problem of nosological verification and differential diagnosis of various pathogenetic variants of diabetes mellitus (DM) in young and middle-aged patients occupies one of the central places in modern clinical endocrinology [1, 2]. Of particular scientific and practical interest is the phenotypic heterogeneity of slowly progressing autoimmune forms of the disease [3, 4]. Currently, latent autoimmune diabetes in youth (LADY, with the age of manifestation in 15–29 years) and latent autoimmune diabetes in adults (LADA, with the age of manifestation after 30 years) are considered by clinicians as a single pathogenetic continuum of a slowly progressive autoimmune process with significant variability of metabolic manifestations [5, 6].

In real outpatient conditions, the preserved residual secretory function of pancreatic β-cells and the absence

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

Для кореспонденції: Царик Ірина Олександрівна, доктор філософії з медицини, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: irvynatsaryk13@gmail.com; тел.: +380 (99) 442-76-94
For correspondence: Iryna Tsaryk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; phone: +380 (99) 442-76-94
Full list of authors information is available at the end of the article.

of pronounced ketoacidosis at the time of disease manifestation create a false impression of primary metabolic syndrome or classical type 2 diabetes mellitus (T2DM) [7, 8]. As a result, patients receive oral hypoglycemic drugs for a long time [7, 9]. This causes additional pharmacotherapeutic and metabolic depletion of the β-cell reserve, worsens glycemic control and significantly delays the timely appointment of organoprotective insulin therapy [1, 10].

The pathogenesis of latent autoimmunity is characterized by a complex combination of β-cell destruction and metabolically induced disorders [11, 12]. At the same time, classical calculation models for assessing insulin resistance, in particular HOMA-IR, in the case of a slowly progressing autoimmune process, often turn out to be ineffective or give false results due to relative hypoinsulinemia against the background of β-cell destruction [13]. On the other hand, involvement of the liver and adipose tissue in the pathological chain often has a subclinical course [9, 14]. Routine indicators of transaminases (alanine aminotransferase — ALT, aspartate aminotransferase — AST) and cholestasis enzymes remain within reference values for a long time [14], not reflecting the real degree of visceral adipopathy and ectopic lipid deposition [15].

To significantly increase the accuracy of ambulatory screening, the integration of modern comprehensive indices of fat dysfunction — the lipid accumulation product (LAP) and the visceral obesity index (VAI — visceral adiposity index) is of particular value [16–18]. These surrogate parameters combine anthropometric measurements (waist circumference — WC, body mass index — BMI) and biochemical markers of lipotoxicity (triglycerides — TG, high-density lipoprotein cholesterol — HDL-C), allowing to assess the depth of ectopic adipopathy in combination with the basic secretory pool of β-cells (C-peptide, basal insulinemia) [19, 20].

The purpose of the study was to find out the features of the functional state of pancreatic β-cells, liver enzymatic profile and important markers of adipopathy (WtHR, LAP, VAI) in patients with LADY, assessing their diagnostic value for differential diagnosis among other diabetes phenotypes (LADA, cT1DM and T2DM).

Materials and methods

Study design and clinical characteristics of the sample. A cross-sectional comparative study was performed at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University and the Chernivtsi Regional Clinical Hospital. The study involved 141 patients with different phenotypes of DM, who were divided into 4 comparative groups:

— LADA (n = 36): patients with latent autoimmune diabetes in adults with an age of manifestation over 30 years;

— LADY (n = 30): patients with latent autoimmune diabetes in youth with an age of manifestation from 15 to 29 years inclusive;

— cT1DM (n = 40): individuals with classical type 1 diabetes (a model of isolated autoimmunity and rapid destruction of β-cells);

— T2DM (n = 35): individuals with classical type 2 diabetes mellitus (model of primary metabolic syndrome and insulin resistance).

Criteria for verification of diagnosis and inclusion in groups. Verification of LADA was carried out in accordance with the international consensus of the Expert Panel [1]. Verification of LADY was carried out in accordance with the criteria of modern multicenter studies of phenotypic heterogeneity of diabetes in young individuals [2, 9–11].

Common mandatory diagnostic criteria for both latent autoimmune forms (LADA and LADY) were:

— the presence of a positive titer of at least one of the autoimmune serological markers: autoantibodies to glutamate decarboxylase (GADA/GAD65), tyrosine phosphatase (IA-2) or zinc transporter-8 (ZnT8);

— preserved initial endogenous insulin secretion (fasting C-peptide level above 0.1 ng/ml);

— no need for exogenous insulin therapy for at least the first 6 months from the moment of diagnosis.

The difference between the phenotypes was determined by the age of manifestation of the disease: 15–29 years for LADY and over 30 years for LADA.

The diagnosis of classical T1DM was verified by the presence of autoantibodies, low or undetectable C-peptide levels (less than 0.1 ng/ml) and the need for immediate insulin therapy from the moment of manifestation. The diagnosis of T2DM was established in the absence of autoimmune markers (GADA, IA-2, ZnT8 negative), the presence of insulin resistance, preserved or hypercompensated C-peptide secretion.

Exclusion criteria. Patients with chronic viral hepatitis B and C, toxic or alcoholic liver damage (alcohol consumption of more than 20 g/day for women and more than 30 g/day for men), acute diabetic complications (ketoacidosis, hyperosmolar state), chronic kidney disease stages 4–5 (GFR < 30 ml/min/1.73 m^2), severe liver failure, oncological pathologies, systemic connective tissue diseases, acute inflammatory processes, as well as pregnant and lactating women were excluded from the study.

Anthropometric profile. Anthropometric measurements were performed according to World Health Organization standards. Height (cm), body weight (kg), waist circumference (WC, cm) and hip circumference (HC, cm) were measured. Body mass index (BMI = kg/m^2), WC/HC ratio and WtHR ratio (WC/height) were calculated.

The calculation of specialized mathematical indices of adipopathy was performed using the formulas:

1. Lipid accumulation product (LAP):

— men: LAP = (WC [cm] – 65) × TG [mmol/L];

— women: LAP = (WC [cm] – 58) × TG [mmol/L].

2. Visceral adiposity index (VAI):

— men: VAI = [WC [cm]/(39.68 + (1.88 × BMI))] × × (TG [mmol/L]/1.03) × (1.31/HDL-C [mmol/L]);

— women: VAI = [WC [cm]/(36.58 + (1.89 × BMI))] × × (TG [mmol/L]/0.81) × (1.52/HDL-C [mmol/L]).

Laboratory research methods. Venous blood was collected in the morning after a 12-hour fast. Fasting glucose was determined by the glucose oxidase method, and glycated hemoglobin (HbA1c) by high-performance liquid chromatography.

Lipid spectrum parameters — total cholesterol (TC) and its fractions (low-density lipoprotein (LDL-C), very-low-density lipoprotein (VLDL-C), HDL-C, TG) — were determined by enzymatic colorimetric methods. LDL-C and VLDL-C concentrations were calculated by the Friedwald formula. The activity of hepatic enzymes ALT, AST, GGT and alkaline phosphatase (ALP) was determined by the kinetic colorimetric method with calculation of AST/ALT ratio.

Statistical data processing. Statistical analysis were performed using Statistica 13.3 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Excel 2016. The normality of distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. As the majority of variables demonstrated non-normal distribution, quantitative data are presented as median (Me) and interquartile range [Q25; Q75].

Differences between the four independent groups (LADA, LADY, cT1DM, T2DM) were first assessed using the Kruskal-Wallis test. When a statistically significant overall difference was detected, pairwise post-hoc comparisons were performed using the Mann-Whitney U-test. Given three pairwise comparisons per variable (relative to LADA (p_1), LADY (p_2), and cT1DM (p_3)), a Bonferroni correction was applied to control for the inflation of type I error associated with multiple testing: the adjusted significance threshold was set at $\alpha = 0.05/6 \approx 0.0083$ (6 total unique pairwise comparisons among 4 groups). Accordingly, only p-values ≤ 0.0083 were considered statistically significant after correction, while p-values between 0.0083 and 0.05 are reported as indicating a trend toward significance rather than a confirmed difference.

Additionally, given the exploratory nature of the study, less conservative methods were used — the Holm stepwise method and the Benjamini-Hochberg false discovery rate control procedure, which allowed us to assess the stability of the obtained results to the choice of the method of correction for multiplicity.

The correlation between the indicators was assessed using Spearman's rank correlation coefficient (r). For general comparisons, p values < 0.05 were considered statistically significant.

Bioethical standards. The study was conducted in accordance with the main provisions of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was approved by the Bioethics Commission of the Bukovinian State Medical University (protocol No. 2 dated October 17, 2019; protocol No. 4 dated December 18, 2025). Written informed consent was obtained from all participants.

Results

Summary of anthropometric parameters, characteristics of β-cell secretory reserve, liver enzyme profile and significant markers of adiposopathy for the four comparison groups are given in Table 1.

Anthropometric indicators showed the expected gradient. BMI was statistically different when all groups were

Table 1. Anthropometric and laboratory markers of adiposopathy, β-cell secretory reserve and liver enzyme profile in patients of the comparison groups (n = 141)

Indicators	LADA, n = 36	LADY, n = 30	cT1DM, n = 40	T2DM, n = 35
1	2	3	4	5
Age of manifestation, years	41.00 [37.00; 45.50]	20.00 [19.00; 23.00] $p_1 = 0.000$	19.00 [13.50; 27.00] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.178$	43.00 [41.00; 49.00] $p_1 = 0.084$ $p_2 = 0.000$ $p_3 = 0.000$
BMI, kg/m^2	26.61 [24.99; 29.21]	24.16 [22.86; 26.30] $p_1 = 0.002$	21.88 [21.00; 24.97] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.005$	32.32 [30.08; 33.79] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.000$ $p_3 = 0.000$
WC, cm	87.50 [82.00; 94.00]	77.00 [68.00; 82.00] $p_1 = 0.000$	80.00 [68.50; 82.50] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.809$	104.00 [87.00; 116.00] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.000$ $p_3 = 0.000$
WC/HC	0.91 [0.88; 0.98]	0.84 [0.74; 0.89] $p_1 = 0.000$	0.79 [0.71; 0.85] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.242$	1.04 [0.86; 1.18] $p_1 = 0.016$* $p_2 = 0.000$ $p_3 = 0.000$
WtHR	0.53 [0.49; 0.55]	0.45 [0.40; 0.48] $p_1 = 0.000$	0.45 [0.43; 0.51] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.153$	0.62 [0.53; 0.70] $p_1 = 0.001$ $p_2 = 0.000$ $p_3 = 0.000$
LAP	58.80 [40.53; 70.67]	16.82 [7.45; 32.88] $p_1 = 0.000$	18.55 [8.82; 31.37] $p_1 = 0.000$ $p_2 = 0.746$	71.46 [53.81; 120.96] $p_1 = 0.008$ $p_2 = 0.000$ $p_3 = 0.000$

End of Table 1

1	2	3	4	5
VAI	3.38 [2.45; 4.18]	2.11 [1.49; 2.51] p_1 = 0.000	1.89 [1.46; 2.26] p_1 = 0.000 p_2 = 0.385	3.51 [2.41; 5.15] p_1 = 0.489 p_2 = 0.000 p_3 = 0.000
TG, mmol/L	2.02 [1.66; 2.83]	1.46 [1.20; 1.61] p_1 = 0.000	1.49 [1.26; 1.73] p_1 = 0.000 p_2 = 0.510	1.99 [1.62; 2.38] p_1 = 0.564 p_2 = 0.000 p_3 = 0.000
C-peptide, ng/mL	0.60 [0.39; 0.84]	0.62 [0.29; 0.82] p_1 = 0.995	0.10 [0.10; 0.15] p_1 = 0.000 p_2 = 0.000	4.91 [3.64; 6.57] p_1 = 0.000 p_2 = 0.000 p_3 = 0.000
Insulin, μIU/mL	n = 16 9.48 [8.30; 10.60]	n = 16 8.01 [3.72; 11.95] p_1 = 0.376	–	n = 21 25.80 [13.80; 32.78] p_1 = 0.000 p_2 = 0.000
ALT, U/L	25.30 [22.10; 34.25]	24.00 [22.00; 30.00] p_1 = 0.106	25.45 [20.5; 32.45] p_1 = 0.529 p_2 = 0.465	30.61 [24.84; 34.38] p_1 = 0.363 p_2 = 0.006 p_3 = 0.095
AST, U/L	22.12 [17.45; 31.5]	20.00 [16.00; 24.00] p_1 = 0.183	20.00 [15.50; 27.30] p_1 = 0.368 p_2 = 0.967	22.40 [18.50; 33.60] p_1 = 0.771 p_2 = 0.053 p_3 = 0.163
AST/ALT ratio	0.81 [0.74; 0.89]	0.84 [0.75; 0.89] p_1 = 0.477	0.79 [0.67; 0.88] p_1 = 0.511 p_2 = 0.119	0.73 [0.65; 1.02] p_1 = 0.327 p_2 = 0.126 p_3 = 0.558
GGT, U/L	36.00 [29.50; 50.00]	39.00 [30.00; 43.00] p_1 = 0.892	37.50 [31.00; 42.00] p_1 = 0.905 p_2 = 0.939	42.00 [30.00; 46.00] p_1 = 0.440 p_2 = 0.183 p_3 = 0.302
ALP, U/L	66.00 [56.00; 72.50]	62.50 [57.00; 71.00] p_1 = 0.690	64.00 [57.00; 70.00] p_1 = 0.610 p_2 = 0.995	65.00 [56.00; 68.00] p_1 = 0.394 p_2 = 0.901 p_3 = 0.638

Notes: p_1 — probability of changes relative to LADA; p_2 — probability of changes relative to LADY; p_3 — probability of changes relative to cT1DM. Data are presented as median [Q25; Q75]. To account for multiple comparisons, the Bonferroni correction was applied ($\alpha = 0.05/6 = 0.0083$, 6 total unique pairwise comparisons among 4 groups). $p < 0.0083$ — statistically significant after Bonferroni correction; * — $0.0083 \le p < 0.05$, trend toward significance, not statistically significant after correction for multiple comparisons.

compared. It was lowest in cT1DM compared to LADY, LADA and T2DM by 9.4 % (p = 0.005), 17.8 % (p = 0.000) and 32.3 % (p = 0.000), respectively. In LADY, this indicator was registered lower by 9.2 % compared to LADA (p = 0.002). In T2DM, this parameter was the highest — by 47.7 % in relation to T1DM, 33.8 % in relation to LADY, and 21.5 % in relation to LADA (p = 0.000).

WC in the LADY group was recorded as probably lower by 12 % compared to the LADA group (p = 0.000). In cT1DM, this indicator was lower by 8.6 % compared to LADA with no likely changes compared to LADY. In the T2DM group, WC was the highest compared to LADA, LADY, and cTDM1 by 18.9, 35.1, and 30.0 %, respectively (p = 0.000).

The WC/HC ratio in the LADY group was 7.7 % lower than in LADA patients (p = 0.000). In the cT1DM group, this indicator was lower than in LADA by 13.2 % (p = 0.000). In the case of T2DM, the WC/HC ratio was higher than the indicators obtained in LADY and cTDM1 by 23.8 and 31.6 %, respectively (p = 0.000) and showed an upward trend compared to LADA by 14.3 % (p < 0.05).

The WtHR showed similar trends and was also determined to be the highest in the T2DM group — by 17.0 % compared to LADA (p = 0.001) and 37.8 % compared to T1DM and LADY (p = 0.000). In LADA, this indicator was higher by 15.1 % compared to LADY and cT1DM (p = 0.000). The cT1DM and LADA groups did not show statistically significant differences when comparing the obtained WtHR values.

The LAP index was the lowest in LADY — 3.5 times in relation to LADA (p = 0.000) and 4.2 times in relation to

T2DM (p = 0.000) without probable changes compared to the group of T1DM, and the highest in T2DM (by 21.5 % in relation to LADY (p = 0.009) and 3.9 times compared to T1DM (p = 0.000)).

The VAI index in the LADY group was 37.6 % lower than this indicator in LADA (p = 0.000). In the cT1DM group, it was 44.1 % lower than in LADA patients (p = 0.000), and in the T2DM cohort it was the highest among all — by 66.4 % in relation to LADY (p = 0.000) and by 85.7 % in relation to cT1DM (p = 0.000), but without probable changes compared to the LADA group.

The obtained TG indicator was radically different. In the LADY group, it was lower by 27.7 % compared to LADA (p = 0.000), but probably did not differ from the indicator obtained in cT1DM, which was 26.2 % lower than that in LADA (0.000). In T2DM, the level of TG was almost identical to the value of the LADA group, however, it was probably higher by 36.3 and 33.6 % than such indicators in the case of LADY and cT1DM, respectively (p = 0.000)

The level of C-peptide was not significantly different between the LADA and LADY groups, but was lowest in cT1DM (6.0 and 6.2 times, respectively (p = 0.000)) and the highest in T2DM group by 8.2, 7.9 and 49.1 times relative to LADA, LADY and cT1DM, respectively (p = 0.000).

Insulin was determined exclusively in patients who did not receive insulin therapy: 16 patients from the LADA group, 16 patients from the LADY group, and 21 patients with T2DM. Insulin concentration did not show statistically significant changes between the LADA and LADY groups. In T2DM, the level was 2.7 times higher than that in LADA (p = 0.000) and 3.2 times higher in LADY (p = 0.000).

The level of ALT was significantly different only in the case of comparison of the indicator of T2DM and LADY and was higher by 27.5 % (p = 0.006), and the indicator of AST, the AST/ALT ratio, the levels of GGT and ALP did not show statistically significant changes at all, which indicates a comparable state of liver function in patients of all groups.

The data of correlation analysis between indicators of liver function, anthropometry, physical examination, β-cells function, lipid metabolism in patients with LADY, strong direct correlations were found between BMI and WC/HC (r = 0.832; p < 0.05), LAP (r = 0.710; p < 0.05); between WC/HC and LAP (r = 0.710; p < 0.05); WtHR and LAP (r = 0.713; p < 0.05); HbA1c and ALT level (r = 0.733; p < 0.05); direct correlations of medium strength — between BMI and WtHR (r = 0.615; p < 0.05); between WC/HC and ALT level (r = 0.432; p < 0.05), LAP (r = 0.650; p < 0.05); C-peptide level and TG (r = 0.410; p < 0.05), AI (r = 0.377; p < 0.05); HbA1c and AST level (r = 0.617; p < 0.05); AST/ALT ratio and GADA (r = 0.608; p < 0.05), TG (r = 0.626; p < 0.05); negative correlations of medium strength — between BMI and LDL-C (r = –0.376; p < 0.05).

Discussion

The analysis of the obtained results shows that patients with slowly progressive autoimmune phenotypes (LADY and LADA) show a high pathogenetic similarity with the remaining secretory reserve of pancreatic β-cells [1]. The level of fasting C-peptide in the LADY group and the LADA group is almost the same, but it is significantly higher than the similar level in patients with cT1DM, which confirms the presence of a significant residual pool of functioning β-cells at the onset of the disease [5].

At the same time, the level of C-peptide in LADY is almost 8 times lower than in patients with T2DM, which is similar to the dynamics of changes in basal insulinemia. This fundamentally separates LADY from the hyperinsulinemic metabolic phenotype of T2DM and makes it impossible to establish a diagnosis of T2DM solely on the basis of the absence of ketoacidosis [7].

The obtained results demonstrate a clear dissociation between the autoimmune status and the degree of viscera adiposopathy among the studied DM phenotypes. Despite the fact that the LADA and LADY groups are united by common immunological criteria (GADA/IA-2/ZnT8 positivity, preserved C-peptide, no need for insulin therapy during the first 6 months) and do not statistically differ in the level of C-peptide and insulin, they radically differ in the LAP and VAI indices. In patients with LADY, both indices were the lowest among all groups and did not statistically differ from the indicators of cT1DM, while in LADA they were significantly higher, approaching (by VAI) the values of T2DM. This is consistent with the concept that LADA metabolically occupies an intermediate position between cT1DM and T2DM, combining autoimmune destruction of β-cells with a component of insulin resistance and visceral obesity [11, 21, 22]. A similar pattern — the intermediate position of LADA between cT1DM and T2DM in terms of anthropometric and lipid parameters — was directly visualized in the DPV registry [23]. It is significant that VAI in the LADA group did not have a statistically significant difference from T2DM (p = 0.489), while LAP between these groups differed significantly (p = 0.008, a difference of about 21.6 %). Since VAI integrates not only anthropometric parameters (WC, BMI), but also the TG/HDL-C ratio, which is a direct marker of atherogenic dyslipidemia, this result may indicate that the dyslipidemic component of the metabolic syndrome in patients with LADA is expressed in almost the same way as in T2DM, even at lower values of BMI, WC and WtHR. This is consistent with the evidence that insulin resistance and components of the metabolic syndrome play a significant pathogenetic role in LADA, despite the dominant autoimmune mechanism [24]. At the same time, the limited specificity of VAI as a predictor of diabetes should be taken into account — according to a large meta-analysis (53 studies, over 595,000 participants), VAI is an independent but moderate predictor of diabetes risk with an AUC of about 0.64–0.67 [25], therefore, the interpretation of absolute VAI values in this study should be considered in combination with other markers, and not in isolation.

The absence of statistically significant differences in LAP and VAI between LADY and cT1DM with preserved C-peptide (in contrast to the practically absent C-peptide in cT1DM) emphasizes the additional differentiating value of these indices: they allow to separate LADY from LADA even when classical markers of β-cell reserve (C-peptide, insulin) do not give discrepancies. This corresponds to the aim of the study — to search for surrogate markers of adiposopathy, capable of supplementing serological verifica-

tion in the differentiation of slowly progressive autoimmune forms of diabetes.

Correlation analysis in the LADY group additionally confirms the internal validity of LAP as a marker of central obesity even in relatively lean young patients: strong direct relationships of LAP with BMI (r = 0.650), WC/HC (r = 0.710) and WtHR (r = 0.713) were found.

The direct correlations of HbA1c with ALT (r = 0.733) and AST (r = 0.617) in LADY patients, despite the lack of intergroup differences in transaminase levels, are consistent with the well-known thesis that routine liver enzymes remain within the reference range even in the presence of subclinical hepatocellular dysfunction associated with glycemic control and lipotoxicity [14, 15]. This strengthens the rationale for using LAP/VAI as more sensitive surrogate screening tools for metabolic burden compared to isolated ALT/AST/GGT/ALP assessment, which in this study did not show significant intergroup differences (except for ALT between T2DM and LADY).

Liver enzyme profile evaluation showed that transaminase activity (ALT, AST) and GGT and ALP levels in patients with LADY remained within the normal reference interval and had no independent prognostic value [14, 15]. At the same time, the de Ritis ratio (AST/ALT) in DM2 was significantly lower compared to LADY, reflecting the progression of ectopic steatosis and the relative increase in ALT in patients with primary metabolic syndrome. Taking into account the identified differences is critical to prevent diagnostic errors in primary care [7]. A comprehensive focus on anthropometric parameters (WtHR < 0.50; BMI < 25.0 kg/m^2), significant calculated indices (LAP < 30.0; VAI < 2.0) and moderate C-peptide secretion (0.2–1.0 ng/ml) allows for timely verification of LADY and the appointment of rational therapy [1].

Conclusions

The LAP and VAI indices demonstrate a pronounced differentiating ability between diabetes phenotypes even in the absence of statistically significant differences in C-peptide and insulin secretion: in patients with LADY, both indices are the lowest and do not differ from cT1DM, which reflects a metabolic profile close to classical autoimmune type 1 diabetes mellitus.

In patients with LADA, the VAI index does not differ from that in T2DM, which indicates a significant contribution of the dyslipidemic/visceral component to the pathogenesis of this phenotype, despite the autoimmune nature of the disease and significantly lower BMI, WC and WtHR values than in T2DM.

LAP and VAI can be considered as additional surrogates available in outpatient practice markers of metabolic differentiation within the spectrum of slowly progressive autoimmune forms of diabetes (LADY/LADA), complementing serological verification (GADA/IA-2/ZnT8) and C-peptide assessment, especially in situations where the latter do not provide differences between groups.

References

1. 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 Oct;69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.

2. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. Diabetes Metab J. 2018 Dec;42(6):451-464. doi: 10.4093/dmj.2018.0190.

3. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. Diabetologia. 2016 Jan;59(1):13-20. doi: 10.1007/s00125-015-3789-z.

4. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Feb;6(2):122-129. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30362-5.

5. Cheng J, Tang X, Yan X, et al. 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.

6. Sun Q, Yang M, Jing Y, et al. Latent autoimmune diabetes in youth. Front Immunol. 2025 Nov 21;16:1691377. doi: 10.3389/fimmu.2025.1691377.

7. Gerush KV, Pashkovska NV, Ukrainets OV. Errors in the diagnosis of types of diabetes mellitus: causes and prevention strategies (literature review and own research results). Miznarodnij Endokrinologicnij Zurnal. 2024;20(4):307-315. doi: 10.22141/2224-0721.20.4.2024.1410.

8. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. Diabetes. 2005 Dec;54 Suppl 2:S68-72. doi: 10.2337/diabetes.54.suppl_2.s68.

9. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol. 2017 Nov;13(11):674-686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99.

10. Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, et al. All-Cause Mortality and Cardiovascular and Microvascular Diseases in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Diabetes Care. 2023 Oct 1;46(10):1857-1865. doi: 10.2337/dc23-0739.

11. Kumar A, de Leiva A. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in Asian and European populations. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Jul;33(5). doi: 10.1002/dmrr.2890.

12. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al.; Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. Diabetes Care. 2013 Apr;36(4):908-913. doi: 10.2337/dc12-0931.

13. Apostolopoulou M, Lambadiari V, Roden M, Dimitriadis GD. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Pathophysiological, Clinical, and Therapeutic Relevance. Endocr Rev. 2025 May 9;46(3):317-348. doi: 10.1210/endrev/bnae032.

14. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. JHEP Rep. 2019 Jul 19;1(4):312-328. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002.

15. Thomas EL, Frost G, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Excess body fat in obese and normal-weight subjects. Nutr Res Rev. 2012 Jun;25(1):150-161. doi: 10.1017/S0954422412000054.

16. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. BMC Cardiovasc Disord. 2005 Sep 8;5:26. doi: 10.1186/1471-2261-5-26.

17. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al.; AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function asso-

ciated with cardiometabolic risk. Diabetes Care. 2010 Apr;33(4):920-922. doi: 10.2337/dc09-1825.

18. 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.

19. Liao J, Wang L, Duan L, et al. 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.

20. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V. Latent autoimmune diabetes in youth: characteristics of the metabolic endotype and anthropometric markers for differential diagnosis. Child's Health. 2026;21(4):201-206. doi: 10.22141/2224-0551.21.4.2026.1959.

21. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. Front Physiol. 2019 Mar 26;10:320. doi: 10.3389/fphys.2019.00320.

22. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. Lancet. 2014 Mar 22;383(9922):1084-1094. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62219-9.

23. 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 Feb;27(2):563-573. doi: 10.1111/dom.16048.

24. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Jan;36(1):e3205. doi: 10.1002/dmrr.3205.

25. Deng R, Chen W, Zhang Z, et al. Association Between Visceral Obesity Index and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Sep 16;109(10):2692-2707. doi: 10.1210/clinem/dgae303.

Received 02.07.2026
Revised 16.08.2026
Accepted 28.08.2026

Information about authors

Iryna Tsaryk, PhD in Medicine, 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

Nataliia 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 Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, 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

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

Information about funding. The study was 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]
[1]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2]Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Діагностичне значення антропометричних та біохімічних маркерів адипозопатії при латентному автоімунному діабеті молоді

Резюме. Актуальність. Точна диференціація повільно прогресуючих фенотипів автоімунного діабету, зокрема латентного автоімунного діабету молоді (LADY), та класичного цукрового діабету 1-го типу (кЦД1) і цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) залишається основною діагностичною проблемою в клінічній ендокринології. **Мета:** оцінити діагностичне значення функціонального стану β-клітин підшлункової залози, профілів печінкових ферментів та сурогатних маркерів адипозопатії (продукт накопичення ліпідів — LAP, індекс вісцерального ожиріння — VAI, співвідношення окружності талії до зросту — WtHR) в осіб із LADY порівняно з тими, хто має латентний автоімунний діабет дорослих (LADA), кЦД1 та ЦД2. **Матеріали та методи.** Перехресне порівняльне дослідження включало 141 пацієнта, розділених на чотири групи: LADA (n = 36), LADY (n = 30), кЦД1 (n = 40) і ЦД2 (n = 35). Оцінювали С-пептид, базальний інсулін, печінкові ферменти натщесерце (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), показники адипозопатії (LAP, VAI, WtHR). **Результати.** Концентрації С-пептиду в групах LADY (0,62 нг/мл) та LADA (0,60 нг/мл) були ідентичними (p = 0,995), у 6,2 раза вищими, ніж серед пацієнтів із кЦД1 (0,10 нг/мл, p < 0,001), але в 7,9 раза меншими за такі при ЦД2 (4,91 нг/мл, p < 0,001). Особи з LADY демонстрували низькі рівні вісцерального ожиріння: LAP — 16,82, VAI — 2,11, WtHR — 0,45, що вказувало на 4-разове зниження LAP і 3-разове — VAI порівняно з хворими з ЦД2 (p < 0,001). Печінкові ферменти при LADY залишалися в межах норми. **Висновки.** LADY характеризується збереженою залишковою секрецією бета-клітин без первинної системної адипозопатії чи ліпотоксичності. Інтеграція показників LAP та VAI разом із оцінкою С-пептиду значно поліпшує точність диференціальної діагностики на рівні первинної медичної допомоги. LAP і VAI можна розглядати як доступні в амбулаторній практиці додаткові маркери метаболічної диференціації в межах спектра повільно прогресуючих автоімунних форм діабету (LADY/LADA). Вони доповнюють серологічну верифікацію (GADA/IA-2/ZnT8) та оцінку рівня С-пептиду, особливо в ситуаціях, коли остання не забезпечує відмінностей між групами.

Ключові слова: латентний автоімунний діабет молоді; підлітки; молоді люди; автоімунний цукровий діабет; латентний автоімунний діабет дорослих; співвідношення окружності талії до зросту; С-пептид; адипозопатія; диференціальна діагностика

Здоров'я дитини

Лікарю, що практикує / Practicing Physician

УДК 616.23/.24-053.2-085 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.6.2026.1974

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 вірусіндукованого 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 інгаляційних бронходилататорів, зокрема антихолінергічного препарату іпратропію броміду як у монотерапії, так і в комбінації із селективним β_2-агоністом короткої дії фенотеролом, для лікування 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 іпратропію броміду та його комбінації з фенотеролу гідробромідом 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 із повторними або тяжкими епізодами БОС. У клінічній практиці для інгаляційної терапії можуть застосовуватися препарати іпратропію броміду, а також його фіксовані комбінації з фенотеролу гідробромідом, які поєднують два механізми бронходилатації. Клінічні дослідження та міжнародні рекомендації підтверджують доцільність використання такої комбінації у випадках недостатньої ефективності монотерапії, а також її сприятливий профіль безпеки при інгаляційному застосуванні.* ***Висновки.*** *Інгаляційні бронходилататори, зокрема іпратропію бромід у монотерапії та його комбінація з фенотеролу гідробромідом, є ефективними засобами для лікування бронхообструктивного синдрому у дітей раннього та дошкільного віку.*

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

Вступ

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

© «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: Yurii 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 та потребу у своєчасній діагностиці, ефективній профілактиці й лікуванні [3]. У дітей раннього віку БОС найчастіше спричинений вірусними збудниками, серед яких респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) та риновірус відіграють провідну роль. RSV асоціюється з до 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 атопічним анамнезом чи підвищеною сенсибілізацією 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 підвищенню роботи дихальної системи, що клінічно проявляється хрипами та задишкою [5]. Крім того, численні дослідження демонструють, що епізоди вірусіндукованого 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, а й створюють значне навантаження на систему охорони здоров'я, включно із зверненнями по амбулаторну допомогу та стаціонарне лікування [7]. Незважаючи на те, що багато епізодів БОС мають транзиторний характер із 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 найбільш ефективного та безпечного препарату для дітей раннього та дошкільного віку, зокрема антихолінергічних засобів (іпратропію броміду) у монотерапії та його комбінації із селективним β_2-агоністом короткої дії (фенотеролом), 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 інгаляційних бронходилататорів, зокрема антихолінергічного препарату іпратропію броміду як у монотерапії, так і в комбінації із селективним β_2-агоністом короткої дії фенотеролом, для лікування 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 консенсусні документи, що описують застосування інгаляційних бронходилататорів, зокрема антихолінергічних препаратів (іпратропію броміду) у монотерапії та в комбінації із селективним β_2-агоністом короткої дії (фенотеролом), 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 антихолінергічних засобів та селективних β_2-агоністів короткої дії, що дозволяє комплексно оцінити їх роль у регуляції бронхіальної прохідності та контролі симптомів 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 чинниками 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 спричиняти 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 вірусіндукованими 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 показниках газообміну. У табл. 1 узагальнено ключові клінічні та функціональні критерії, що дозволяють диференціювати легкий, середній та тяжкий перебіг БОС у дітей та можуть бути використані у 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 залучення допоміжної мускулатури. Такі епізоди зазвичай провокуються вірусними інфекціями дихальних шляхів і є основною причиною госпіталізацій 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 (2025) 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, включаючи оцінку частоти симптомів, прихильність до лікування та потенційні тригери обструкції, а методика лікування має бути адаптованою до віку пацієнта і характеру проявів. Крім того, інші міжнародні гайдлайни відзначають, що

Таблиця 1. Клінічні критерії оцінки ступеня тяжкості БОС у дітей

Ступінь тяжкості БОС	Клінічні прояви	Аускультація	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 легенями	Газообмін у межах норми; обсяг форсованого видиху за 1 с, 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 легенями	Показники ФЗД знижені; КОС порушено незначно (PaO_2 > 60 мм рт.ст., $PaCO_2$ < 45 мм рт.ст.)
Тяжкий	Самопочуття дитини порушене; шумне утруднене дихання з участю допоміжної мускулатури; наявний ціаноз	Свистяче дихання чути на відстані	Коробковий тон над легенями	Різке зниження ФЗД; ознаки генералізованої обструкції бронхів (PaO_2 < 60 мм рт.ст., $PaCO_2$ > 45 мм рт.ст.)

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 оцінку частоти симптомів, тригерних факторів та реакції на проведену терапію. Хоча більшість доступних рекомендацій стосується діагностики астми в старших вікових групах, фахові документи також відзначають важливість високої якісної оцінки респіраторних проявів у дітей, оскільки це дозволяє виявляти підгрупи пацієнтів із повторними обструктивними проявами, які потребують подальшого контролю та втручань. Зокрема, ERS/ATS рекомендують використовувати об'єктивні показники, такі як 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) для зменшення частоти загострень та підтримки контролю над симптомами. Попри відсутність великої кількості рандомізованих досліджень у вікових групах раннього дитинства, подана інформація вказує 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 (візинг, свистяче дихання)» систематизує сучасні підходи до діагностики, оцінки тяжкості та ведення дітей із повторними обструктивними епізодами дихання у ранньому та дошкільному віці [20]. Клінічна настанова підкреслює, що своєчасна діагностика і системне ведення дітей із БОС дозволяє 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 (візинг, свистяче дихання)», що підкреслює важливість системного моніторингу, оцінки тяжкості симптомів та адаптації фармакотерапії, очевидною є потреба у виборі ефективних і безпечних бронхолітичних та комбінованих інгаляційних препаратів. У цьому контексті доцільно розглядати застосування антихолінергічних препаратів (іпратропію броміду) у монотерапії та їх комбінації із селективним β_2-агоністом короткої дії (фенотеролом) як перспективний підхід до ведення дітей раннього та дошкільного віку з повторними епізодами бронхіальної обструкції, оскільки така терапія відповідає як міжнародним, так і локальним рекомендаціям щодо контролю симптомів і профілактики рецидивів.

Комбіновані інгаляційні бронходилататори, що містять два активні компоненти — фенотеролу гідробромід та іпратропію бромід, широко застосовуються у лікуванні бронхообструктивних станів у дітей. Допоміжні речовини таких лікарських форм можуть включати бензалконію хлорид, динатрію едетат, натрію хлорид, розведену хлористоводневу кислоту та очищену воду, що забезпечує стабільність і фармацевтичну придатність розчину для інгаляцій. Інформацію щодо механізмів дії активних компонентів комбінованого інгаляційного бронходилататора наведено в табл. 2 (концентрації подано у примітці до таблиці). Поєднання фенотеролу гідроброміду та іпратропію броміду забезпечує взаємодоповнювальний бронхолітичний ефект: швидке розширення бронхів за рахунок активації β_2-адренорецепторів поєднується зі зменшенням вагусопосередкованого бронхоспазму внаслідок блокади мускаринових рецепторів. Такий підхід сприяє більш ефективному контролю обструктивних епізодів у дітей раннього та дошкільного віку.

Іпратропію бромід належить до четвертинних амонієвих сполук і характеризується антихолінергічною (парасимпатолітичною) активністю [21]. Його бронхолітичний ефект реалізується шляхом блокування вагусно 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 умови застосування у вищих дозах можливе залучення β_1-

Таблиця 2. Характеристика активних компонентів комбінованого інгаляційного бронходилататора

Компонент	Механізм дії
Фенотеролу гідробромід	β-адреноміметик, який забезпечує швидке розширення бронхів
Іпратропію бромід	Антихолінергічний ефект, що запобігає бронхоспазму та сприяє тривалому розширенню дихальних шляхів

Примітка: концентрація активних компонентів в 1 мл розчину становить: фенотеролу гідробромід — 0,5 мг, іпратропію бромід — 0,261 мг (еквівалентно 0,25 мг іпратропію броміду безводного).

адренорецепторів. Активація β_2-адренорецепторів відбувається через Gs-білок, що зумовлює стимуляцію аденілатциклази та підвищення внутрішньоклітинного рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Зростання концентрації цАМФ супроводжується активацією протеїнкінази А та подальшим фосфорилюванням 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 посиленим внутрішньоклітинним захопленням іонів калію, переважно скелетними м'язами. Кардіальні ефекти фенотеролу, включаючи тахікардію 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 аерозолю 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 інгаляційні бронходилататори застосовуються як бронхорозширювальні засоби для дітей з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів. Іпратропію бромід може використовуватися як у монотерапії, так і як компонент комбінованої бронходилатаційної терапії, тоді як поєднання фенотеролу гідробромідy з іпратропію бромідом забезпечує більш виражений бронхорозширювальний ефект за рахунок різних механізмів дії. Такий підхід є доцільним у дітей із більш вираженими або рецидивуючими обструктивними епізодами. Нижче наведено порівняльну характеристику цих фармакологічних підходів у педіатричній практиці (табл. 3).

Комбіноване застосування двох бронхолітиків з різними механізмами дії забезпечує розширення бронхів шляхом впливу на незалежні ланки регуляції тонусу 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 сальбутамол, який рекомендований дітям віком від 4 років у формі небулайзерного розчину або дозованого аерозолю з дотриманням обмежень щодо максимальної разової та добової дози; у першу годину лікування допускається проведення до трьох інгаляцій під клінічним наглядом.

Водночас, з урахуванням вікових обмежень щодо застосування сальбутамолу в Україні, у дітей раннього віку, зокрема до 4 років, препаратом вибору для інгаляційної терапії БОС є комбінація іпратропію броміду та фенотеролу, яка забезпечує ефективний 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. Допускається багаторазове застосування протягом доби відповідно до клінічної відповіді.

У дітей старшого віку також можливе використання фіксованої комбінації іпратропію броміду та феноте-

Таблиця 3. Порівняльна характеристика інгаляційних бронходилататорів у дітей

Характеристика	Іпратропію бромід (монотерапія)	Комбінація іпратропію броміду та фенотеролу гідробромідy
Призначення	Бронхолітичний засіб, що застосовується як підтримувальна терапія при астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень	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

ролу у формі дозованого аерозолю для зменшення гострого бронхоспазму або як складової підтримувальної терапії. Настанова підкреслює необхідність застосування інгаляційних пристроїв із використанням спейсера або маски, а також обов'язкового 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 короткодіючими 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 короткодіючими 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. Водночас короткодіючі 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 збільшує прохідність дихальних шляхів. Таким чином, поєднання антихолінергічних препаратів і короткодіючих 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 двох років із свистячим диханням (wheeze). До аналізу включено шість рандомізованих контрольованих випробувань, у яких загалом взяло 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) 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 спостерігалося 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 вищими клінічними оцінками через 24 години після початку терапії порівняно з плацебо [26].

Інгаляційні антихолінергічні бронходилататори, а саме іпратропію бромід, застосовуються 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 хронічному обструктивному захворюванні легень у дітей, забезпечуючи швидке полегшення симптомів.

Комбінація іпратропію броміду з селективним β_2-агоністом короткої дії (фенотеролом) забезпечує більш виражений бронхолітичний ефект за рахунок поєднання різних механізмів дії. Такий підхід є обґрунтованим у дітей раннього та дошкільного віку з більш частими або вираженими епізодами бронхообструкції, коли монотерапія є недостатньо ефективною. Використання комбінованих інгаляційних бронходилататорів дозволяє швидше зменшити прояви бронхоспазму та досягти кращого контролю симптомів.

Таким чином, інгаляційна терапія із застосуванням іпратропію броміду як у монотерапії, так і в комбінації з фенотеролу гідробромідом є обґрунтованим та 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 вагусно опосередкований 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 бронходилататори, зокрема антихолінергічні засоби (іпратропію бромід) та їх комбінація із селективними β_2-агоністами короткої дії (фенотеролом), відіграють важливу роль у лікуванні бронхообструктивного синдрому у дітей раннього та дошкільного віку. Іпратропію бромід реалізує свою дію шляхом блокади мускаринових рецепторів гладкої мускулатури бронхів, що сприяє зменшенню вагусопосередкованого бронхоспазму. Комбіноване застосування з фенотеролом забезпечує подвійний механізм дії — пригнічення холінергічних впливів та стимуляцію β_2-адренорецепторів, що асоціюється з більш вираженим і швидким бронхолітичним ефектом. Використання монотерапії або комбінованих інгаляційних бронходилататорів дозволяє індивідуалізувати лікувальну тактику залежно від клінічної картини та тяжкості обструктивних проявів.

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

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.

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. Lindenhofer, 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.

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.

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 спеціаль-

ностей», & Медична мережа «Добробут» (2020). Синдром бронхіальної обструкції у дітей (візинг, 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.0000000000037309.

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., Dzioba, 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 Otology, 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 26.01.2026
Рецензовано/Revised 10.03.2026
Прийнято до друку/Accepted 16.03.2026

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. 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.

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 the study was to summarize current scientific data on the efficacy and safety of inhaled bronchodilators, in particular anticholinergic agents (ipratropium bromide) used as monotherapy and in combination with a short-acting selective β_2-agonist (fenoterol), in the treatment of bronchial obstructive syndrome in infants 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. The review included clinical studies, experimental research, and international consensus statements describing the use of ipratropium bromide and its combination with fenoterol hydrobromide in infants and preschool children with bronchial obstructive symptoms. **Results.** Inhalation therapy using ipratropium bromide or its combination with fenoterol hydrobromide represents a justified and effective approach to the symptomatic treatment of bronchial obstructive syndrome in young and preschool children. The combination of anticholinergic and β_2-adrenergic mechanisms of action provides a pronounced bronchodilatory effect, targeting both vagally mediated bronchospasm and functional airway narrowing, which is particularly important in children with recurrent or severe episodes of bronchial obstruction. In clinical practice, inhalation therapy may include ipratropium bromide preparations, fixed combinations with fenoterol hydrobromide, which combine two bronchodilatory mechanisms. Clinical studies and international guidelines support the use of such a combination in cases of insufficient efficacy of monotherapy, as well as its favorable safety profile when administered via inhalation. **Conclusions.** Inhaled bronchodilators, including ipratropium bromide as monotherapy and in combination with fenoterol hydrobromide, are effective agents for the treatment of bronchial obstructive syndrome in infants and preschool children.

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

Здоров'я дитини

Огляд літератури / Review of Literature

UDC 616.72-002.2-053.2:616.61-008.64 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.21.6.2026.1975

M.Sh. Madaminova, I.A. Karimdzhanov, K.Kh. Turakulova, M.B. Rahmonberdieva
Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Early signs of kidney damage in children with juvenile idiopathic arthritis: a narrative literature review

Abstract. ***Background.*** *Juvenile idiopathic arthritis (JIA) comprises a heterogeneous group of chronic inflammatory arthritides of childhood in which immune-mediated and immune-inflammatory mechanisms play a central pathogenic role. In addition to musculoskeletal involvement, persistent systemic inflammation, endothelial dysfunction, and exposure to potentially nephrotoxic medications may contribute to subclinical renal involvement. Historically, kidney complications in JIA were recognized mainly at advanced stages, including secondary AA amyloidosis and clinically overt drug-related nephrotoxicity. More recent clinical studies indicate that subtle urinary, functional, and vascular abnormalities may be detectable early in the disease course, before the development of clinically apparent renal dysfunction. The purpose was to synthesize current evidence on early clinical, laboratory, hemodynamic, and molecular markers of renal involvement in children with JIA, to characterize their potential role in early detection and treatment monitoring, and to formulate a risk-oriented approach to nephrological surveillance.* ***Materials and methods.*** *A structured narrative literature review was conducted using publications retrieved from PubMed. English-language articles published from 2021 through 2026 were screened. Eligible publications included original clinical studies, retrospective and prospective cohort studies, and meta-analyses reporting quantitative or qualitative data on renal status in children with confirmed JIA, including proteinuria or albuminuria, hematuria, cystatin C-based estimated glomerular filtration rate (eGFR), tubular injury biomarkers, and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Studies published before 2021, duplicate records, and publications unrelated to renal outcomes in JIA were excluded. The pediatric age range was 1.5–18 years.* ***Results.*** *The reviewed evidence was consistent with a pathophysiological spectrum of renal involvement in JIA, ranging from endothelial activation and low-grade urinary abnormalities to changes in glomerular filtration and vascular regulation. Treatment-naive children with newly diagnosed JIA showed higher 24-hour urinary protein excretion and urinary red blood cell counts than healthy controls. Cystatin C-based eGFR identified reduced filtration estimates in a proportion of children with active JIA, while ABPM demonstrated abnormal circadian blood pressure profiles, including a non-dipping pattern.* ***Conclusions.*** *Subclinical renal involvement in JIA may be underrecognized and can precede overt nephropathy. Integration of quantitative urinary protein or albumin assessment, cystatin C-based eGFR, and ABPM into risk-based clinical surveillance may facilitate earlier recognition of renal abnormalities and more timely adjustment of therapy.*

Keywords: *juvenile idiopathic arthritis; renal involvement; proteinuria; hematuria; cystatin C; estimated glomerular filtration rate; ambulatory blood pressure monitoring; endothelial dysfunction*

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common chronic rheumatic diseases of childhood and is characterized by persistent arthritis with variable extra-articular manifestations [1, 2]. Although articular disease dominates the clinical presentation, systemic inflammation may also affect endothelial and microvascular function and, in susceptible patients, renal homeostasis [3, 4]. Historically, renal involvement in pediatric rheumatic disease was described predominantly in the context of advanced complications, particularly secondary AA amyloidosis in systemic JIA and nephrotic syndrome during a

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

For correspondence: Ilhamdzhan A. Karimdzhanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University, Farobi st., 2, Tashkent, 100109, Uzbekistan; e-mail: Ilkhamdjan.Karimdjanov@tma.uz
Full list of authors information is available at the end of the article.

prolonged disease course [5, 6]. Contemporary pediatric rheumatology and nephrology increasingly emphasize detection of renal abnormalities at a preclinical or subclinical stage [7].

Potential mechanisms of early renal involvement in JIA include persistent activation of pro-inflammatory cytokine pathways, including interleukins IL-1, IL-6, and IL-17 and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), together with circulating immune complexes, complement activation, and systemic oxidative stress [8–10]. These processes may promote generalized endothelial dysfunction, increased permeability of the glomerular filtration barrier, tubulointerstitial inflammation, and renal microvascular ischemic injury [11, 12].

A key limitation of routine renal assessment in children is the relatively low sensitivity of serum creatinine for detecting early changes in kidney function. Because serum creatinine is influenced by age, muscle mass, nutritional status, and physical development, values may remain within the reference range despite a reduction in true glomerular filtration rate [11, 13]. Accordingly, early assessment of renal involvement in JIA may require complementary biomarkers and functional methods that can detect glomerular, tubular, and vascular abnormalities before conventional indices become overtly abnormal [3, 14].

The purpose of this narrative literature review was to critically summarize current clinical, laboratory, functional, and instrumental evidence on early renal involvement in children with JIA and to evaluate the diagnostic and monitoring value of urinary abnormalities, cystatin C-based eGFR, ambulatory blood pressure monitoring, renal vascular indices, and emerging tubular injury biomarkers.

Materials and methods

A structured narrative literature review was conducted using publications indexed in PubMed from 2021 through 2026. The study-selection process was documented using a PRISMA 2020-style flow diagram. The search strategy combined Boolean operators (AND, OR), Medical Subject Headings (MeSH), and keywords including "juvenile idiopathic arthritis", "renal involvement in JIA", "early markers of kidney injury", "proteinuria and hematuria in children", "cystatin C-based eGFR", "tubular biomarkers in rheumatic diseases", and "ambulatory blood pressure monitoring in JIA". Reference lists of selected articles were also hand-searched. Study selection was performed in two stages: screening of titles and abstracts followed by full-text eligibility assessment. A total of 316 publications were identified, of which 34 met the eligibility criteria and were included in the narrative synthesis. Eligible publications comprised original clinical studies, retrospective and prospective cohort studies, and meta-analyses reporting quantitative or qualitative renal outcomes in children aged 1.5–18 years with JIA diagnosed according to International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria. Prespecified renal outcomes included proteinuria or albuminuria, hematuria, cystatin C-based eGFR, tubular injury biomarkers, and ABPM findings. Studies were required to report either a minimum observation period of 3 years or clearly defined renal outcomes. Conference abstracts, comments, letters to the editor, duplicate publications, articles published before 2021, studies without full-text access, and studies without specific renal outcome data were excluded. Only English-language publications were included.

Results

Diagnostic markers for early detection of renal involvement and treatment monitoring

1. Urinary abnormalities (proteinuria and hematuria) as markers of glomerular injury

Role in early detection. Routine urinalysis combined with quantitative assessment of urinary protein or albumin provides an accessible, noninvasive first-line approach to renal screening. Low-grade proteinuria or albuminuria and transient microscopic hematuria may reflect early impairment of glomerular filtration barrier integrity and podocyte function in the setting of systemic inflammation [11, 15, 16] (Table 1).

Clinical evidence. Del Giudice et al. (2024) reported significantly higher 24-hour urinary protein excretion and urinary red blood cell counts in 20 treatment-naive children with newly diagnosed JIA compared with 20 healthy controls [5]. These findings support the presence of measurable renal abnormalities early in the disease course, before clinically overt nephropathy. The same study also identified a high frequency of abnormal circadian blood pressure profiles (Table 1).

Role in treatment monitoring. Serial assessment of proteinuria or albuminuria may complement standard disease-activity monitoring during treatment with conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) [17–19]. Persistent or increasing proteinuria should prompt repeat measurement and evaluation for ongoing inflammatory activity, medication-related nephrotoxicity, including exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and transient confounders such as fever, strenuous physical activity, intercurrent infection, or dehydration [11, 20] (Table 1).

2. Serum cystatin C and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate (eGFR)

Role in early detection. Creatinine-based assessment may underestimate early renal dysfunction in children with JIA because serum creatinine is influenced by muscle mass, nutritional status, sex, and physical development. Cystatin C is a low-molecular-weight cysteine protease inhibitor produced by nucleated cells; its circulating concentration is less dependent on muscle mass and may therefore provide a more sensitive estimate of changes in glomerular filtration than creatinine alone [1, 5, 11].

Clinical evidence. In a cohort of 80 children with active JIA, Samsonenko and Borysova (2022) reported a cystatin C-based eGFR below 90 mL/min/1.73 m^2 in 41.3 % of participants [1]. This finding indicates that reduced filtration estimates may be detectable in a substantial subgroup of children even in the absence of overt nephropathy and supports the inclusion of cystatin C in multimarker renal assessment (Table 1).

Role in treatment monitoring and complementary renal vascular assessment. Serial measurement of cystatin C and eGFR may help identify changes in renal filtration during anti-inflammatory or immunosuppressive therapy

and may support timely review of medication dosing when renal function changes [21]. Renal Doppler ultrasonography provides complementary information on intrarenal vascular resistance. Cafarotti et al. reported lower eGFR, higher urinary albumin excretion (UAE), and higher renal resistive index (RRI) in 49 children with JIA compared with 49 healthy controls; RRI was also higher among patients receiving biologic therapy than among those treated with methotrexate and was associated with inflammatory indices and disease status [11]. In that cohort, 28.5 % of patients had polyarticular onset, 65.5 % oligoarticular onset, and 6.0 % systemic-onset disease with progression to polyarthritis (Table 1).

3. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and vascular dysfunction

Role in early detection. Vascular dysfunction may accompany chronic inflammatory activity in JIA [23]. ABPM enables characterization of the 24-hour blood pressure profile and detection of subtle abnormalities in autonomic and vascular regulation, including loss of the physiological nocturnal decline in blood pressure (the non-dipping pattern), which is considered an unfavorable cardiorenal risk phenotype [1, 24].

Clinical evidence. Del Giudice et al. (2024) documented a high frequency of abnormal circadian blood pressure profiles in pediatric patients with JIA [5]. Additional studies of juvenile rheumatic disease have highlighted associations between vascular or autonomic abnormalities and inflammatory disease characteristics [24].

Role in treatment monitoring. Repeated ABPM may be useful when baseline abnormalities are present, providing objective information on blood pressure control and circadian regulation during antirheumatic treatment. Improvement in the 24-hour blood pressure profile can complement clinical and laboratory assessment of systemic disease control [24].

4. Emerging tubular injury biomarkers (NGAL, KIM-1, and α1-microglobulin)

Role in early detection. Conventional renal tests predominantly assess glomerular filtration or glomerular barrier function. Biomarkers of tubular injury, including neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), and the low-molecular-weight protein α1-microglobulin, may provide additional information on tubular stress and tubulointerstitial injury [25, 26].

Clinical evidence. Evidence from pediatric and inflammatory kidney injury studies indicates that urinary NGAL and related tubular biomarkers may increase before conventional markers such as serum creatinine become abnormal, supporting their potential value for identifying early tubulointerstitial injury [27, 28].

Role in treatment monitoring. Tubular injury biomarkers may help characterize concomitant tubulointerstitial involvement and may support evaluation of possible medication-related nephrotoxicity [29, 30]. Their current limitations include high assay cost, limited availability in routine clinical laboratories, and incomplete standardization of measurement and interpretation, which restrict widespread clinical implementation.

Discussion

The available evidence supports a model in which renal involvement in JIA may develop along a continuum from systemic inflammation and endothelial activation to glomerular, microvascular, and tubulointerstitial abnormalities, with subsequent impairment of filtration in susceptible patients [31–33]. Importantly, current data do not indicate that this progression is universal; rather, they suggest that

Table 1. Summary of key clinical studies evaluating early renal involvement in children with juvenile idiopathic arthritis

Author and year of study	Clinical population	Key findings	Main limitations
E. del Giudice et al. (2024)	20 children with newly diagnosed, treatment-naive JIA and 20 healthy controls	Higher 24-hour urinary protein excretion and urinary red blood cell counts in children with JIA; frequent abnormal circadian blood pressure profiles, including a non-dipping pattern	Relatively small clinical sample size
S. Samsonenko, T. Borysova (2022)	Cohort of 80 children with active JIA	Cystatin C-based eGFR below 90 mL/min/1.73 m^2 was reported in 41.3 % of the children examined	Relatively small clinical sample size
S.S.H. Shah, B. Aalia (2024)	Case series involving systemic JIA	Severe systemic JIA complicated by secondary AA amyloidosis and nephrotic syndrome was described	Case-series design; limited generalizability and potential publication bias
A. Cafarotti et al. (2023)	Case-control study of 49 children with JIA and 49 healthy controls. Among the JIA group, 14 (28.5 %) had polyarticular onset, 32 (65.5 %) oligoarticular onset, and 3 (6.0 %) systemic onset with progression to polyarthritis	Children with JIA had lower eGFR, higher urinary albumin excretion (UAE), and higher renal resistive index (RRI) than controls. RRI was also higher in patients receiving biologic therapy than in those receiving methotrexate and was associated with inflammatory indices and disease status	Relatively small sample size and observational case-control design

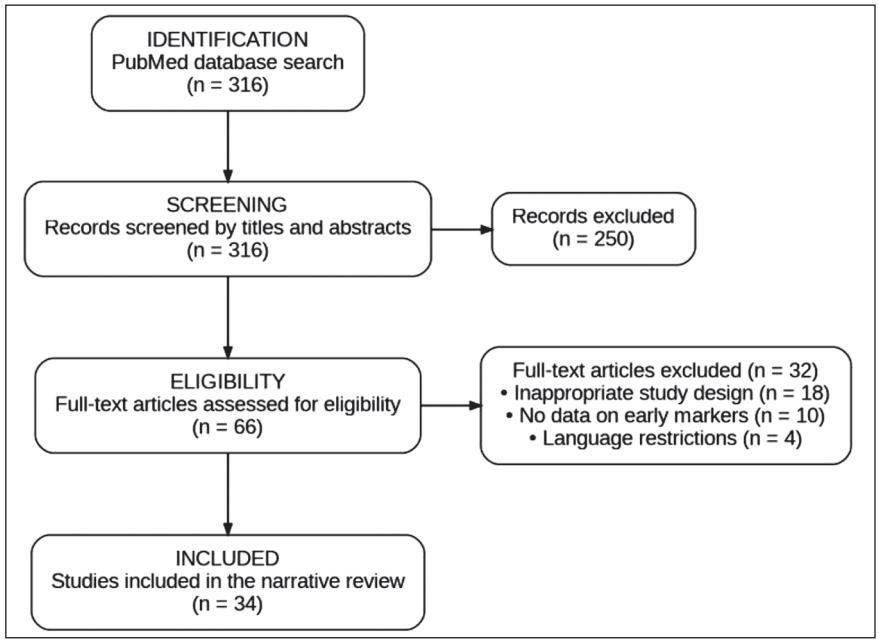


Figure 1. PRISMA-style flow diagram of study selection

clinically silent renal abnormalities can occur early in the disease course and may warrant targeted surveillance.

The true prevalence of early renal involvement in JIA remains uncertain because published studies are heterogeneous, sample sizes are generally small, JIA subtypes and treatment exposures vary, and standardized renal screening protocols are lacking. These limitations support a combined, multimodal assessment rather than reliance on a single isolated diagnostic test [34].

An interdisciplinary approach involving pediatric rheumatology and nephrology is appropriate for children with persistent or progressive renal abnormalities. A multimarker strategy may include quantitative urinary albumin or protein assessment, cystatin C-based eGFR, ABPM when clinically indicated, and selected tubular injury biomarkers in specialized settings. Serial assessment may facilitate differentiation between inflammation-related renal involvement and possible treatment-associated nephrotoxicity. This review has several limitations. Its narrative design precludes formal quantitative synthesis and grading of the certainty of evidence. The literature search was primarily limited to PubMed and to English-language publications, introducing potential database and language bias. In addition, many of the included studies involved small cohorts with limited representation of individual JIA subtypes. Larger prospective longitudinal studies using standardized renal endpoints are required to define the prevalence, clinical significance, and prognostic value of early renal abnormalities in JIA.

Conclusions

Subclinical renal involvement in juvenile idiopathic arthritis is an important interdisciplinary concern because early urinary, functional, and vascular abnormalities may precede clinically overt nephropathy. Recognition of these changes at an early stage may enable closer surveillance and timely modification of potentially contributory factors before irreversible renal injury develops.

Among currently available approaches, quantitative urinary albumin or protein assessment and cystatin C-based eGFR appear clinically useful for identifying early glomerular or filtration abnormalities, while ABPM can detect adverse circadian blood pressure patterns, including non-dipping. NGAL and KIM-1 are promising markers of tubular injury but remain limited by cost, availability, and incomplete standardization. No single marker is sufficient in isolation; results should be interpreted in conjunction with JIA subtype, disease activity, treatment exposure, and serial clinical assessment.

Implementation of a stepwise, risk-based renal monitoring strategy in pediatric rheumatology may improve early recognition of renal involvement, support safer adjustment of antirheumatic therapy, and reduce the likelihood of progression to clinically significant kidney damage. Prospective longitudinal studies are needed to establish optimal screening intervals, clinically meaningful thresholds, and the prognostic value of combined renal biomarkers in children with JIA.

References

1. Samsonenko S, Borysova T. Serum cystatin C as a marker of renal dysfunction in children with juvenile idiopathic arthritis. Ukr J Perinatol Pediatr. 2022;89:26-30. doi: 10.15574/PP.2022.89.26.

2. Hu YC, Huang YL, Yiao SY, Lin MT, Lin FJ, Yang YH. The epidemiology and biologics treatment patterns of juvenile idiopathic arthritis in Taiwan — an 8-year follow-up. Front Immunol. 2025 Dec 16;16:1712103. doi: 10.3389/fimmu.2025.1712103.

3. Karimdzhanov IA, Rakhmanova LK, Karimova UN, Yakhyayeva KZ, Akhmedova NA, Rakhmanov AA. Immunopathological prediction of complications of nephropathy in children due to allergy. Child's Health. 2025;20(5):353-356. doi: 10.22141/2224-0551.20.5.2025.1870.

4. Patra PK, Banday AZ, Asghar A, et al. Vascular dysfunction in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2023 Jan;43(1):33-45. doi: 10.1007/s00296-022-05255-5.

5. Del Giudice E, Marcellino A, Hoxha S, et al. Proteinuria and hematuria as early signs of renal involvement in juvenile idiopathic arthritis. Front Pediatr. 2024 Jun 4;12:1395961. doi: 10.3389/fped.2024.1395961.

6. Cody E, Brunner HI. Renal disease in pediatric rheumatology. Curr Opin Rheumatol. 2024 Sep 1;36(5):322-327. doi: 10.1097/bor.0000000000001027.

7. Sandborg CI, Schulert GS, Kimura Y. Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med. 2025 Jul 10;393(2):162-174. doi: 10.1056/NEJMra2402073.

8. Karimdzhanov IA, Madaminova MSh. Role of interleukin-17 in juvenile idiopathic arthritis. Child's Health. 2024;19(3):22-27. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1691.

9. Iwaszko M, Bialy S, Bogunia-Kubik K. Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis. Cells. 2021 Nov 3;10(11):3000. doi: 10.3390/cells10113000.

10. Hasan MS, Hamza Khedhir N. Evaluation of IL-6, IL-10, and TNF-α as predictive inflammatory biomarkers in type 2 diabetes and early nephropathy: IL-6, IL-10, and TNF-α in diabetic nephropathy. Journal of Medical and Oral Biosciences. 2026;3(2):15-25. doi: 10.58564/jmob.157.

11. Cafarotti A, Marcovecchio ML, Lapergola G, et al. Kidney function and renal resistive index in children with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Med. 2023 Jul;23(3):759-766. doi: 10.1007/s10238-022-00898-x.

12. Theodorakopoulou MP, Sgouropoulou V, Iatridi F, et al. Vascular endothelial dysfunction in pediatric rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Immunol. 2025 Jun;21(6):775-785. doi: 10.1080/1744666X.2025.2510490.

13. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2007 Nov;22(11):1839-1848. doi: 10.1007/s00467-006-0358-1.

14. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Apr;74(4):521-537. doi: 10.1002/acr.24853.

15. Wang S, Spielman A, Ginsberg M, et al. Short- and Long-Term Progression of Kidney Involvement in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Low-Grade Proteinuria. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Aug;17(8):1150-1158. doi: 10.2215/CJN.01280122.

16. Okabe M, Okabayashi Y, Sasaki T, et al. Podocyte Injury and Long-Term Kidney Prognosis in Patients with Lupus Nephritis. Kidney360. 2025 Apr 1;6(4):60625(1):-615. doi: 10.34067/KID.0000000688.

17. Liu P, Wang X, Jin Y, et al. Renal involvement in different subtypes of children with juvenile idiopathic arthritis: results from a single-center cohort. Clin Rheumatol. 2026 Feb;45(2):1353-1365. doi: 10.1007/s10067-025-07798-x.

18. Yin QL, Liu YQ, Zhang HM, Gao YD, Wang Y, Zhang WH. Progress of biological agents and CAR cell therapy in the treatment of common autoimmune diseases in children. Front Pediatr. 2026 Feb 26;14:1742663. doi: 10.3389/fped.2026.1742663.

19. Sagcal-Gironella A, Randell R, Brunner H, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Rheumatology: A Survey of Providers in North America. Arthritis Rheumatol. 2026;78(Suppl 3):081.

20. Kim S. Renal involvements in pediatric rheumatologic diseases. Child Kidney Dis. 2022 Jun 22;26(1):18-24. doi: 10.3339/ckd.22.028.

21. Yadav BB, Pratap D, Boora N, Bansal SK. Cystatin C as a sensitive biomarker for early detection of chronic kidney disease: a case-control study. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2026 Jan;25(1):1-7. doi: 10.9790/0853-2501020107.

22. Shetty D, Sanilal M, Dayanandan G, et al. Dysautonomia in systemic autoimmune rheumatic diseases: mechanisms, clinical manifestations, and therapeutic approaches — a narrative review. Mediterr J Rheumatol. 2026 Sep 7:1-11.

23. Shah SSH, Aalia B. Systemic Juvenile idiopathic arthritis in child complicated by amyloidosis with secondary nephrotic syndrome. Journal of Gandhara Medical and Dental Science. 2024;11(2):63-65. doi: 10.37762/jgmds.11-2.564.

24. Romankevych IV. State of blood pressure in children with juvenile rheumatoid arthritis. Child's Health. 2014;47:50-55. doi: 10.22141/2224-0551.4.47.2013.89797.

25. Fenton KA, Pedersen HL. Advanced methods and novel biomarkers in autoimmune diseases — a review of the recent years progress in systemic lupus erythematosus. Front Med (Lausanne). 2023 Jun 23;10:1183535. doi: 10.3389/fmed.2023.1183535.

26. Yang H, Chen Y, He J, Li Y, Feng Y. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. BMC Nephrol. 2025 Mar 5;26(1):115. doi: 10.1186/s12882-025-04040-3.

27. Zou Z, Chen B, Tang F, Li X, Xiao D. Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in children with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2023 Mar 27;11:1147033. doi: 10.3389/fped.2023.1147033.

28. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). Int J Mol Sci. 2023 Jun 21;24(13):10470. doi: 10.3390/ijms241310470.

29. Yousef Almulhim M. The efficacy of novel biomarkers for the early detection and management of acute kidney injury: A systematic review. PLoS One. 2025 Jan 29;20(1):e0311755. doi: 10.1371/journal.pone.0311755.

30. Brilland B, Boud'hors C, Wacrenier S, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a potential biomarker of acute kidney injury and tubulointerstitial injury in patients with ANCA-glomerulonephritis. Clin Kidney J. 2023 Apr 3;16(9):1521-1533. doi: 10.1093/ckj/sfad071.

31. Reiss AB, Jacob B, Zubair A, Srivastava A, Johnson M, De Leon J. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. J Clin Med. 2024 Mar 25;13(7):1881. doi: 10.3390/jcm13071881.

32. Kadatane SP, Satariano M, Massey M, Mongan K, Raina R. The Role of Inflammation in CKD. Cells. 2023 Jun 7;12(12):1581. doi: 10.3390/cells12121581.

33. Cheng Y, Hu H, Li W, et al. Chronic Kidney Disease and Thyroid Hormones. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Jul 15;110(8):e2446-e2455. doi: 10.1210/clinem/dgae841.

34. Lousa I, Belo L, Valente MJ, et al. Inflammatory biomarkers in staging of chronic kidney disease: elevated TNFR2 levels accompanies renal function decline. Inflamm Res. 2022 Jun;71(5-6):591-602. doi: 10.1007/s00011-022-01574-2.

Received 16.06.2026
Revised 22.07.2026
Accepted 03.08.2026

Information about authors

Malika Sh. Madaminova, PhD, Doctorant DSc, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: 3382012025@mamunedu.uz; https://orcid.org/0009-0002-5969-082X

Ilhamdzhan A. Karimdzhanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: Ilkhamdjan.Karimdjanov@tma.uz; https://orcid.org/0000-0002-9356-4870

Kurbonoy Kh. Turakulova, Assistant at the Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: qurbonoyxidirboyeva@gmail.com; https://orcid.org/0009-0008-8233-8561

Matluba B. Rahmonberdieva, Assistant at the Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: mrahmonberdiyeva@gmail.com; https://orcid.org/0009-0003-2992-4848

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.

Madaminova M.Sh., Karimdzhanov I.A., Turakulova K.Kh., Rahmonberdieva M.B.
Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Ранні ознаки ураження нирок у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом: наративний огляд літератури

Резюме. Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це гетерогенна група хронічних запальних артритів дитячого віку, у патогенезі яких ключову роль відіграють імуноопосередковані й імунозапальні механізми. Окрім ураження опорно-рухового апарату, персистуюче системне запалення, ендотеліальна дисфункція та вплив потенційно нефротоксичних лікарських засобів можуть призводити до розвитку субклінічних змін з боку нирок. Історично ниркові ускладнення при ЮІА діагностували переважно на пізніх стадіях; до них належали вторинний АА-амілоїдоз та клінічно виражена медикаментозна нефротоксичність. Сучасні клінічні дослідження свідчать про те, що незначні зміни показників сечі, функціональні й судинні порушення можна виявити на ранніх етапах захворювання — ще до розвитку клінічно вираженої ниркової дисфункції. **Мета**: узагальнити наявні дані щодо ранніх клінічних, лабораторних, гемодинамічних і молекулярних маркерів ураження нирок у дітей із ЮІА, охарактеризувати їх потенційну роль у ранній діагностиці й моніторингу лікування, а також сформулювати ризик-орієнтований підхід до нефрологічного спостереження. **Матеріали та методи.** Проведено структурований наративний огляд літератури з використанням публікацій із бази даних PubMed. Відбирали англомовні статті, опубліковані у 2021–2026 рр. До аналізу включено оригінальні клінічні дослідження, ретроспективні й проспективні когортні дослідження, а також метааналізи, у яких наведено кількісні або якісні дані про стан нирок у дітей із підтвердженим ЮІА, зокрема щодо протеїнурії або альбумінурії, гематурії, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) за рівнем цистатину С, біомаркерів ушкодження канальців та добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Роботи, опубліковані до 2021 року, дублікати та публікації, що не стосувалися стану нирок при ЮІА, було виключено. Віковий діапазон пацієнтів становив 1,5–18 років. **Результати.** Проаналізовані дані узгоджуються з патофізіологічним спектром ураження нирок при ЮІА: від активації ендотелію і незначних змін показників сечі до порушень клубочкової фільтрації та судинної регуляції. У дітей із вперше діагностованим ЮІА, які раніше не отримували лікування, спостерігалися вищі показники добової екскреції білка із сечею та більша кількість еритроцитів у сечі порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи. При визначенні рШКФ на основі цистатину С виявлено знижені показники фільтрації у частини дітей з активним ЮІА, тоді як ДМАТ продемонструвала аномальні циркадні профілі артеріального тиску, зокрема його недостатнє нічне зниження (non-dipping). **Висновки.** Субклінічне ураження нирок при ЮІА може залишатися недооціненим і передувати розвитку явної нефропатії. Інтеграція кількісної оцінки білка або альбуміну сечі, рШКФ за рівнем цистатину С та ДМАТ у клінічне спостереження на основі ризику може сприяти більш ранньому виявленню ниркових порушень та своєчасному коригуванню терапії.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; ураження нирок; протеїнурія; гематурія; цистатин С; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; добовий моніторинг артеріального тиску; ендотеліальна дисфункція

Вітаємо з ювілеєм професора Юрія Володимировича Марушка!

5 жовтня 2026 року відмічає ювілей завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України Марушко Юрій Володимирович, життєвий шлях якого присвячений улюбленій професії — педіатрії.



У 1980 році Юрій Володимирович закінчив з відзнакою педіатричний факультет Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця, був занесений в «Золоту книгу пошани» КМІ.

Закінчив клінічну ординатуру на кафедрі дитячих хвороб № 1 КМІ, в 1984 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Клініко-імунологічна характеристика та лікування стафілококових захворювань у дітей раннього віку». З 1985 року працював асистентом, з 1994 року — доцентом кафедри дитячих хвороб № 1 КМІ.

У 2000 році успішно захистив докторську дисертацію на тему «Клініко-бактеріологічна та імунологічна характеристика дітей, які часто хворіють, і диференційовані методи їх лікування». З 2003 року вченою радою НМУ обраний завідувачем кафедри педіатрії № 3. Окрім завідування кафедрою, в 2005–2015 роках виконував обов'язки заступника декана, декана факультету підвищення кваліфікації викладачів ВМНЗ України I–II — III–IV р.а. НМУ імені О.О. Богомольця. Був позаштатним консультантом Комітету Верховної Ради з питань екологічної політики, природокористування та ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи (2005–2006).

З 1 серпня 2015 року кафедра педіатрії післядипломної освіти під керівництвом Ю.В. Марушка розпочала новий етап роботи — підготовку на післядипломному рівні в Інституті післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. У 2019 році започатковано викладання основ молекулярної алергодіагностики. Вперше з 2020 року проводяться спеціалізації з дитячої гастроентерології та дитячої алергології, з 2025 року — з дитячої пульмонології та ендокринології.

Ю.В. Марушко підготував 2 докторів наук і 11 кандидатів медичних наук та докторів філософії. Сьогодні керує науковою роботою 4 аспірантів. Гарант освітньої програми підготовки аспірантів за фахом «Педіатрія», голова спеціалізованої вченої ради із захисту докторських дисертацій за фахом «Педіатрія».

Має індекс Гірша: Scopus — 7, Web of Science — 1, Google Scholar — 14. Автор та співавтор більше ніж 1200 наукових статей. Співавтор і редактор 15 монографій, 9 підручників та 75 навчальних посібників.

Ю.В. Марушко — висококваліфікований лікар-педіатр, має вищу кваліфікаційну категорію. Пріоритетні наукові напрями роботи: реабілітація дітей з рекурентними респіраторними інфекціями, артеріальна

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

гіпертензія, патологія травного каналу, забезпеченість дитячого організму мікроелементами, лактазна недостатність, проблеми алергічної патології у дітей, питання розвитку здорової дитини; медична етика та деонтологія в педіатрії.

Ю.В. Марушко — член правління Асоціації педіатрів України, відповідальний секретар Асоціації педіатрів України, член редакційної ради двох фахових медичних журналів. Нагороджений Почесною грамотою МОН України, Почесною грамотою МОЗ України, Подякою Київського міського голови, вченої ради НМУ імені О.О. Богомольця.

Юрій Володимирович повний енергії, ідей, творчих планів, які зараз з успіхом впроваджуються на кафедрі педіатрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Щиро вітаємо з ювілеєм!

Асоціація педіатрів України
Колектив кафедри педіатрії
післядипломної освіти
Інституту післядипломної освіти НМУ імені
О.О. Богомольця
Співробітники редакції журналу