

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АМАШ АНАСТАСІЯ ГРИГОРІВНА

УДК: 616-053.3-056.25:613.221:614.78/.79(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ НАГЛЯДУ ЗА ДІТЬМИ ГРУДНОГО ТА РАНЬОГО
ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ВИГОДОВУВАННЯ ТА ЕКОЛОГІЧНИХ
УМОВ РАЙОНУ ПРОЖИВАННЯ.

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ А.Г. Амаш

Науковий керівник: Фролова Тетяна Володимирівна,
доктор медичних наук, професорка

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Амаш А.Г. Оптимізація нагляду за дітьми грудного та раннього віку залежно від виду вигодовування та екологічних умов району проживання.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – «Педіатрія», 22 - «Охорона здоров'я». – Харківський національний медичний університет, Харків, 2021.

Захист дисертації відбудеться на базі Харківського національного медичного університету.

Важливість питання раціонального харчування дитини раннього віку та його вплив на функціонування фізіологічних систем доведена багатьма вітчизняними та міжнародними дослідженнями [1, 2, 3, 4, 5]. Тим не менш, питання нутритивного забезпечення дитячого організму грудним молоком або його штучними замінниками, терміни та послідовність введення продуктів прикорму в залежності від виду вигодовування залишаються дискутабельними серед науковців, висвітлюються в сучасних наукових джерелах, міжнародних та вітчизняних клінічних протоколах та рекомендаціях.

На тепер, не зважаючи на втрату чинності, в Україні у питаннях харчування дітей першого року життя педіатри дотримуються рекомендацій Наказу МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років», які мають розбіжності з гайдлайнами ESPGHAN, Американської Академії Педіатрії та Європейської Академії Алергії та Клінічної Імунології в питаннях тривалості вигодовування виключно грудним молоком та термінів початку введення прикорму.

Довгостроковий вплив на здоров'я дитини виду вигодовування та дефіцитного стану матері під час вагітності та лактації є актуальним питанням сучасної педіатрії. Під час ранніх критичних періодів внутрішньоутробного та

постнатального розвитку організм дитини може реагувати на недостатнє нутритивне забезпечення з подальшим формуванням порушень на клітинному, молекулярному та біохімічному рівнях. Відтерміновані наслідки таких розладів формують концепцію «метаболічного програмування» [1].

Одним з найважливіших факторів, що обумовлюють стан здоров'я дитячого організму, є його мінеральний профіль, який має залежність не тільки від аліментарного забезпечення, а й від умов навколишнього середовища в якому мешкає дитина. Фізіологічний баланс між макро- і мікроелементами (МЕ) є обов'язковою умовою для забезпечення нормальної життєдіяльності організму людини, що особливо важливо для зростаючого дитячого організму.

Важливо відмітити особливості обміну МЕ в організмі людини, а саме їх взаємодію одного з одним, що проявляється у вигляді синергічних або антагоністичних ефектів [2]. Так, одним з дестабілізуючих факторів в обміні есенціальних елементів (ЕЕМ) є надлишок надходження в організм людини важких металів з продуктами харчування, водою та повітрям, особливо із забрудненого екологічного середовища промисловими виробництвами, вихлопами автівок, тощо. Токсиканти спричиняють дефіцит ЕЕМ та призводять до розвитку мікроелементозів.

Усе вищезазначене обумовило актуальність виконання нашого дослідження метою якого стала оптимізація нагляду за дітьми грудного та раннього віку залежно від виду вигодовування, екологічних умов району проживання на підставі визначення нутритивного статусу, мінерального гомеостазу та рівня фізичного розвитку.

В три етапи проведено комплексне обстеження 152 дітей, народжених та постійно проживаючих у м. Харкові. На I етапі дослідження діти у віці 5 місяців були розподілені на групи з урахуванням виду вигодовування та району мешкання: I група – 79 дітей, які отримували виключно грудне вигодовування, з них I-а група - 35 дітей, які мешкають в умовно-чистому районі (УЧР) та I- б група - 44 дитини, які мешкають в умовно-брудних районах (УБР); II група

– 73 дитини, які отримували штучне вигодовування, з них II-а група - 32 дитини, які мешкали в УЧР та II-б група - 41 дитина, яка мешкали в УБР.

На I етапі дослідження було обстежено також 79 матерів дітей I-а та I- б груп через 5 місяців після пологів.

На II та III етапах дослідження згідно з дизайном було обстежено 152 дитини I-а, I-б, II-а та II-б груп у віці 1-го та 3-х років.

Критеріями включення дітей в дослідження були: народження у терміні гестації 38-40 тижнів з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів, постійне проживання родин в м. Харкові. Критеріями виключення дітей з дослідження були: наявність спадкової та супутньої хронічної соматичної патології, вживання дитиною мінеральних або вітамінних комплексів протягом кожного етапу дослідження (окрім профілактичної дози вітаміну D), незадовільні матеріально-побутові умови життя.

Аналіз отриманих результатів показав, що незбалансованість харчового раціону матерів, в тому числі й за мінеральною складовою має вплив на формування мінерального профілю дітей, сприяючи розвитку аліментарно-залежних станів.

Розширено уявлення щодо мінерального профілю пари «мати-дитина». За допомогою моніторингу рівнів вмісту ME в зразках волосся дітей/матерів та грудному молоці обґрунтовано доцільність проведення ранньої корекції нутритивно-залежних станів на етапі доклінічних проявів у дітей віком від 5 місяців до трьох років життя.

Визначено значне зниження рівня заліза в зразках волосся дітей, які отримували грудне вигодовування у порівнянні з його вмістом у дітей, які знаходилися на штучному вигодовуванні. Встановлено, що в зразках волосся матерів в період лактації рівень заліза був значно знижений.

Доведено, що наявність залізодефіциту у лактуючих матерів та введення першого прикорму після 6 місяців життя сприяють розвитку аліментарно-залежної залізодефіцитної анемії у дітей.

Визначено, що у дітей віком 5 місяців, які народжені від матерів із залізодефіцитом і отримували виключно грудне вигодовування, залізодефіцитна анемія розвивається в 4 рази частіше, ніж у дітей, які знаходилися на штучному вигодовуванні, що може бути наслідком дефіциту заліза в раціоні матерів в період лактації та недостатньою кількістю заліза протягом доби в раціоні дітей.

Аналіз результатів кореляційного аналізу показав позитивний кореляційний зв'язок між рівнями феритину, заліза в волоссі та добовим споживанням заліза дитиною.

Визначені предиктори розвитку залізодефіцитної анемії у дітей першого року життя, а саме: зниження рівня заліза в зразках волосся дітей менш ніж 25-28 мкг/г, зниження рівня заліза в раціоні дітей нижче 4,0 мг/добу.

Встановлено, що у дітей 1-го року життя, які отримували грудне вигодовування при зниженні добової норми споживання заліза, цинку, кальцію, йоду, міді спостерігається зниження вмісту Fe та відповідні до віку рівні Ca, Zn, I, Cu в зразках волосся.

Дані, що отримані в ході виконання дослідження сприяють уточненню уявлення про мінеральний профіль дітей грудного та раннього віку, які проживають в різних за екологічними умовами районах великого міста та мають різне нутрієнтне забезпечення. Так, встановлено залежність між низьким добовим аліментарним забезпеченням Fe, Ca, Zn, Cu, I та зниженням їх вмісту в зразках волосся дітей у віці 3 років, не зважаючи від району проживання.

На кожному з трьох етапів дослідження визначено підвищення рівню хрому в зразках волосся дітей. Встановлен кореляційний зв'язок між вмістом Cr в волоссі дітей та їх проживанням в умовно-брудному районі м. Харкова ($p=0,009$), що доводить негативний вплив стану екологічного середовища на мінеральний профіль дітей грудного та раннього віку.

Доведено, що наявність важких металів (Cr, Ti) у повітрі сприяє розвитку гострих респіраторних захворювань та гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку.

При аналізі структури захворюваності дітей грудного та раннього віку, які постійно мешкають в умовно-брудних районах м. Харкові та мають дисбаланс мінерального профілю і наявність важких металів (Cr, Ni, Ti) у зразках волосся, встановлена висока частота випадків гострого обструктивного бронхіту та загострень атопічного дерматиту на відміну від дітей, які проживають в умовно-чистому районі, що стало приводом для розгляду цих захворювань, як еко-залежних.

Обґрунтовано та запропоновано методи раннього прогнозування розвитку гострого обструктивного бронхіту та загострень атопічного дерматиту у дітей грудного віку із урахуванням елементного статусу дітей та екологічних особливостей районів проживання в умовах великого міста.

Ключові слова: діти грудного і раннього віку, фізичний розвиток, нутритивне забезпечення, мінеральний профіль, екологічні умови району проживання, гострий обструктивний бронхіт, атопічний дерматит.

ABSTRACT

Amash A.G. Optimization of infants' and toddlers' observation based on the type of feeding and ecological conditions of the residence area. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 14.01.10 "Pediatrics" (228-Pediatrics) - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2021.

The defense of the dissertation will be held on the basis of Kharkiv National Medical University.

Importance of the issue of rational toddlers' nutrition and its impact on the physiological systems functioning has been proven by many domestic and international studies [1, 2, 3, 4, 5]. However, the issue of nutritional provision of the child's body with breast milk or its artificial substitutes, timing and sequence of complementary foods introduction depending on the type of feeding, remain debatable among the scientists and are covered in modern scientific sources, international and domestic clinical protocols and recommendations.

At present in Ukraine, despite the expiration, in matters of infants' nutrition pediatricians follow the recommendations of the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 20.03.2008 № 149 "On approval of the Clinical Protocol of Medical Care for a Healthy Child Under 3 Years of Age" which have disagreements with the guidelines of ESPGHAN, the American Academy of Pediatrics and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology on the duration of breastfeeding and on the timing of the complementary foods introduction.

A long-term impact on the child's health of breastfeeding type, a deficient mother's state during pregnancy and lactation is a topical issue in modern pediatrics. During the early critical periods of fetal and postnatal development, the child's organism may respond to insufficient nutrition supplementation, followed by the formation of disorders at the cellular, molecular and biochemical levels. Delayed consequences of such disorders form the concept of "metabolic programming" [1].

One of the most important factors that determine the state of the child's health is its mineral profile, which depends not only on alimentary support, but also on the ecological conditions in which a child lives. Physiological balance between macro- and microelements (ME) is a prerequisite for the normal functioning of the human body, which is especially important for a growing child's organism.

It is important to note the peculiarities of ME metabolism in the human body, namely their interaction with each other, which manifests itself in the form of synergistic or antagonistic effects [2]. Thus, one of the destabilizing factors in the metabolism of essential elements (EEM) is the excess of heavy metals in the human body with food, water and air, especially from the environment polluted by industrial production, car exhaust, etc. Toxicants cause EEM deficiency and lead to the development of trace elements.

All above determined the relevance of our study which aimed to optimize infants' and toddlers' observation based on the type of feeding and ecological conditions of the residence area on the basis of determining nutritional status, mineral homeostasis and physical development level.

A comprehensive study of 152 children born and permanently living in Kharkiv was conducted in three stages. At the first stage of the study, children of 5 months old age were divided into groups based on the type of breastfeeding and area of residence: group I - 79 children who received exclusively breastfeeding, of whom group I-a - 35 children living in a relatively clean areas (RCA) and I-b group - 44 children living in relatively dirty areas (RDA); group II - 73 children who received artificial feeding, of whom group II-a - 32 children living in RCA and group II-b - 41 children living in RDA.

At the first stage of the study 79 mothers of the children of I-a and I-b groups were also examined within 5 months after giving birth.

At the second and third stages of the study 152 children of I-a, I-b, II-a and II-b groups at the age of 1 and 3 years were examined according to the design.

The criteria of children's inclusion in the study were: birth in the gestation period of 38-40 weeks with a rating of 8-9 points on the Apgar score and permanent residence

in Kharkiv. The criteria of children's excluding from the study were: presence of hereditary and concomitant chronic somatic pathology, children's consumption of mineral or vitamin complexes during each stage of the study (except for a prophylactic dose of vitamin D) and unsatisfactory living conditions.

Analysis of the results showed that mothers' nutritional diet imbalance, including mineral imbalance, has an influence on the children's mineral profile formation, causing the emergence of alimentary-dependent conditions.

In the dissertation the idea of the mineral profile of "mother-child" pair is expanded. With the help of monitoring of ME content levels in the samples of children's and mothers' hair and in breast milk, the expediency of early children's nutritional-dependent conditions correction at the stage of preclinical manifestations was substantiated.

A significant decrease of iron levels in hair samples of children, who received breastfeeding compared to its content in children's samples, who received artificial feeding was determined. It was found that iron levels were significantly reduced in mother's hair samples during lactation.

It has been proved that the iron deficiency presence in lactating mothers' and the introduction of the first supplement after 6 months of life contribute to the development of children's alimentary-dependent iron deficiency anemia.

It was determined that 5-months aged children, who were born to mothers with iron deficiency and received exclusive breastfeeding have iron deficiency anemia 4 times more often than children, who were artificially fed, which could be a consequence of iron deficiency in mothers' diet during lactation and lack of iron during the day in the children's diet.

Analysis of the results of the correlation analysis showed a positive correlation between ferritin and iron levels in the hair and the daily child's iron consumption.

Predictors of infant's iron deficiency anaemia have been determined. They are: iron level reduction in children's hair samples less than 25-28 mkg/g and iron level reduction in the children's diet below 4.0 mg/day.

It was found that infants, who received breastfeeding with a decrease of iron, zinc, calcium, iodine, copper daily consumption had a decrease of age-appropriate level of Fe, Ca, Zn, I, Cu in hair samples.

The data obtained during the study help to clarify the ideas about the mineral profile of infants and toddlers living in different ecological conditions of the large city, taking into account their nutrition supplementation. Thus, a relationship between the low daily Fe, Ca, Zn, Cu, I supplementation and a decrease of their content in hair samples of 3-years aged children despite the area of residence has been established.

At each of the three stages of the study an increase of chromium level in the children's hair samples was determined. Correlation between the content of Cr in the children's hair and their residence in the conditionally dirty area of Kharkov ($p = 0.009$) was established. All of these prove the negative impact of the environmental conditions on the infants' mineral profile.

It has been proved that the presence of heavy metals (Cr, Ti) in the air contributes to the development of infants' acute respiratory diseases and wheezing.

When analyzing the morbidity pattern of infants and toddlers, who live permanently in relatively dirty areas of Kharkiv, have an imbalance of mineral profile and the heavy metals presence (Cr, Ni, Ti) in hair samples, a high frequency of cases of wheezing and atopic dermatitis exacerbation was established in contrast to children, who live in a relatively clean area. This fact was the reason for treating these diseases as eco-dependent.

Methods of early prediction of development of infants' wheezing and atopic dermatitis, taking into account the elemental children's status and ecological conditions of residence areas in a large city were substantiated and proposed.

Key words: infants, toddlers, physical development, nutrition supplementation, mineral profile, ecological conditions of residence area, wheezing, atopic dermatitis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД – атопічний дерматит

ГВ – грудне вигодовування

ГОБ – гострий обструктивний бронхіт

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ЕЕМ – есенціальні мікро- та макроелементи

ІМТ – індекс маси тіла

КД – контактний дерматит

МЕ – мінеральні елементи

МП – мінеральний профіль

УБР – умовно брудні райони

УЧР – умовно чистий район

ФР – фізичний розвиток

ШВ -штучне вигодовування

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Охалкіна ОВ, Амаш АГ. Вплив виду вигодовування на макро- та мікроелементний профіль дітей раннього віку. *ScienceRise*. 2016;4(3):38-42.
2. Охалкіна ОВ, Амаш АГ, Дубоносів ВЛ. Мінеральний профіль дітей раннього віку та його вплив на рівень фізичного розвитку. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016;16(4 ч. 1):171-4.
3. Фролова ТВ, Амаш АГ. Вплив виду вигодовування на рівень цинку та фізичний розвиток дітей першого року життя. *Современная педиатрия*. 2018;(8):55-60.
4. Frolova TV, Lazurenko VV, Pasiyeshvili NM, Amash AG, Bilyi YY, Stenkova NF. Placental dysfunction: health status, nutritional status and mineral profile of a mother-child pair. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(1):95-8.
5. Frolova TV, Amash AG, Vysotska OV, Strashenko HN. The prediction of wheezing development among infants living in large industrial cities. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва*. 2020;20(1):123-7.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Амаш АГ, Сенаторова АВ, Коліушко КГ. Вплив нутритивного забезпечення дітей раннього віку на розвиток дефіциту заліза. В: *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Збірник тез Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021.с. 16-18.*
7. Амаш АГ. Роль забруднення важкими металами в виникненні загострень атопічного та контактного дерматитів у дітей раннього віку. В: *Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2021 Січ 18-20; Харків. Харків; 2021. с. 401-2.*

8. Фролова ТВ, Лазуренко ВВ, Амаш АГ. Аналіз мінерального гомеостазу пари «мати-дитина». В: Медична наука та практика: виклик і сьогодення. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції; 2019 Серп 23-24; Львів. Львів: Львівська медична спільнота; 2019. с. 54-7.
9. Фролова ТВ, Амаш АГ. Використання методу інфрачервоної спектроскопії сироватки крові для визначення характерних спектрів у дітей, які знаходяться на різних видах вигодовування. В: Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині. Збірник тез всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2019 Квіт 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя; 2019. с. 58-9.
10. Висоцька ОВ, Амаш АГ, Фролова ТВ. Спосіб прогнозування частоти випадків гострого респіраторного захворювання у дітей раннього віку з урахуванням рівнів цинку та магнію. В: ІСМ-2019. Інформаційні системи та технології в медицині. 2-га Міжнародна науково-практична конференція: збірник наукових праць; 2019 Лист 28-29; Харків. Харків: НАУ «ХАІ»; 2019. с. 133-5.
11. Амаш АГ. Залежність мінерального профілю дітей від харчового раціону матерів та виду вигодовування. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2019 Берез 19-20; Харків. Харків; 2019. с. 28-30.
12. Amash A, Abubakr A. Correlation between zinc level and physical development of infants. В: Актуальні питання сучасної медицини. 16-та Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців: тези доповідей; 2019 Берез 28-29; Харків. Харків; 2019. с. 314-5.
13. Фролова ТВ, Амаш АГ. Результати моніторингу рівню цинку у дітей в залежності від видів вигодовування. В: Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук. 2-га

- Міжнародна заочна науково-практична конференція; 2017 Жовт 30; Миколаїв. Миколаїв; 2017. с. 48-9.
14. Amash A., Sharapanuk L. The research of Zincs level to different types of feeding in infant. В: Сучасна медицина: тенденції та перспективи розвитку. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної медичної конференції; 2018 Лип 9; Жешув. Жешув; 2018. с. 9-12.
 15. Amash A. The correlation between types of feeding and mineral profile of infants. В: Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017. Сборник тезисов и докладов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск: БГМУ; 2017. с. 1182.
 16. Фролова ТВ, Охалкіна ОВ, Амаш АГ. Особливості формування мінерального статусу дітей першого року життя в залежності від виду вигодовування. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Науково-практична конференція молодих вчених-педіатрів та дитячих хірургів з міжнародною участю; 2017 Лют 9; Харків. Харків; 2017. с. 68-9.
 17. Охалкіна ОВ, Амаш АГ. Особливості елементного профілю дітей грудного віку в залежності від виду вигодовування. В: Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря Матеріали Міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті проф. Ю. В. Белоусова; 2016 Жовт 20-21; Харків. Харків; 2016. с. 49-50.
 18. Амаш АГ. Вплив виду вигодовування та мінерального забезпечення на рівень фізичного розвитку дитини. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали 1-ої науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2016 Берез 16; Харків. Харків; 2016. с. 3.
 19. Амаш АГ. Порівняльна характеристика елементного профілю дітей першого року життя в м. Харкові (Україна) та м. Віндхоек (Намібія). В: Матеріали 6-ої міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених; 2015 Трав 15; Вінниця. Вінниця; 2015. с. 52.

20. Amash A. Correlation of calcium-magnesium profile in infants. 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists; 2015 May 15-16; Kharkiv. Kharkiv; 2015. p. 155.
21. Амаш АГ. The role of chromium in the development of allergies in children of Kharkiv. В: 19-й міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Л. Я. Ковальчука: матеріали конгресу; 2015 Квіт 27-29; Тернопіль. Тернопіль; 2015. с. 169.
22. Амаш АГ, Фролова ТВ. Гендерні особливості макроелементного профілю дітей першого року життя в м. Харків. В: Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали 4-ї міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 210-річчю Харківського національного медичного університету; 2015 Квіт 21-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2015. с. 191-2.
23. Амаш АГ. Незалежний моніторинг вигодовування дітей першого року життя. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2015 Січ 20; Харків. Харків; 2015. с. 204-5.
24. Амаш АГ. Співвідношення макроелементного профілю у дітей першого року життя. В: Сучасні аспекти медицини і фармації-2015. Збірник тез всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю; 2015 Трав 14-15; Запоріжжя. Запоріжжя; 2015. с. 53.

**Праці, в яких додатково відображаються наукові результати
дисертації:**

25. Фролова ТВ, Щербань МГ, М'ясоєдов ВВ, Амаш АГ та ін. Екологічна патологія хімічного генезу. Охорона здоров'я дітей: монографія. Фролова ТВ, Щербань МГ, редактори. Харків: ХНМУ; 2019. 100 с.
26. Амаш АГ, Фролова ТВ, Висоцька ОВ, Страшенко ГМ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб

прогнозування атопічного дерматиту у дітей. Патент України
UA 141540 U. 2020 Квіт 10.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	11
ЗМІСТ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ..	25
1.1. Сучасні аспекти вигодовування дитини.....	25
1.2. Роль метаболічного програмування у формуванні нутритивного статусу, фізичного розвитку та розвитку нутритивно-залежних станів у дітей.....	33
1.3. Формування мінерального профілю дитини: залежність від виду вигодовування, особливостей введення прикорму та умов навколишнього середовища.....	42
1.4. Фізичний розвиток та його взаємозв'язок з нутритивним забезпеченням у дітей.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	55
РОДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ.....	63
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ, НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ І МІНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ РІЗНІ ВИДИ ВИГОДОВУВАННЯ І МЕШКАЮТЬ В РІЗНИХ ЗА ЕКОЛОГІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РАЙОНАХ ВЕЛИКОГО МІСТА	75
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ З УРАХУВАННЯМ РІВНІВ Тi ТА Cr У ВОЛОССІ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВИХ РАЙОНАХ ВЕЛИКОГО МІСТА.....	100
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЗАГОСТРЕНЬ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВИХ РАЙОНАХ ВЕЛИКОГО МІСТА.....	107
ВИСНОВКИ.....	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	117
ДОДАТКИ.....	140

ВСТУП

Актуальність теми. Добре відомо, що на формування здоров'я дітей мають значний вплив природні, антропогенні, соціально-економічні та побутові фактори сучасного суспільства.

Особливе значення для підтримки здоров'я дитини має повноцінне та збалансоване постачання її організму необхідними нутрієнтами згідно вікових потреб. Період грудного віку та раннє дитинство характеризуються швидкими темпами росту і розвитку органів та систем, потребуючи збалансованого споживання харчових речовин, що є ключовим фактором повної реалізації генетичного потенціалу, забезпечення оптимального розумового розвитку та адекватної імунної відповіді. Відповідно, недостатнє або неякісне харчування в перші роки життя дитини може мати значні негативні наслідки для її здоров'я, а саме негативний вплив на психомоторний та фізичний розвитки, формування соматичної патології та аліментарно-залежних станів [1].

Грудне молоко розглядається у якості «золотого стандарту» харчування дитини першого року життя. Воно має збалансований склад харчових речовин, оптимальну температуру, максимальну біодоступність, наявність біологічно активних речовин та комплекс захисних факторів, сприяючи гармонійному формуванню та функціонуванню органів та систем дитини [2].

Грудне вигодовування виступає «ланцюгом» між нутритивним забезпеченням і мінеральним профілем матері та дитини, що, в свою чергу, дає підстави розглядати їх нутритивний статус та мінеральний профіль, як єдину систему гомеостазу в парі «мати-дитина».

Незважаючи на переваги грудного вигодовування, в Україні ще й досі зберігається значний відсоток дітей, які отримують штучні суміші [3].

Довгостроковий вплив грудного та штучного вигодовування в періоді грудного та раннього дитинства має відтерміновані наслідки у вигляді порушень на клітинному, молекулярному та біохімічному рівнях, формуючи концепцію «метаболічного програмування» [4].

Окрім впливу виду вигодовування на метаболічне програмування дітей, слід особливу увагу приділити введенню продуктів прикорму та формуванню у них «харчової поведінки» в періоді раннього дитинства із розрахунку розвитку відтермінових порушень в стані здоров'я в наслідок нутрієнтного дисбалансу.

Одним з найважливіших факторів, що обумовлюють стан здоров'я дитячого організму, є його навколишнє середовище.

Дослідження багатьох авторів присвячені питанню екологічного фактору впливу на дитячий організм [5,6,7,8], що являє собою індикатор актуальних змін в стані навколишньої середовища. Спостерігається тенденція до збільшення частоти виникнення респіраторних та алергічних захворювань у дітей, які проживають в умовах великого промислового міста, що згідно літературним даним пов'язано з подразнюючої дією токсичних речовин і зниженням загального супротиву організму до них [8,9,10,11].

Пряму залежність як від особливостей навколишнього середовища, так і від аліментарного забезпечення, має фізичний розвиток, який є основним показником стану здоров'я зростаючого дитячого організму та потребує постійного моніторингу, особливо в періоді грудного та раннього віку.

Ураховуючи скасування 01.09.2021 р. «Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років (Наказ МОЗ № 149 від 20.03.2008 р.)» [12] та відсутність нових чинних рекомендацій для педіатрів та сімейних лікарів, актуальним питанням сучасної української педіатрії стає оптимізація нагляду за дітьми грудного та раннього віку з урахуванням видів вигодовування та екологічного стану району проживання родин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Роботу виконано у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету за темою: «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0120U102471). Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук,

обстеження й формування груп дітей за видом вигодовування та місцем проживання, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів і підготовку публікацій до друку.

Мета дослідження. Оптимізація нагляду за дітьми грудного та раннього віку залежно від виду вигодовування, екологічних умов району проживання на підставі визначення нутритивного статусу, мінерального гомеостазу та рівня фізичного розвитку.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні **завдання:**

1. Визначити особливості фізичного розвитку дітей грудного та раннього віку, які отримують різні види вигодовування.
2. Визначити нутритивний статус і мінеральний профіль пари «мати-дитина», які проживають в різних за екологічними характеристиками районах великого міста.
3. Визначити нутритивний статус і мінеральний профіль дітей грудного та раннього віку, які мешкають в різних за екологічними характеристиками районах великого міста.
4. Встановити найбільш поширені нутритивно-залежні стани у дітей грудного та раннього віку, які мешкають в умовах великого міста, та визначити прогностичні предиктори їх розвитку.
5. Встановити найбільш поширені еко-залежні стани у дітей залежно від екологічних умов проживання.
6. Розробити прогностичні моделі ризику розвитку еко-залежних станів у дітей.

Об'єкт дослідження: стан здоров'я дітей грудного та раннього віку

Предмет дослідження: антропометричні показники, показники нутритивного статусу, рівні есенціальних (Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn), умовно-есенціальних (As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si), токсичних (Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Tl) та потенційно токсичних (Ge, Au, In, Rb, Ag, Ti, Ti, U, W, Sn, Zr) макро- та мікроелементів.

Методи дослідження: анамнестичний, загально-клінічний, фізико-хімічні, метод аплікаційного патч-тестування, аналітико-статистичний.

Наукова новизна роботи. Проведено оцінку нутритивного забезпечення пари «мати-дитина» на етапі введення першого прикорму при грудному вигодовуванні з урахуванням мінерального статусу та екологічної характеристики місця проживання, що дозволило визначити предиктори формування нутритивних та еко-залежних станів.

Доведено взаємозв'язок між видом вигодовування та рівнем фізичного розвитку в ранньому віці, а саме профілактичний вплив грудного вигодовування на розвиток надмірної ваги у дітей в майбутньому.

Визначені вікові особливості мінерального профілю дітей із урахуванням їх нутритивного забезпечення та екологічного стану району проживання родин, а саме тенденцію до зменшення рівнів заліза, кальцію, цинку та йоду в зразках волосся дітей відповідно до нутрієнтного дефіциту протягом грудного та раннього періода дитинства. Підвищений вміст хрому, стронцію, свинцю та титану в зразках волосся дітей, не залежно від вид вигодовування та віку, встановлено у дітей, які проживали в умовно-брудних районах м.Харкова.

Визначено, що зниження рівня заліза у дітей в зразках волосся менш ніж 25-28 мкг/г та в раціоні харчування нижче 4,0 мг/добу можна розглядати у якості прихованого залізодефіциту та як предиктор розвитку залізодефіцитної анемії в подальшому.

Уперше розроблені та успішно апробовані прогностичні моделі впливу екотоксикантів, а саме важких металів (Ni, Cr, Ti), на розвиток гострого обструктивного бронхіту та загострень atopічного дерматиту у дітей з урахуванням екологічних характеристик району проживання.

Наукову новизну роботи підтверджено державним патентом України на корисну модель №141540 «Спосіб прогнозування atopічного дерматиту у дітей» від 10.04.2020 р.

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований моніторинг рівню фізичного розвитку дітей грудного та раннього віку кожні 6 місяців з аналізом вигодовування та харчування, надає можливість практикуючим педіатрам і/або лікарям загальної практики-сімейної медицини впливати на метаболічне програмування розвитку ожиріння у дітей в подальшому.

Комплексна оцінка мінерального профілю пари «мати-дитина» дозволяє лікарям практичних закладів охорони здоров'я своєчасно проводити профілактичні заходи щодо розвитку нутритивно-залежних станів у дітей, які знаходяться на виключно грудному вигодовуванні.

Проведення аналізу нутритивного та мінерального статусу дітей грудного віку дозволяє лікарю-педіатру та сімейному лікарю індивідуалізувати схеми введення прикорму.

Розроблені та апробовані прогностичні моделі ризику розвитку гострого обструктивного бронхіту та загострень атопічного дерматиту у дітей з урахуванням екологічних характеристик району проживання дозволяють лікарям практичних закладів охорони здоров'я підвищити рівень надання медичної допомоги дітям раннього віку.

Результати дослідження впроваджено в практичну та освітню діяльність: КЗОЗ «Харківська міська багатопрофільна лікарня №18 (м. Харків), КНП «Обласна клінічна дитяча лікарня» Кіровоградської обласної ради (м. Кропивницький), ТОВ «Центр здоров'я доктора Артемчука» (м. Харків), кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету (м. Суми) та кафедри внутрішньої медицини Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне).

Особистий внесок здобувача. Здобувачка самостійно обрала напрямок дослідження, розробила його дизайн та індивідуальні карти дослідження, сформулила групи обстежених, виконала клінічний етап і проаналізувала та узагальнила отримані результати. Особисто виконано статистичну обробку

даних, що були отримані, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Підготовка матеріалів до друку, апробація отриманих результатів на наукових форумах різних рівнів, їх впровадження у заклади практичної охорони здоров'я були проведені здобувачкою самостійно.

Апробація роботи. Основні результати, що отримані в ході виконання роботи були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських та міжнародних конференціях, конгресах: ІХ Міжнародна науково-практична конференція алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення алергічних захворювань» (9 квітня 2021 р., м. Харків), Міжвузівська онлайн конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (18-20 січня, 2021 р., м. Харків), УАП 2019: ІІІ міжнародний конгрес «Здоров'я дитини» за офіційної участі Литовської педіатричної асоціації, грузинської академії педіатрії, академії педіатрії Нідерландів (13-14 вересня 2019 р., м. Львів), Міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченої пам'яті проф. Ю.В. Белоусова «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології і практиці дитячого та сімейного лікаря» (20-21 жовтня 2016 р, м. Харків), ХVІ міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (28-29 березня 2019 р., м. Харків).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 26 наукових праць, з них 4 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в закордонному журналі, який входить до наукометричної бази Scopus, 1 монографія; 1 державний патент України на корисну модель, 19 тез у матеріалах наукових форумів різних рівнів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 137 сторінках машинописного тексту за загальноприйнятою формою і складається з анотації, вступу, розділів огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, клінічної характеристики,

власних досліджень, результатів прогностичного моделювання, висновків, практичних рекомендацій та додатків.

Перелік використаної літератури містить 177 наукових джерела, з яких 64 - кирилицею та 113 -латиницею. Робота проілюстрована 11 рисунками та 21 таблицями.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

1.1. Сучасні аспекти вигодовування дитини

Важливість питання раціонального харчування дитини раннього віку та його вплив на функціонування фізіологічних систем не викликає сумніву [13, 14, 15, 16, 17]. Проте, питання нутритивного забезпечення дитячого організму грудним молоком або його штучними замінниками, терміни та послідовність введення продуктів прикорму в залежності від виду вигодовування залишаються дискусійними серед науковців, висвітлюються в сучасних наукових джерелах, міжнародних та вітчизняних клінічних протоколах та рекомендаціях.

На тепер в Україні у питаннях харчування дітей першого року життя педіатри дотримуються рекомендацій Наказу МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» та рекомендацій ВООЗ, 2016 р., які передбачають виключно грудне вигодовування дітей віком до 6 місяців життя без введення в їх раціон додаткової рідини у вигляді води, чаїв, соків, відварів, тощо.

Склад грудного молока не тільки компенсує потреби харчового забезпечення, а ще є одним з найважливіших постнатальних факторів метаболічного та імунологічного програмування здоров'я немовля. Доведено, що материнське молоко може змінювати фенотип людини, впливаючи на експресію генів, не зважаючи на генетичну схильність до тієї чи іншої патології [18].

Адаптування складу грудного молока під потреби зростаючої дитини першого року життя відбувається не тільки під час усього періоду лактації жінки, а, навіть, протягом одного годування. Ці властивості обумовлені еволюційним феноменом, що забезпечує баланс між можливостями організму матері задовольнити потреби дитини і здібностями її організму максимально повно і ефективно засвоїти всі необхідні нутрієнти.

Профілактичний ефект грудного вигодовування щодо ряду захворювань досягається завдяки наявності факторів захисту (секреторний Ig A, Ig G та M компонент компліменту, лізоцим, лактоферин, інтерферони, цитокіни, В- і Т-лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги, моноцити, жирні кислоти, антимікробні пептиди тощо), які суттєво знижують ризики розвитку: інфекцій респіраторного тракту та кишківника, вуха та сечовивідної системи [19,20,21,22]; сепсису [23, 24]; серцево-судинних захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію [19]; діабету 1 та 2 типу [20]; порушень обміну ліпідів [19]; синдрому раптової смерті [25]; ожиріння в дитинстві, підлітковому віці і ранній зрілості [19]; некротизуючого ентероколіту у недоношених дітей [26, 27]; хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту [28]; обструктивного бронхіту та бронхіальної астми [19]; атопічного дерматиту [19]; карієсу [29]; лейкемії, лімфоми [30, 31] та целіакії [32, 33].

Штучне вигодовування розглядається як вимушений крок при нестачі/відсутності грудного молока або наявності абсолютних протипоказань з боку матері та/або дитини.

Замінники жіночого молока повинні відповідати міжнародним вимогам щодо якості, складу і технології виробництва, а також забезпечувати оптимальний розвиток дитини відповідно до Codex Alimentarius [<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en/>] [21], FDA (Food and Drug Administration) та EFSA (European Food Safety Authority, 2016). Сучасні виробники адаптують склад штучних сумішей максимально наближено до нутрієнтного складу грудного молока, не зважаючи на те, що, за даними літератури [34], у більшості випадків споживання виключно грудного молока дитиною віком 6 місяців задовольняє його потребу в залізі лише на 10%, цинку на 40%, кальції на 58% та фосфорі на 37%, що, як наслідок, потребує проведення профілактичних заходів шляхом введення прикорму, починаючи з 4 місяців життя.

З огляду на те, що кількість мікронутрієнтів в штучних сумішах відкоригована та є стабільною, теоретично, можна вважати, що діти, які

знаходяться на грудному вигодовуванні, потребують більш раннього введення продуктів прикорму (з 4 місяців життя), ніж діти, які отримують штучне вигодовування.

Експерти ВООЗ («World Health Organization Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age», 2005; «Organization Guiding principles for feeding of the breastfed child», 2003; «Essential nutrition actions: improving maternal, newborn, infant and young child health and nutrition», 2013) рекомендують дотримуватися єдиних принципів комплементарного харчування для дітей, не зважаючи на вид вигодовування.

На тепер залишається дискусійним питання щодо оптимальних термінів введення та асортименту продуктів прикорму. Так, згідно Наказу №149 МОЗ України та ВООЗ, 2014 р. рекомендований вік дитини для введення прикорму становить 6 місяців, що протирічить гайдлайнам Європейської Асоціації Дитячої Гастроентерології, Гепатології та Нутріціології (ESPGHAN, 2017 р.), Американської Академії Педіатрії (AAP, 2017 р.) та рекомендаціям ВООЗ для Європейського регіону (2000 р.) за якими дитина повинна отримувати перший прикорм до кінця першого півріччя життя, а саме не раніше 4 місяців і не пізніше 6 місяців життя з метою формування адекватної харчової толерантності [12, 35, 36, 37].

У віці 4-5 місяців життя у дитини підвищується активність пепсину та інших протеаз, панкреатичної амілази, посилюється секреція соляної кислоти в шлунку, дозрівають рефлексорні механізми, необхідні для проковтування напіврідкої і твердої їжі (згасання «рефлексу виштовхування ложки», готовність до жувальних рухів). У цей період також підвищуються місцеві захисні властивості слизової оболонки кишківника за рахунок зниження її проникаючої властивості, що пов'язано з дозріванням глікопротеїдного комплексу слизу і зниженням текучості мембран ентероцитів, підвищення рівня секреторного IgA та становлення механізмів антигенного блокування.

Головною вимогою до першого прикорму згідно українських вітчизняних рекомендацій є повноцінне забезпечення потреб дитини залізом та можливість продовжувати годування грудним молоком: для профілактики залізодефіцитної анемії з 6 місяців обов'язково вводяться продукти прикорму, які містять залізо (м'ясо, потім печінка, яєчний жовток і риба); не рекомендовано вживання ніяких видів чаю та кави дітям до 2-х років, оскільки ці напої перешкоджають процесу всмоктування заліза; не слід давати цільне не розведене коров'яче молоко дітям до 9 місяців (фактор розвитку залізодефіцитної анемії); цільне молоко та молочні продукти можна давати дитині з 9-12 місяців; в період введення прикорму не слід добавляти в продукти прикорму сіль, спеції; у разі появи ознак поганої переносимості продукту прикорму (порушення функції системи травлення, алергічні реакції чи ін.) слід припинити введення даного продукту прикорму і ввести інший [12].

У якості першого продукту прикорму можуть бути використані каші з круп, які переважно не містять глютену (гречка, рис, кукурудза), овочеве або фруктове пюре (<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08#Text>) [12].

У міжнародних рекомендаціях відсутні переконливі дані, які б свідчили про суттєві переваги послідовності введення окремих продуктів у якості першого прикорму або заборона на вживання страв, які містять глютен і коров'яче молоко у складі. Проте, значна увага приділяється питанню профілактики залізодефіцитної анемії у дітей раннього віку: рекомендовано починати прикорм з продуктів, збагачених залізом (м'ясо, овочі, фрукти), а також кисломолочних виробів та молочних каш, але уникаючи в раціоні дитини до 1 року життя цільного нерозведеного коров'ячого або козячого молока [35, 36].

На відміну від українських рекомендацій, міжнародні протоколи приділяють більше уваги ранньому введенню так званих «алергопродуктів» з метою профілактики харчової алергії в подальшому. Американська та Європейська академії Алергії та Клінічної Імунології надають рекомендації для первинної профілактики харчових алергій у дітей раннього віку, що мають

схожість за змістом з рекомендаціями ESPGHAN, 2017 р., а саме: матерям в період лактації рекомендовано повноцінне харчування згідно з місцевими традиціями; виключно грудне вигодовування дітей протягом перших 4-6 місяців життя; у випадках, коли не вистачає грудного молока для вигодовування дитини з високим ризиком алергії, рекомендовано використання гіпоалергенних сумішей.

Згідно ретроспективного дослідження GINI в Європі (1995 – 2010 рр.), діти, яких не вигодовували груддю та мають високий ризик розвитку алергії, повинні отримувати штучні суміші з частково- або повним гідролізом білкової молекули, що істотно знижує можливий ризик розвитку atopії, алергічного риніту та бронхіальної астми до 15 річного віку дитини (ступінь доказовості B) [38].

Австралійська асоціація клінічної імунології та алергології (ASCIA, 2017 р.) рекомендує з метою профілактики розвитку харчової алергії в старшому віці вводити різноманітні фрукти, як один з варіантів першого прикорму, незважаючи на сезон року та країну мешкання дитини [39].

За даними Канадських науковців, пізній старт введення в раціон яєць, горіхів та коров'ячого молока асоціюється з зростанням сенсibiliзації до цих продуктів [40], хоча, з іншого боку, введення до харчового раціону дитини раннього віку коров'ячого молока вважається однією з найважливіших причин дефіциту заліза та формування в подальшому залізодефіцитної анемії [29,30,31]. Відомо, що білкові фракції коров'ячого молока можуть блокувати абсорбцію заліза, спричиняти алергічні реакції та закрепи [41, 42, 43, 44], а значний їх вміст може бути причиною надмірного збільшення маси тіла та формування ожиріння у дітей [43, 45].

Однак, не було доведено профілактичний ефект розвитку алергії до яєчного білку шляхом регулярного його прийому дітьми у віці від 4 до 6 місяців, які мають спадковий ризик виникнення алергічних захворювань [46]. У інших наукових роботах були висвітлені припущення щодо вживання низьких доз білку та жовтку курячих варених яєць, у якості оральної імунотерапії [47].

Доведено, що одночасний вплив алергенів з повітря збільшує ризик виникнення анафілаксії на продукти харчування (ступінь доказовості С) [48].

Одним з дискусійних питань серед лікарів України залишається термін введення натуральних соків в раціон дитини, оскільки за радянських часів існувала рекомендація про призначення цих напоїв з 3-х місяців життя. В міжнародних протоколах та в оновленій вітчизняній клінічній настанові з питань харчування дітей перших років життя (2019 р.) рекомендований вік введення фруктових соків зазначений не раніше 12 місяців життя, у кількості 120-180 мл/добу з розведенням водою, уникаючи вживання увечері, перед сном [35, 36, 49]. Однак, згідно Наказу МОЗ № 149, фруктовий сік доцільно давати у кількості 80-100 мл у віці до 1 року, не розводячи водою [12].

Слід окремо виділити необхідність вживання різноманітних продуктів прикорму з метою забезпечення адекватного фізичного та нервово-психічного розвитку дитини на кожному етапі зростання в період з 4-23 місяців життя. В Україні норми фізіологічних потреб населення в основних харчових речовинах та енергії визначають за Наказом МОЗ України № 1073 від 02.10.2017 р.

За показниками оцінки методів диверсифікації (ВООЗ, 2019) стверджується, що різноманітний раціон передбачає споживання продуктів не менше ніж з 4-х різних груп із перерахованих: зернові, бульбоплоди та коренеплоди; бобові/стручкові, горіхи; молочні продукти; м'ясо, риба, птиця, печінка та інші субпродукти; яйця; овочі і фрукти [23].

Введення прикорму у віці 4-6 місяців життя слід починати з гомогенного пюре. Згідно рекомендацій більшості посібників ЄС та США (2017 р.), діти з 17 тижнів життя до 9 місяців можуть утримувати в роті щільну та густу консистенцію продуктів прикорму [35, 36, 50, 51], тому не має потреби доводити пюре до стану рідини.

Раціон харчування дітей віком 1-3 років має відповідати наступним принципам: продовження грудного вигодовування на 2-му році життя; раціон

харчування має бути різноманітний та щоденно включати свіжі овочі та фрукти; нежирні сорти м'яса, риби, печінка, яйця; страви повинні бути гомогенної консистенції у вигляді пюре, суфле, тефтельок, парових котлет, а фрукти та овочі дрібно порізані; до 2-х річного віку в раціоні харчування дитини молоко та молочні продукти повинні бути звичайної жирності (3,2% або 3,5%), а для дітей старше 2-х років рекомендовані молоко та молочні продукти зі зниженим вмістом жиру; використання в раціоні кисломолочних виробів; для профілактики йододефіцитних станів при приготуванні їжі слід використовувати йодовану сіль [<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08#Text>] [7].

Калорійність прикорму має відповідати віку дитини (табл.1.)

Таблиця 1.1.

Калорійність, яка повинна бути забезпечена продуктами прикорму

Вік (місяці)	6-8	9-11	12-23
Калорійність (ккал/день)	200	300	550

[<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08#Text>].

Оцінка вигодовування та харчування дитини проводиться при кожному обов'язковому медичному профілактичному огляді дитини віком до 3-х років [12].

За результатами багатоцентрового дослідження, що проведено в містах Харків, Київ, Львів встановлені сучасні особливості харчування дітей раннього віку в Україні: грудне молоко отримували 59 немовлят, 149 дітей другого та 125 дітей третього року життя. Середня тривалість грудного вигодовування становить 10,5 місяців, а середній вік дітей на момент введення молочної суміші і першого прикорму — 6 місяців. Каші входили до раціону 78,83 % дітей, яловичина - 93,47 %, свинина - 60,06 %, м'ясо птиці - 91,3 %, риба - 87,76 %, яйця - 91,81 %, сир - 94,15 %, фрукти - 99,71 % й овочі - 99,71 % дітей. Водночас

споживали немодифіковане коров'яче молоко 60 % дітей першого року життя та 88 % дітей третього року життя. Слід зазначити велику кількість дітей другого року життя, які вживали солодощі або цукерки (48 %), шоколад (33 %), горіхи (72 %), сосиски або сардельки (34 %). Дитячі каші, овочі і фрукти залишались найбільш вживаними харчовими продуктами у дітей віком 9-32 місяців. Діти 2-3-х років споживали більше м'яса всіх видів. Частота використання «недитячих» продуктів (кетчуп, соуси, майонез тощо) мала тенденцію до зростання з віком дітей [17].

Більш сучасні дані про нутритивне забезпечення дитячого населення в Україні відсутні. Вивчення міжнародних літературних джерел довели, що багатоцентрові дослідження серед дітей віком 1-3 років проводились лише в 2005-2010 рр. На думку комісії EAT- Lancet (2019 р.) це пов'язано з тим, що харчовий раціон дітей раннього віку не має суттєвого впливу на функціонування продовольчих систем та нецікавий для додаткового вивчення [24].

У свою чергу, не можливо ігнорувати результати якісного та кількісного оцінювання типового харчового раціону дітей цього віку в США та країнах Європи, де засвідчено харчовий дефіцит у залізі, калію, цинку, вітамінах E та D, надмірного споживання енергії, жиру, натрію та білків за рахунок вживання немодифікованого коров'ячого молока, зменшення в раціоні відсотку свіжих овочів та фруктів [52, 53, 55, 54, 55, 56].

Усе вищезазначене обумовлює актуальність проведення даного дослідження щодо оцінки фактичної забезпеченості нутрієнтами дітей раннього віку, які знаходяться на різних видах вигодовування та мають різні терміни введення прикорму.

1.2. Роль метаболічного програмування у формуванні нутритивного статусу, фізичного розвитку та розвитку нутритивно-залежних станів у дітей.

Довгостроковий вплив на здоров'я дитини виду вигодовування та дефіцитного стану матері за МЕ та вітамінами під час вагітності та лактації є актуальним питанням сучасної педіатрії. Під час ранніх критичних періодів внутрішньоутробного та постнатального розвитку організм дитини може реагувати на недостатнє нутритивне забезпечення з подальшим формуванням порушень на клітинному, молекулярному та біохімічному рівнях. Відтерміновані наслідки таких розладів формують концепцію «метаболічного програмування» [4].

Результати експериментальних досліджень на дрібних ссавцях та приматах (1986, 2004 р., м. Лондон) показали, що вплив харчування в ранньому віці може мати потенційно важливі довгострокові ефекти, наприклад, на рівень ліпідів крові, плазмового інсуліну, ожиріння, атеросклерозу, їх поведінку та здібності до навчання.

Відповідні дослідження серед дитячого та дорослого населення були значною мірою ретроспективними, а їх результати важкими для інтерпретації. Так, результати рандомізованого багаточентрового дослідження довели довгостроковий вплив виду вигодовування, а саме наявність нейрокогнітивних порушень зі значним зниженням IQ у віці 7-8 років у дітей, які отримували стандартну суміш на відміну від дітей, яких годували сумішшю для передчасно народжених немовлят [57,58].

За даними інших науковців підвищене споживання поживних речовин у грудному віці сприяє процесу акселерації та негативно впливає на серцево-судинну систему, що проявляється підвищенням артеріального тиску в дорослому віці [59,60].

Результати дослідження взаємозв'язку між видами вигодовування та станом здоров'я дітей дозволили припустити наявність, так званих «вікон

метаболічного програмування», коли можна спостерігати запрограмований ефект довгостроковий впливу на організм людини [61]. Так, в дослідженнях факторів розвитку серцево-судинної патології в дорослому віці, за участю передчасно народжених та доношених немовлят, доведено, що вигодовування дітей в ранньому віці грудним молоком знижує ризики розвитку серцево-судинної патології, що дозволяє припустити наявність постнатальної чутливості до серцево-судинного програмування [62,63].

Однак, звертає на себе увагу те, що для мозку більш важливим є фактор гестаційного віку плоду, ніж вид вигодовування. Таким чином, ті діти, які народилися більш незрілими, значно вразливі до впливу нервово-когнітивного програмування вигодовуванням, ніж ті, хто народився в строк [64].

Питання часу також є актуальним при визначенні термінів виникнення запрограмованого ефекту або наслідків метаболічного програмування. Доведено, що надмірний фізичний розвиток та підвищення резистентності до інсуліну у зв'язку з надмірним вигодовуванням можуть бути виявлені протягом першого року життя [65]. Існують дослідження, результати яких стверджують про позитивний вплив грудного вигодовування на рівень артеріального тиску у дітей підліткового віку. Слід зазначити, що деякі наслідки метаболічного програмування можуть посилитися в дорослому віці, тому спостереження за формуванням можливих запрограмованих ефектів має важливе значення з точки зору раннього втручання та розробки методів профілактики на етапі дитинства.

Важливість довгострокового впливу метаболічного програмування доведено рядом науковців [66, 67, 68], які підтвердили, що вид вигодовування новонароджених може бути одним з факторів як формування, так і профілактики ожиріння, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, порушень мозкової діяльності в дорослому віці, тощо.

Поряд з питаннями впливу виду вигодовування на метаболічне програмування розглядаються і особливості введення прикорму. Саме його участь у формуванні харчових уподобань та харчової поведінки можливо

розцінювати, як довгостроковий фактор впливу на стан здоров'я. На теперішній час існує велика кількість досліджень, які підтверджують цей факт і тим самим підкреслюють значущість питання своєчасного та раціонального введення прикорму [69, 70, 71, 72, 73, 74]. S.Y. Nuh і співавт. (2011) довели, що введення прикорму дітям, які перебувають на штучному вигодовуванні до 4-х місяців життя асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ожиріння в 3-и роки [75]. У той же час в роботі V.G. Moss, W.H. Yeaton, 2014 введення прикорму після 4-х місяців призводило до зниження ризику ожиріння в 2 і 4 роки у дітей, які отримували як грудне, так і штучне вигодовування [76]. Аналогічні результати були отримані і L. Daniels і співавт. [77].

Відомо, що характерний для грудного вигодовування низький білково-енергетичний індекс підвищується у період введення прикорму. Доведено, що при значенні індексу більше 15% він є фактором ризику розвитку ожиріння в подальшому. Але M. Tang і співавт., 2014 продемонстрували, що у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, підвищене споживання білка (з 5-6 місяців) за рахунок м'яса асоціюється з високими параметрами лінійного росту і збільшенням маси тіла [78]. Доведено, що високе споживання білка, особливо молочного в період введення прикорму призводить до несприятливих змін в формуванні тіла у віці 7 років і підвищує ризик розвитку ожиріння [79].

Термін введення прикорму також впливає на формування харчової толерантності. Відомо, що введення «алергенних» продуктів у період «фізіологічного вікна» (не раніше 4 та не пізніше 6 місяців життя) має профілактичну дію на розвиток алергічних захворювань в подальшому. Так, A. Zutavern і співавт. (2008) показали, що відстрочене (після 6 місяців) введення прикорму збільшує ризик харчової сенсibilізації в 6 років [80], а V.I. Nwagu і співавт. (2010) довели підвищення ризику харчової та побутової сенсibilізації в 5 років при пізньому введенні різних видів прикорму [78]. Крім того, до теперішнього часу в численних дослідженнях отримані дані про підвищення ризику розвитку алергії до окремих продуктів (злаків, яєць, риби, горіхів та ін.) при їх відстроченому введенні [81, 82, 83, 84].

Окрему увагу привертають терміни введення глютену. Так, з метою зниження ризику розвитку целиакії рекомендували уникати як раннього (до 4 місяців), так і пізнього (після 7 місяців) введення глютену і вводити його в раціон на тлі грудного вигодовування [85]. На тепер результати дослідження Prevent Celiac Disease (2015 р.) довели, що ризик формування целиакії у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні не знижується у порівнянні з дітьми, які отримують штучне вигодовування. Тобто вид вигодовування в період введення глютену, кількість глютену та його тип (продукти прикорму або суміші, що містять глютен) не впливають на ризик формування целиакії [86,87]. Відстрочене введення глютенівмісних продуктів прикорму не знижує ризик розвитку захворювання, а лише відсуває вік його маніфестації [86, 87].

Особливу увагу привертає питання харчової поведінки дорослої людини, яка формується ще на етапі внутрішньоутробного розвитку плоду та залежить від харчування матері під час вагітності [73]. Розрізнення деяких смаків починається з 7-8 місяців вагітності. Частота ковтальних рухів плоду змінюється в залежності від характеру розчинів, що поступають до складу амніотичної рідини: плід демонструє перевагу солодкому смаку і відторгнення - гіркому. Таким чином, характер харчування вагітної жінки впливає на смак амніотичної рідини, а дитина вже на етапі внутрішньоутробного розвитку знайомиться зі смаками продуктів, які вживає майбутня мама [72, 73, 88]. Це знайомство продовжує тривати після народження, коли різноманітність смаків забезпечується за рахунок грудного молока, в той час як дитина, яка перебуває на штучному вигодовуванні, щодня отримує продукт однакового смаку.

Ж.А. Mennella (2014) робить висновок про те, що діти, які знаходяться на грудному вигодовуванні легше сприймають смаки нових продуктів, особливо якщо мама регулярно вживає їх в їжу, у порівнянні з дітьми, які знаходяться на штучному вигодовуванні та отримують суміші з незмінним смаком, і на початковому етапі введення прикорму можуть зазнавати труднощів, не відчуючи смак нових продуктів, в тому числі фруктів і овочів [72]. Таким

чином, раціон харчування мами відіграє найважливішу роль у формуванні смакових звичок дитини [74].

Цікаві дані отримані щодо факторів, що впливають на споживання фруктів і овочів у дітей в старшому віці. Так, в дослідженні А.М. Ashman і співавт. (2016 р.) якість харчування і різноманітність овочів і фруктів в раціоні матері під час вагітності та годування груддю корелювали з аналогічними показниками у дітей в подальшому [89]. Збільшення споживання фруктів і овочів в ранньому віці може сприяти регулярному їх споживанню в майбутньому, що, в свою чергу, дозволить контролювати вагу і інші показники стану здоров'я [73]. Встановлено зв'язок між нерегулярним вживанням фруктів і овочів на першому році життя і у дітей у віці 6 років [71].

Таким чином, формування харчової поведінки у дитини є наслідком метаболічного програмування ще на етапі внутрішньоутробного та постнатального періодів, інформація про що надає можливість проведення профілактичних заходів для запобігання розвитку найпоширеніших захворювань у дорослому віці (ожиріння, серцево-судинна патологія, онко- та алергічні захворювань, тощо).

В свою чергу, діти раннього віку в силу активності процесів зростання, особливо чутливі до нутритивної недостатності в раціоні харчування, що стає одним з актуальних завдань для педіатрів та сімейних лікарів.

Проблема нестачі або дисбалансу в організмі незамінних нутрієнтів зумовлює розвиток аліментарно-залежних станів, серед яких надзвичайно велике значення мають хвороби щитоподібної залози, підвищена перинатальна та дитяча смертність, затримка фізичного розвитку, порушення психічних функцій, зниження працездатності та інтелектуальних здібностей, тощо [90].

Клініко-нозологічна систематизація аліментарних захворювань дуже складна у зв'язку з можливим змішаним генезом розладів харчування. Вторинні розлади харчування зазвичай зумовлені ендогенними причинами, що призводять до розвитку мальдигестії та мальабсорбції. При таких патологічних станах

відбувається погіршення засвоєння їжі, посилення катаболізму та збільшення харчових витрат, що спричиняє моно- або полінутриєнтний дисбаланс в організмі людини, а саме гіпо- та авітамінози, мінеральний дефіцит.

У більшості випадків захворювань, що пов'язані з аліментарними чинниками та генетичними особливостями метаболізму, аліментарний фактор не може розглядатися окремо у якості основної причини розвитку. Так, харчові розлади з формуванням нутритивного дисбалансу можуть виступати у якості передумови в розвитку цукрового діабету, сечо- та жовчнокам'яної хвороб, ішемічної хвороби серця, ожиріння, деяких злоякісних новоутворень, подагри, тощо.

На думку експерта European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) з питань дитячої нутриціології В. Koletzko, на даний час не існує єдиного протоколу визначення нутритивної недостатності у дітей. Найчастіше використовується антропометричний індекс, що асоційований з білково-енергетичним голодуванням (табл.1.2.)

Таблиця 1.2.

Антропометричні індекси, які асоціюються з білково-енергетичним голодуванням.

Тип білково-енергетичної недостатності	Антропометричний індекс	Тяжкість голодування			
		норма	легке	помірне	тяжке
Хронічне (зупинка росту)	Зріст до віку як відсоток від стандартного	95	90-94	85-89	<85
Гостре (виснаження)	Вага до віку як відсоток від стандартного	90	75-89	60-74	<60
	Вага до зросту як відсоток від стандартного	90	80-89	70-79	<70
	Співвідношення окружності плеча/окружності голови	>0,31	0,28-0,31	0,25-0,28	<0,25

Для оцінки нутритивного статусу найчастіше визначають альбуміни, трансферин, а також ретинолзв'язуючий білок. Альбумін, що має великий пул і досить тривалий період напіврозпаду (14-20 днів) мало свідчить про безпосередній статус живлення, оскільки може змінюватись після вливання донорського альбуміну, зневоднення, сепсису, травм, захворювань печінки. Преальбумін є стійким циркулюючим глікопротеїном, що синтезується в печінці та має період напіврозпаду 24-48 год. Концентрація преальбуміну в сироватці зменшується при захворюваннях печінки і може бути підвищеною при нирковій недостатності. Преальбумін виступає гарним маркером пулу вісцерального білка. Однак, як і альбумін, преальбумін не завжди точно відображає стан нутритивного статусу і не дає відповідь на нутритивну підтримку під час гострої запальної реакції. При періодичному вимірюванні сироваткової концентрації преальбуміну і С-реактивного білку (СРБ) можна виявити їх обернену залежність. Так, концентрація сироваткового преальбуміну зменшується, а СРБ зростає і повертається до норми після закінчення гострої стадії захворювання. Таким чином, визначення рівня СРБ у тяжких хворих може допомогти визначити, чим спричинений низький рівень сироваткових білків — стресом чи дефіцитом харчування [91].

Слід зазначити, що одним із лабораторних маркерів нутритивної недостатності є загальна кількість лімфоцитів (ЗКЛ). Цей показник імунної функції є найбільш доступним та легко обчислюється за формулою на основі кількості лейкоцитів (КЛ): $\text{КЛ/мм}^3 \times \% \text{ лімфоцитів} = \text{ЗКЛ/мм}^3$. Величина цього показника менше 1500 асоціюється з НН. У немовлят віком до 3-х місяців відхиленням від норми вважають показник менше 2500 [92]. Незалежно від нутритивного статусу показники імунологічної функції можуть змінюватись при травмі, хіміотерапії, застосуванні імуносупресантів. Деякі дослідження свідчать, що ЗКЛ є не надто інформативним маркером через низьку чутливість і специфічність.

Для розрахунку загальних енергетичних витрат (total energy expenditure — TEE) використовують суму базального енергетичного обміну (basal metabolic rate — BMR), енергетичних витрат на засвоєння їжі, фізичну активність та ріст. У лікарнях часто використовують підрахунок енергетичних витрат у стані спокою (resting energy expenditure — REE). REE може включати термогенез недавно спожитої їжі і відрізняється від BMR не більше ніж на 10 %. REE може підвищуватись при патологічних станах, таких як запалення, гарячка, хронічні хвороби (серцеві, легеневі та ін.) [93].

Для розрахунку BMR, REE, TEE на даний час використовують формули Гарріса-Бенедикта та Schofield. Однак, ряд досліджень підтвердили, що рутинне використання формул веде до неадекватної оцінки BMR, REE у різних вікових групах. Dugo et al. встановили, що вказані формули недооцінюють BMR у здорових дітей молодше 3 років [93]. Thompson et al. при аналізі енергетичних потреб практично здорових дітей встановили, що всі формули переоцінюють REE. Найгіршою оцінкою у цій віковій групі була формула Гарріса-Бенедикта, оскільки вона не дає можливість враховувати порушенням росту та особливості будови тіла у дітей [93].

У випадках недостатнього приросту маси тіла рівняння Schofield найкраще визначало BMR. Згідно з рекомендаціями ESPEN (2005), найбільш раціональна оцінка втрат енергії у дітей може визначатися саме за допомогою формул Schofield (табл. 1.3.).

Таблиця 1.3.

Формули Schofield для розрахунку BMR (ккал/день) у дітей від 0 до 18 років

Стать	Вік, роки	Формули (вага, кг)
Ч Ж	0-3	BMR=59,48*вага -30,33 BMR=59,29*вага -31,05
Ч Ж	3-10	BMR=22,7*вага +505 BMR=20,3*вага +486
Ч Ж	10-18	BMR=13,4*вага +693 BMR=17,7*вага +659

Усі вищезгадані формули розроблені на основі вивчення популяції здорових дітей і мають використовуватись обережно при різноманітних захворюваннях і супутніх розладах травлення, оскільки вони неточно відображають реальний рівень BMR. Це створює передумови до недогодовування або перегодовування дітей та формуванню негативних наслідків [92].

Усе вищезазначене дозволяє стверджувати, що недостатньо вивченим залишаються патогенетичні механізми розвитку аліментарно-залежних станів у дітей, які знаходяться на різних видах вигодовування та мають різні раціони харчування в ранньому дитинстві, що є актуальним питанням сучасної педіатрії.

1.3. Формування мінерального профілю дитини: залежність від виду вигодовування, особливостей введення прикорму та умов навколишнього середовища.

Одним з найважливіших факторів, що обумовлюють стан здоров'я дитячого організму є його мінеральний профіль, який має залежність не тільки від аліментарного забезпечення, а й від умов навколишнього середовища в якому мешкає дитина. Фізіологічний баланс між макро- і мікроелементами (МЕ) є обов'язковою умовою для забезпечення нормальної життєдіяльності організму людини, що особливо важливо для зростаючого дитячого організму.

Важливо відмітити особливості обміну МЕ в організмі людини, а саме їх взаємодія одного з одним, що проявляється у вигляді синергічних або антагоністичних ефектів та можливості взаємної активізації або затримки абсорбції того чи іншого МЕ в кишково-шлунковому тракті [93]. Так, одним з дестабілізуючих факторів в обміні есенціальних елементів (ЕЕМ) є надлишок надходження в організм людини важких металів з продуктами харчування, водою та повітрям, особливо із забрудненого екологічного середовища промисловими виробництвами, вихлопами автівок, тощо. Токсиканти спричиняють дефіцит ЕЕМ та призводять до розвитку в організмі людини

мікроелементозів. У Міжнародній класифікації хвороб X-го перегляду у якості самостійних нозологічних одиниць виділені рубрики з T56 по T60.

Стабільність елементного складу організму людини є однією з умов його нормального функціонування. Хімічні елементи, які комплексно надходять до організму людини, акумулюються в середовищі, а тому їх кількісні значення може бути використано в якості біологічних маркерів стану навколишнього середовища.

Вміст та обмін МЕ у плоду та новонародженого значною мірою залежать від стану здоров'я та особливостей обміну речовин вагітної [94]. Дисбаланс МЕ у вагітних провокує розвиток умов для пошкодження структури генів, порушень процесів мітозу та диференціювання клітин у плоду, які впливають на органогенез та сприяють розвитку вроджених захворювань. Одним з найпоширеніших дефіцитних станів у вагітних жінок є зниження в організмі рівня заліза. Вже в першій половині вагітності незалежно від того чи отримує жінка препарати заліза чи ні, зазвичай, спостерігається зниження концентрації гемоглобіну та сироваткового феритину і підвищується еритроїдна активність, що може виснажувати депо заліза ще до початку еритроїдної активності у плода [95, 96].

Окрім того відомо, що негативний вплив дефіциту і дисбалансу МЕ на антенатальному етапі призводить до затримки фізичного і психічного розвитку, порушення функцій адаптації та розвитку хронічних захворювань у дітей в подальшому [97, 98, 99]. Вирішальну роль в процесах антенатального надходження МЕ, особливо заліза в організм плоду відіграють стан матко-плацентарного кровотоку і функціональний стан плаценти. Патологічний перебіг вагітності (токсикози, загроза переривання вагітності і переносування, гіпоксичний синдром, фето-плацентарні кровотечі, багатоплідні вагітності, гострі соматичні та інфекційні захворювання або загострення хронічних процесів тощо) призводить до зменшення надходження заліза в організм плоду [100]. Недостатність МЕ протягом вагітності негативно впливає на процеси

кровотворення, всмоктування заліза, процеси мієлінізації нервової системи, посилює схильність до бронхіальної астми, алергодерматозів та розвитку багатьох інших захворювань у дитини [101]. Так, залізодефіцитна анемія (ЗДА) у жінок у другій половині вагітності призводить до розвитку хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плоду за рахунок меншої резистентності еритроцитів та великої кількості їх фрагментованих форм, що в свою чергу призводить до більш швидких темпів зниження числа еритроцитів у ранньому неонатальному періоді у дітей [102]. Після народження надходження заліза в організм дитини відбувається аліментарним шляхом за рахунок вигодовування. Однак, відзначено, що діти, які мають виключно грудне вигодовування до 6 місяців життя мають значно вищий ризик розвитку залізодефіциту, ніж діти, які знаходилися на виключно ГВ лише до 3-4 місяців життя [103]. Підтверджує цей факт результати дослідження, отримані ще в 80-роках ХХ сторіччя: рівні сироваткового заліза і феритину значно нижчі у дітей, які знаходилися на виключно грудному вигодовуванні до 6 місяців життя і більше, у порівнянні з дітьми, яким в 4-6 місяців життя був введений прикорм [104]. Це пов'язано з тим, що грудне молоко містить низький рівень заліза (0,2-1,5 мг/л), а його всмоктування в шлунково-кишковому тракті дитини відбувається лише на 50 % [94]. У зв'язку з цим потреба доношеної дитини до 4-5 місяців життя та недоношеної до 3-4 місяців життя в залізі повноцінно не задовольняється, що доводить необхідність введення продуктів прикорму, збагачених залізом саме в проміжок від 4 до 6 місяців життя [35,105]. Доведено, що дефіцит заліза виникає також при порушенні метаболізму й інших МЕ [106]. Так, у дітей, які були народжені від жінок з ЗДА спостерігається порушення вмісту заліза, міді, нікелю та цинку [94].

Відомо, що цинк є антагоністом заліза. Не зважаючи на це, в організмі людини може зустрічатися недостатній вміст обох цих елементів одночасно, як результат виникнення станів, потребуючих більших потреб МЕ, або/та незбалансованого нутрітивного забезпечення людини. Наприклад, дефіцит цинку у вагітних є наслідком підвищеної потреби в ньому у період вагітності, що

проявляється частими респіраторними захворюваннями, швидкою втомлюваністю, збільшенням частоти передчасних пологів, слабкістю родової діяльності, атонічними кровотечами, загрозою викиднів, затримкою внутрішньоутробного розвитку дитини, тощо [101]. У новонароджених дефіцит цинку характеризується затримкою фізичного розвитку, зниженням апетиту, анемією, алергічними захворюваннями, гіперактивністю, дерматитами, дефіцитом маси тіла, зниженням гостроти зору та випадінням волосся [101, 107]. Окрім того, доведено, що у дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні до 6 місяців життя і більше, відмічається уповільнення темпів зросту, що може бути пов'язано з існуючим дефіцитом цинку [108].

Що стосується дефіциту міді, відомо, що під час вагітності він здатен призводити до розвитку внутрішньоутробних аномалій внутрішніх органів (вади серця та кровоносних судин), порушенню росту та гемопоезу плоду і навіть до загибелі плоду [101]. Дефіцит міді у новонароджених і грудних дітей проявляється м'язовою гіпотонією, порушенням кровообігу, змінами кісткової тканини, гепатоспленомегалією [94].

Відомо, що кобальт, який входить до складу вітаміну B₁₂ прискорює дозрівання клітин еритроїдного ряду і вихід зрілих еритроцитів у циркуляторне русло, покращує засвоєння заліза, ретинолу, токоферолу ацетату, аскорбінової кислоти та посилює синтез ціанокобаламіну [107]. При його дефіциті відбувається мегалобластичне кровотворення, що супроводжується розвитком специфічної анемії у зв'язку з порушенням синтезу ДНК [107]. Проте слід ураховувати, що його надлишкове споживання вагітною може оказувати токсичну дію та віддзеркалюватися на розвитку плоду [94].

На тепер чітко встановлено, що токсична дія важких металів в пренатальному періоді, а саме їх проникнення через плацентарний бар'єр має ембріотоксичний, тератогенний та канцерогенний ефекти [108]. Шлях проникнення їх через плацентарний бар'єр підтверджують дані дослідження 30 пар «мати-дитя»: в сироватці крові матерів та у пуповинній крові

новонароджених не визначається суттєвих відмінностей за вмістом нікелю та свинцю, в той час, як їх концентрація в плацентах значно вище [109]. Відомо, що нікель може концентруватися в тканинах та органах, де відбуваються інтенсивні процеси обміну, біосинтезу гормонів, вітамінів та інших біологічно активних сполук. Легко поєднуючись із білками, він порушує генні структури клітин, у результаті чого виникає імунне запалення [110]. Підвищений рівень свинцю в крові вагітних жінок обумовлює передчасні пологи, розвиток астенії, гіпотонії, дистрофії міокарду, ангіопатії та тромбоцитопенії [110]. Доведено, що катіони нікелю та свинцю негативно впливають на функціональний стан мітохондрій клітин, порушують клітинний метаболізм та пригнічують активність ферментів. Ураження мембранних структур клітинних елементів супроводжується зниженням здатності плаценти поглинати кисень, що є однією із причин гіпоксії та зриву компенсаторно-адаптаційних механізмів у плацентарному комплексі [111]. Незрілість ферментативних систем і системи виділення сприяють депонуванню в організмі плоду та новонародженого важких металів, особливо свинцю і нікелю, що є однією з причин низької ваги дитини та провокує виникнення вад розвитку у новонароджених [110].

Добре відомо, що елементний профіль дитини залежить не тільки від мінерального профілю матері під час вагітності, але й від її нутритивного забезпечення під час лактації. Так, існує високий ризик розвитку нутритивної недостатності у дітей при тривалому виключно грудному вигодовуванні та недостатньому харчовому забезпеченні годувальниці [112].

Рівень йоду і селену в грудному молоці також значною мірою залежить від їх вмісту в раціоні матері, яка годує [34]. Проте, слід відмітити, що рівень не всіх МЕ в грудному молоці безпосередньо залежить від їх вмісту в раціоні жінки. Так, недостатнє споживання матір'ю-годувальницею кальцію, фосфору і магнію призводить до підвищення резорбції її кісткової тканини та супроводжується зниженням екскреції макроелементів із сечею, що дає можливість в цілому підтримувати їх необхідну концентрацію в грудному молоці. Разом з тим, при

збільшенні вмісту в раціоні жінки зазначених МЕ, забезпеченість ними зростає, а концентрація в грудному молоці має тенденцію до підвищення [113].

Компенсувати нутритивні порушення у дітей в наслідок дефіцитних станів у матері під час вагітності та лактації можливо своєчасним введенням продуктів прикорму. Відомо, що у дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні до 6 місяців і більше у порівнянні з однолітками, які отримують прикорм з 4 місяців життя, відзначаються низькі показники рівнів сироваткового заліза і феритину, що є показником латентної ЗДА. Є дані про уповільнення темпів зростання та затримку нервово-психічного розвитку, дитини внаслідок дефіциту заліза, цинку, йоду та селену в раціоні їх харчування [108, 114].

На першому році життя дитини відбувається інтенсивний розвиток кістково-м'язової системи, що потребує повноцінного забезпечення дитини кальцієм, фосфором, марганцем, магнієм та міддю, які є у складі кисломолочної продукції, круп'яних каш, овочів, фруктів, тощо [40].

Дітям, які отримують штучні суміші зі стандартним елементним складом рекомендовано вводити прикорм, збагачений йодом та селеном, оскільки кількість замітника грудного молока в раціоні дитини в другому півріччі життя знижується, а потреби організму в МЕ зростають [114].

Слід зазначити, що одними із значущих факторів дисбалансу мінерального профілю в парі «мати - дитина» та у дітей раннього віку є стан навколишнього середовища району, де мешкає дитина [115, 116, 117].

Стан навколишнього середовища у м. Харкові обумовлений як природними, так і антропо-техногенними факторами, у тому числі й хімічними. Так, питна вода, що поступає централізовано через систему водопостачання або закупається за власний кошт споживачами не відповідає питним нормам за вмістом окремих МЕ: Zn, Fe, Ca, Cu, тощо, що обумовлено техногенним забрудненням на великих водозбірних територіях річок [118]. У 2017 р. у водні об'єкти Харківщини загалом було скинуто катастрофічну кількість забруднюючих речовин, з яких особливу увагу привертають: сульфати – 43420 т,

хлориди – 23380 т, нітрати – 6669 т, нітриди – 136 т, фосфати – 635,0 т, магній – 3,012 т, нафтопродукти – 134,8 т, залізо загальне – 52,56 т, СПАВ – 39,95 т, натрій – 10,37 т, цинк – 4,364 т, алюміній – 0,004 т, марганець – 0,051 т, нікель – 4,033 т та мідь – 0,701 т. У Харківській області зафіксовано 45000 т викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря від стаціонарних джерел забруднення. Індекс забруднення атмосфери міста в 2017 році дорівнював 4,54. Середньорічна концентрація вмісту сажі - 0,03 мг/м³, формальдегіду 0,002 мг/м³, заліза – 0,69 мкг/м³, міді – 0,06 мкг/м³; нікелю – 0,02 мкг/м³, цинку – 0,07 мкг/м³, пилу - 0,10 мкг/м³, оксиду вуглецю - 3,1 мкг/м³ та діоксиду азоту - 0,03 мг/м³ [119].

Доведено, що проби ґрунту містять підвищену концентрацію цинку, кадмію, міді, свинцю, хрому, миш'яку та ртуті. Найбільш поширеним важким металом на території міста є кадмій (https://issuu.com/ecoact/docs/industrial_ukraine_ua_web [120]).

За даними спостережень Харківського регіонального центру з гідрометеорології у період з 2017 - 2019 рік найбільш забрудненим вважається район пр. Героїв Сталінграду (ПСЗ № 18); найменш забрудненим - вул. Врубеля, 53 (ПСЗ №21)

(<https://mepr.gov.ua/files/docs/Zvit/2020/%d0%a5%d0%b0%d1%80%d0%ba%d1%96%d0%b2%d1%81%d1%8c%d0%ba%d0%b0.pdf>).

Аналіз результатів дослідження МЕ складу волосся показав, що мінеральний профіль як умовно здорових дітей, так і дітей із хронічною соматичною патологією, які постійно мешкають в Харківському регіоні має вікостатеві особливості вмісту есенціальних елементів (ЕМЕ): Ca, Zn, Ni, Rb, I, Mn та умовно-токсичних елементів (УТМ): Pb, Sr, Zr та As, тоді як інші МЕ не є постійною складовою мінерального профілю дітей регіону. Тобто, мінеральний профіль дитячого населення Харківського регіону віддзеркалює несприятливе екологічне становище регіону та створює умови щодо розвитку різноманітних захворювань у дитячому віці. Встановлено, що процес формування мінерального профілю дітей 9-17 років має нерівномірний характер із періодами зниження або підвищення системоутворюючих МЕ та залежить від потреби дитини в ЕМЕ, що,

у свою чергу, створює передумови до підвищеної чутливості зростаючого організму до негативних чинників навколишнього середовища.

Так, у молодшому шкільному віці на відміну від старшого відмічаються вірогідні відмінності в накопиченні Pb та Sr в організмі, що призводить до формування неврологічної патології. Вміст Pb у волоссі дітей з патологією нервової системи в середньому в 3 рази вищий на відміну від умовно здорових дітей, а вміст Sr підвищений у середньому у 2,5 рази.

У старшому шкільному віці у дітей з хронічною соматичною патологією на тлі дисбалансу есенціальних МЕ і подальшого накопичення УТМ, які відображають екологічні особливості регіону відмічається підвищений рівень Al, Cr та Ti, що є мінеральним предикторами формування хронічних захворювань з боку органів травлення та ендокринної системи.

Таким чином, особливості мінерального дисбалансу із значним накопиченням умовно-токсичних МЕ відображають вплив екологічних факторів на формування хронічної соматичної патології у дитячому віці, що, безумовно, потрібно враховувати в системі моніторингу здоров'я дитячого населення та профілактиці розвитку екозалежних захворювань.

Експерти ВООЗ чітко визначають заходи, які повинні сприяти покращенню профілактики, діагностики та лікування захворювань, пов'язаних із впливом довкілля, визначенню шкідливих речовин в людських тканинах, що надає можливість клініцистам краще з'ясувати негативний вплив хімічних речовин на організм дитини [121]. У 2017 р. ВООЗ опублікував друге видання доповідей «Inheriting a sustainable world: The atlas on children's health and the environment», в якому відображено екологічний вплив на стан здоров'я дітей та рекомендовані шляхи запобігання розвитку захворювань та випадків смерті.

На тепер, не зважаючи на актуальність негативного впливу екологічного фактору на здоров'я населення, питання розвитку нутритивних та елементно-залежних станів у дітей грудного та раннього віку (в наслідок наявності надлишку важких металів в навколишньому середовищі та харчового дефіциту) залишається відкритим та потребує подальшого вивчення.

Ураховуючи все вищезазначене, проведення дослідження щодо оптимізації профілактичних заходів розвитку нутритивно- та екозалежних станів у дітей раннього віку є актуальним.

1.4. Фізичний розвиток та його взаємозв'язок з нутритивним забезпеченням дітей.

Одним із значущих критеріїв аліментарного забезпечення стану дитини раннього віку є рівень його ФР, а саме динамічний процес змін розмірів тіла, статури, пропорцій, а також сукупність морфологічних і функціональних властивостей організму [122]. ФР є одним з основних показників харчового статусу дитини раннього віку, що припускає теорію зв'язку між порушенням ФР в дитинстві та здоров'ям людини протягом її життя.

Відомо, що адекватність ростових процесів має велике значення для морфофункціонального дозрівання внутрішніх органів, стійкості метаболічних процесів і накопиченню кісткової маси [123,124,125,126,127].

Окрім добре відомих факторів впливу (генетичні, аліментарні, несприятливе зовнішнє середовище, низький рівень охорони здоров'я, тощо) на рівень ФР дітей також має вплив внутрішньоутробне та постнатальне метаболічне програмування. Так, незадовільна харчова поведінка матері під час вагітності призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку дитини з можливим формуванням «економного фенотипу», який в майбутньому сприяє накопиченню жирової тканини та порушенню ліпідного обміну. Доведено, що нутрієнтна недостатність плоду в наслідок харчового дефіциту у матері під час вагітності та низька вага дитини при народженні являються високими факторами ризику розвитку ожиріння у дитини в майбутньому [23]. Ожиріння та надлишкове харчування вагітної жінки збільшують рівень глюкози та інсуліну у плоду, синтез лептину та його секрецію адіпоцитами плоду, що моделює метаболічну відповідь нейронів гіпоталамусу з розвитком макросомії плоду та новонародженого, програмуючи ріст ІМТ дитини в майбутньому [24].

Окрім цього, особливий вплив на рівень ФР дитячого населення має характер і якість харчування дитини в постнатальному періоді та ранньому дитинстві [128]. Висока швидкість росту дітей супроводжується великою потребою в основних нутрієнтах, вітамінах, макро- і мікроелементах, які забезпечують нормальне функціонування і розвиток мозку, мієлінізацію нервових волокон, нормальний розвиток імунної системи, повноцінне формування і розвиток кісткової, м'язової та інших систем. Раціональне харчування дітей раннього віку забезпечує морфофункціональне дозрівання органів і систем організму дитини, гарантує досягнення генетично детермінованого кінцевого росту і адекватного віку розвитку [129], грає важливу роль в захисті дитини від інфекцій та інших несприятливих факторів зовнішнього середовища антропогенного або геохімічного походження [130]. Відповідно, харчування дітей в ранньому віці має враховувати, з одного боку, високі темпи обмінних процесів і психомоторного розвитку, а з іншого, - незрілість механізмів, що забезпечують захист дитини і його адаптацію до навколишнього соціального середовища.

Добре відомо, що перша доба життя дитини є одним з критичних етапів розвитку, як і весь внутрішньоутробний період. Характер харчування після народження може знизити або збільшити ризик проблем, закладених внутрішньоутробно. Яскравим прикладом поєданого впливу внутрішньоутробного і постнатального харчування на метаболічний профіль новонародженого є експериментальна робота К. Раге зі співавт., які оцінювали стан здоров'я і метаболізм потомства лабораторних тварин після стандартної вагітності і вагітності, що протікала з надмірним споживанням жиру, а також надмірним харчуванням в постнатальному періоді [131]. Результати дослідження показали, що високожировий раціон в період вагітності призводить до збільшення рівнів інсуліну, лептину, кортизолу, глюкози у потомства; в разі збереження високожирового раціону в період введення прикорму ці порушення зберігалися, також зазначалося зміна експресії генів, відповідальних за синтез рецепторів лептину і нейро-пептиду Y. Ці порушення зберігалися протягом

усього життя, приводили до розвитку ожиріння, діабету і знижували тривалість життя тварини [131].

Аналіз факторів, що збільшують швидкість росту, проведений M. Rolland-Cachera і співавт. ще в 1995 р., показав кореляцію швидкості росту в дитинстві з рівнем споживання білка: діти з найбільшим рівнем білка в раціоні мали найбільшу швидкість росту. Припускають, що високий рівень білка в раціоні немовляти призводить до збільшення концентрації інсуліногенних амінокислот в плазмі крові, які стимулюють продукцію інсуліну і інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1). Обидва гормону мають адіпогенну дію.

Мультицентрове дослідження проведене в 5 європейських країнах, показало, що зниження рівня білка в дитячій суміші до 12 г/л достовірно зменшує концентрацію інсуліногенних амінокислот в плазмі крові у дітей, а також продукцію ІФР-1 та інсуліну [132]. Це дослідження одним з перших продемонструвало можливість запобігання розвитку ожиріння у дітей за допомогою зміни рівня білка в раціоні немовлят.

Відомо, що діти, які знаходяться на грудному вигодовуванні мають значний приріст маси тіла в перші місяці життя за рахунок вигодовування за принципом «на вимогу», хоча в подальшому саме такий вид вигодовування профілактує розвиток ожиріння в старшому віці [133, 134].

Збільшення індексу маси тіла в перші місяці життя у дітей, які вигодовуються грудним молоком може бути пов'язано з наявністю високої концентрації гормонів регуляторів енергетичного гомеостазу у материнському молоці [135].

Згідно результатів дослідження EFSA, 2009 р., дотримання рекомендацій вигодовувати дітей до 6 місяців життя виключно грудним молоком профілактує розвиток нутритивного дефіциту у дитини тільки при умові повного харчового забезпечення матері-годувальниці [136]. З цієї причини введення прикорму в

певні вікові проміжки може мати позитивний вплив на ФР дитини першого року життя.

Результати дослідження 438 дітей раннього віку, введення прикорму в межах між 4 і 6 місяцями життя не має впливу на швидкість набору маси тіла та збільшення зросту дитини. [137]. У той же час, відтерміноване введення прикорму (після 6 місяців життя) може призвести до зниження масо-ростових показників, а раннє (від 3 до 4 місяців) - сприяє збільшенню маси тіла дитини, що може мати довгострокові негативні наслідки та підвищувати ризик розвитку ожиріння, діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань у дорослому житті [136]. Раннє введення прикорму має вплив на розвиток надмірної маси тіла або ожиріння у дітей дворічного віку [75]. Аналогічні результати отримано в S.Y.Nuh, 2011 р.: у дітей, які отримували штучне вигодовування з введенням прикорму у віці до 4-х місяців життя спостерігався розвиток ожиріння у віці 3 років [75]. За результатами дослідження G. Moss, W.H. Yeaton, L. Daniels і співавт., введення прикорму згідно рекомендацій ESPGHAN та AAP у період не раніше 4-х та не пізніше 6-ти місяців життя має профілактичний ефект розвитку ожиріння у дітей в віці 2-4 років, не залежно від виду вигодовування [76, 77].

Встановлено, що ведення білку за рахунок м'ясного прикорму у віці 5-6 місяців життя у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні потенціює розвиток росткових та вагових показників [78], але введення великої кількості молочного білку в прикормі у віці 6 місяців в противагу м'ясному та злаковому білку призводить до ожиріння у віці 7 років життя [138].

Результати дослідження характеру харчування дітей віком 2-3 років показали, що 21,3% дітей цього віку мають надлишкову вагу через надмірне споживання каш (62,4%), макаронних виробів (68,7%) та цільного коров'ячого молока (79,4%), недостатнього використання в раціоні свіжих овочів, фруктів і кисломолочних продуктів [17].

Оцінка харчування 350 дітей віком від 9 місяців до 3 років життя із центральних, східних та західних областей України встановила дефіцит ФР понад 2-а стандартних відхилення за одним із антропометричних показників у

3,17 % немовлят, у 7,14 % дітей 2-го року життя та у 15,04 % дітей 3-го року життя та один надмірний антропометричний показник ФР у 49,21 % немовлят, у 42,21 % дітей 2-го року життя та у 48,12% дітей 3-го року життя. Більше від середніх за 2-а антропометричними показниками - відповідно у 38,1 %, у 32,47 % та у 20,3 % дітей. Надлишок показника зросту пов'язано з надмірним споживанням енергії, білків, вуглеводів і жирів. Збільшення показника маси тіла та поєднання кількох надмірних антропометричних показників вірогідно пов'язано з більшим вмістом у харчовому раціоні дітей енергії та вуглеводів. [139].

Таким чином, визначення впливу нутритивного забезпечення матері під час лактації та дитини в період вигодовування та введення прикорму на динаміку ФР дитини протягом перших трьох років життя сприятиме розробці первинних профілактичних заходів розвитку ряду захворювань в дорослому віці (ожиріння, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, патологія серцево-судинної системи, тощо).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до мети та завдань дослідження проведено комплексне обстеження 152 дітей, народжених та постійно проживаючих з батьками в м. Харкові. Згідно з дизайном дослідження, робота виконана у 3 етапи (рис.2.1., рис.2.2, рис. 2.3.).

I етап дослідження

Визначення нутритивного забезпечення та мінерального статусу дітей віком 5,5 місяців ± 2 тижні та матерів, які годують

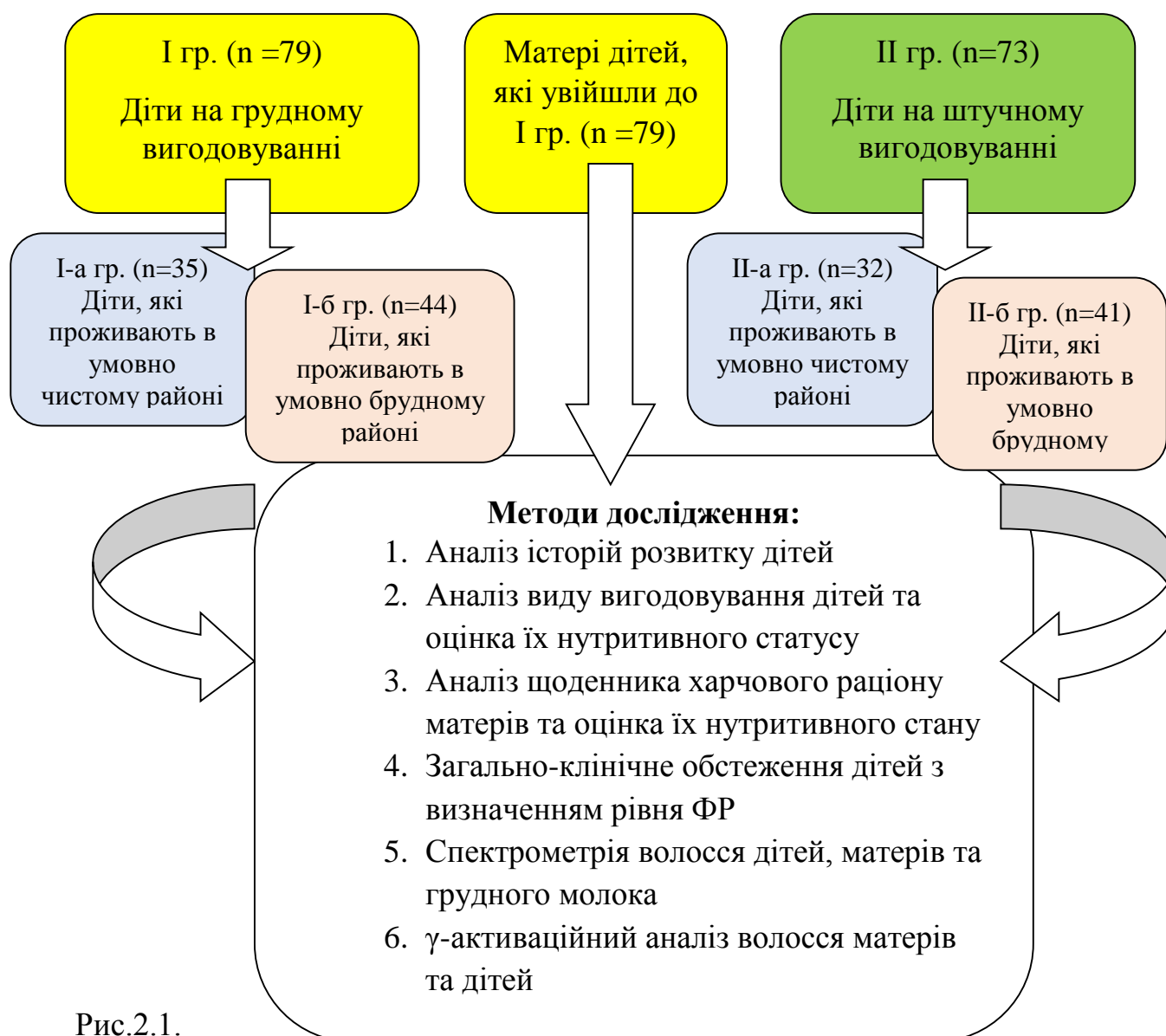


Рис.2.1.

II етап дослідження

Визначення нутритивного забезпечення та мінерального статусу дітей

1 року \pm 2 тижні життя

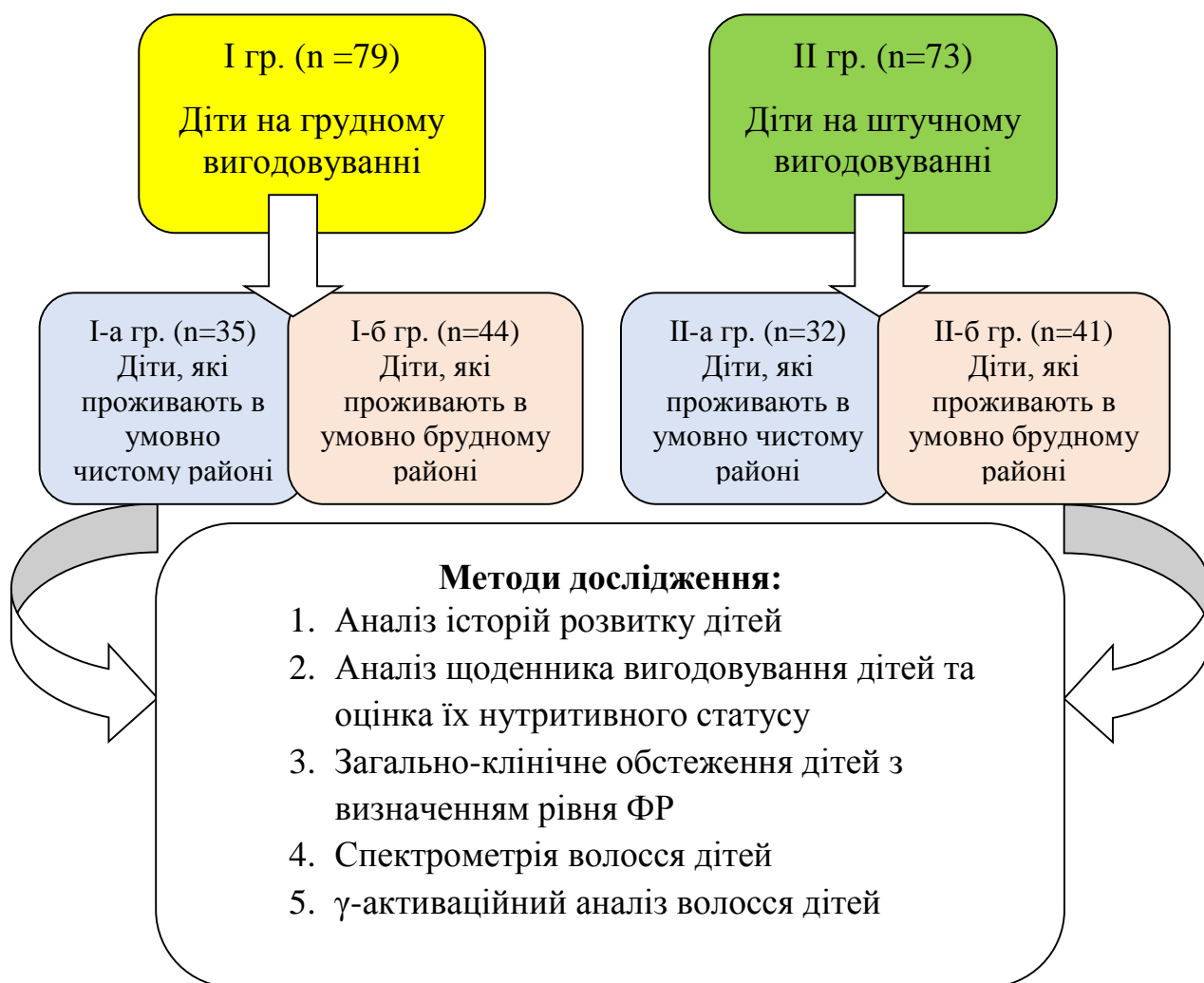


Рис.2.2.

III етап дослідження

Визначення нутритивного забезпечення та мінерального статусу дітей віком 3 років ± 2 тижні



Рис.2.3.

На I етапі дослідження діти віком 5,5 місяців ± 2 тижні були розподілені на групи із урахуванням виду вигодовування та району мешкання: I група – 79 дітей, які отримували виключно грудне вигодовування, з них I-а група - 35 дітей, які мешкають в умовно-чистому районі (УЧР) та I-б група - 44 дитини, які мешкають в умовно-брудних районах (УБР); II група – 73 дитини, які отримували штучне вигодовування, з них II-а група - 32 дитини, які мешкали в УЧР та II-б група - 41 дитина, які мешкають в УБР.

Верифікацію районів було проведено згідно даних спостережень Харківського регіонального центру гідрометеорології (2017 - 2019 рр.) [118].

Критеріями включення дітей в дослідження були: термін гестації 38-40 тижнів, оцінка стану дитини за шкалою Апгар не менш ніж 8-9 балів, постійне проживання родин в м. Харкові.

Критеріями виключення дітей з дослідження були: наявність спадкової та супутньої хронічної соматичної патології, недоношеність, вживання дитиною мінеральних або вітамінних комплексів протягом кожного етапу дослідження (окрім профілактичної дози вітаміну D), незадовільні матеріально-побутові умови життя.

Проведено комплексне клінічне обстеження пацієнтів основної групи та групи порівняння згідно Наказу МОЗ України № 149 від 20.03.08 р.

Оцінка рівня фізичного розвитку (ФР) проводилась на кожному етапі дослідження за номограмами ВООЗ (2006 р.) в програмі WHO Anthro 3.2. [12, 139].

Анкетування проводили з використанням власно розробленого опитувальника (авторське свідоцтво №101539 від 31.12.2020 р.) [140], який включав збір анамнестичних даних та інформацію про раціон харчування дітей та матерів, які вигодовували груддю.

На I етапі дослідження було обстежено 79 пар «мати-дитина», які увійшли до I-а та I-б груп.

Мінеральний профіль (Na, Mg, Cr, S, Cl, K, Ca, Fe, Ni, Cu, Zn, Sr, Pb, P, Br, Si, Ti, Mo, Mn, I, Zr, Al) дітей та матерів в період лактації, а також ME склад грудного молока жінок (Na, Mg, Cr, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Pb, Ti) через 5 місяців після пологів, визначали методом рентгенфлуоресцентної спектрометрії на апараті Elvax Light (ТОВ Елватех, Україна) на кафедрі органічного синтезу та нанотехнологій НТУ ХПІ та методом γ -активаційного аналізу на потужному прискорювачі електронів з енергією 22 МеВ та струмом 500 мкА на базі відділу ядерної фізики Інституту фізики високих енергій і ядерної фізики ННЦ ХФТІ згідно договорів про співробітництво.

Метод рентгенфлуоресцентної спектрометрії дозволяє реєструвати спектри, енергетичне положення та інтенсивність ліній рентгенівської флуоресценції, досліджувати концентрацію та масові частки елементів в біологічних зразках (волосся, грудного молока) [141, 142].

Для виміру ізотопного співвідношення елементів в зразках волосся під час γ -активаційного аналізу використовують ядерні реакції, які спричиняються тормозним випромінюванням та фотонейтронами. Абсолютні значення вмісту МЕ визначаються методом приготування стандартних зразків. Переваги методу у порівнянні з рентгенфлуоресцентною спектрометрією складаються в не руйнуванні біозразка, що стає важливим при визначенні життєво важливих МЕ, які за своєю природою є летучими; можливість визначення в одному зразку від 10 до 20 елементів одночасно; висока чутливість; відносно прості вимоги до підготовки первинного матеріалу; швидкість проведення вимірів вмісту мікроелементів. Методика автоматизована та стандартизована, що забезпечується наявністю каналу зв'язку між аналізатором імпульсів, адаптованим до роботи з прискорювачем. Для обробки здобутих даних спектри мікроелементного складу біооб'єкту перекодовувалися з використанням програми "SLED" у стандарт ЕС ЕОМ, що відповідає міжнародним стандартам дослідження МЕ вмісту у біологічних субстратах [141, 142].

Результати дослідження мінерального профілю дітей та матерів порівнювалися з референтними значеннями МЕ згідно номограм оцінки мікроелементного складу волосся дитячого населення Харківського регіону (2010 р.) [143].

Аналіз харчової цінності раціону дітей та їх матерів проводився за допомогою програми «Dietplan - 7» (Forestfield Software Ltd., Великобританія, 2020), що дозволило розрахувати добове споживання основних нутрієнтів з урахуванням різних факторів (віку, статі, ваги, фізичної активності та ін.). Програма адаптована під прийняті в Україні норми фізіологічних потреб населення в основних харчових речовинах та енергії (Наказ МОЗ України № 1073 від 02.10.2017 р.) і містить референтні значення споживання нутрієнтів і

калорійності їжі, які рекомендовані Комітетом з медичних аспектів продовольчої політики (Committee of Medical Aspects of Food Policy) (1991 р.).

На I етапі дослідження було проведено аналіз даних з історій розвитку дитини, розроблені індивідуальні схеми прикорму та надані рекомендації.

На II етапі згідно дизайну дослідження були обстежені діти I-а, I-б, II-а та II-б груп у віці 1 року: відібрані зразки волосся для вивчення їх мінерального складу методом рентгенфлуоресцентної спектрометрії та γ -активаційного аналізу, проведена оцінка харчового раціону за допомогою програми Dietplan-7, проведена оцінка фізичного розвитку та стану здоров'я.

На III етапі дослідження були обстежені діти з груп I-а, I-б, II-а та II-б у віці 3-х років. Визначали мінеральний склад волосся методом γ -активаційного аналізу та проводили оцінку харчового раціону дітей в програмі Dietplan-7, було проведено забір зразків крові з метою визначення фазового складу сироватки та проведено аплікаційне дослідження на шкірі для виявлення тригерних факторів у дітей з проявами дерматитів.

Для дослідження фазового складу і структурних особливостей сироватки крові дітей у віці 3-х років на третьому етапі дослідження використовувався метод інфрачервоної спектроскопії (ІЧС) на апараті Фур'є (Perkin – Elmer LLC, США) на базі відділу ядерної фізики Інституту фізики високих енергій і ядерної фізики ННЦ ХФТІ. Реєстрація спектрів проводилася в спектральному діапазоні 4200 - 400 см⁻¹ (діапазон довжин хвиль від 2 до 25 мкм) (середня інфрачервона область). Метод заснований на явищі поглинання групами атомів досліджуваного об'єкта електромагнітних випромінювань в інфрачервоному діапазоні. Поглинання пов'язано з порушенням молекулярних коливань квантами інфрачервоного світла. При опроміненні молекули інфрачервоним випромінюванням поглинаються кванти, частоти яких відповідають частотам валентних, деформаційних і лібраційних коливань молекул. ІЧС дозволяє простежити зміну всіх основних типів зав'язків в молекулах досліджуваних речовин [144, 145, 146, 147]. На ІЧС-спектрі кожне хімічне угруповання органічної

молекули відповідає певному набору смуг поглинання, які раніше вивчені і наведені у відповідних довідниках [148, 149].

Метод аплікацій патч-систем «Chemotechnique Diagnostics» з 10 гаптенами найрозповсюджених алергенів (Atopic -10) використовувався для моделювання реакції уповільненого типу на третьому етапі дослідження у дітей з проявами атопічного та контактного дерматиту. Процедура патч-тестування здійснювалася шляхом внесення 10 гаптенів в спеціальні камери патч-тест пластиру, які розташовані на гіпоалергенній клейковій основі. Заправлені гаптенами патч-тест системи кріпилися на шкіру верхньої частини спини дитини, уникаючи хребетної лінії та області лопаток. Спеціальним маркером на шкірі відзначалися перша та п'ята камери з гаптенами кожного пластиру. Через 48 годин патч-тест системи видалялися. Оцінку результатів шкірних реакцій проводили на другий та четвертий день після аплікації діагностичного пластиру [150].

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері за допомогою програм MS Excel 2013 (код продукту: 00339-10000-00000-AA047), SPSS IBM 23, StatSoft Statistica 6.1. (Lenovo serial number: 47340001013548) Використовували параметричні та непараметричні статистичні методи залежно від типу розподілу даних [151]. Оцінювали кількісні та якісні показники. Для кількісних параметрів було виконано перевірку на відповідність закону Гауса за критерієм Колмогорова-Смірнова з виправленням Ліллефорса та Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі значень параметрів, що вивчалися, було визначено середнє арифметичне значення (M) та його стандартну похибку (m). У випадку розподілу, що відрізнявся від нормального, було розраховано медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25%; 75%). Оцінку значущості відмінностей показників проводили за допомогою критерію Стьюдента (t) або Манна-Уїтні (U). Встановлення достовірності розбіжностей якісних параметрів здійснювали за точним критерієм Фішера (F) та критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), зокрема з поправкою Йейтса. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез брали $p < 0,05$.

Для синтезу математичних моделей прогнозування захворювань у дітей розраховувалася бінарна логістична регресія, що дозволила достатньо чітко виявити ознаки, які мають суттєвий вплив на виникнення патології. Для проведення даного аналізу використовували комп'ютерну програму SPSS 19.0.

$$\hat{P} = [1 + \exp(-(X_1 + X_2 + 3 - 9,124))]^{-1},$$

де P – ймовірність прогнозованої події;
де X₁, X₂, X₃ - значення незалежних змінних

Роботу було проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), настанов ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. У відповідності до принципів відповідних нормативних документів і законів України дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Батьки пацієнтів були проінформовані про методи та об'єм досліджень і давали згоду на проведення досліджень, що не спричиняли шкоди здоров'ю їх дітям.

Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №3 від 03 березня 2021 р.) з'ясовано, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, що проводяться на людях.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ

Відповідно до мети та завдань дослідження в три етапи було обстежено 152 дитини (у віці 5 місяців, 1 та 3 років), серед яких 53,9% (n = 82) дівчат та 46,0% (n = 70) хлопчиків. Всі діти народилися доношеними; середній термін гестації 40 ± 2 тижні; оцінка за шкалою 8-9 балів. З них шляхом фізіологічних пологів народилося 74,6% (n = 59) I гр. та 93,1% (n = 68) II гр., а кесаревого розтину – 25,3% (n = 20) I гр. та 6,8% (n = 5) II гр. Вік матерів на момент пологів варіював від 18 до 42 років і складав в середньому $28,4 \pm 5,2$ років. Токсикоз I триместру вагітності відмічали 40,5% (n = 32) жінок I гр. та 52,0% (n = 38) II гр., II триместру – 25,3% (n = 20) I гр. та 21,9% (n = 16) II гр. та III триместру – 6,3% (n = 5) I гр. Плацентарну дисфункцію (ПД) було діагностовано у 18,9% жінок (n = 15) I гр. та у 23,2% (n = 17) - II гр.

Середня маса тіла дітей при народженні склала $3400,9 \pm 39,9$ г, довжина тіла - $51,7 \pm 0,2$ см. З масою більше 4000 г народилося 8,5% (n = 13) дітей.

У більшості випадків прикладання до грудей відбувалося протягом першої години після народження 91,4 % (n = 139) дітей, на третю добу після народження у зв'язку з протипоказаннями зі сторони матері прикладено 8,5 % (n = 13) дітей.

На адаптовані штучні суміші були переведені 19,7% (n = 30) дітей протягом першого місяця життя, 16,4% (n = 25) - протягом другого та 11,8% (n = 18) - протягом третього місяців життя, що стало підставою для розподілення дітей на групи за видом вигодовування на I етапі дослідження у віці 5 місяців: I гр. – 52,0% (n = 79) на грудному та II гр. – 48,0% (n = 73) на штучному вигодовуванні. Овочевий прикорм (кабачок, картопля, броколі) був введений, як перша страва 22,7% (n = 18) дітей I гр. та 9,5 % (n = 7) – II гр. з $6,3 \pm 0,2$ місяців життя згідно Наказу МОЗ України № 149 та рекомендацій ВООЗ. М'ясний прикорм було призначено 77,2% (n = 61) дітям I гр., які мали залізодефіцитну анемію з $5,5 \pm 0,1$ місяців життя.

Другу страву прикорму дітям I групи було введено протягом сьомого місяця життя (51,6% (n = 44) - фруктове пюре, 48,8% (n = 42) - безмолочні каші).

Прикорм з $5,2 \pm 0,3$ місяців життя отримували 90,4 % (n = 66) дітей II гр., що відповідає рекомендаціям ААР (2017 р.) та ESPGHAN (2017 р.). Першим блюдом прикорму були: м'ясне пюре - 42,4% (n = 28), гречана каша – 22,7% (n = 15), авокадо – 7,5% (n = 5) та фруктове пюре (яблуко, груша, персик) – 27,2% (n = 18). Страву вводили в раціон дітей поступово протягом тижня. Друге блюдо прикорму було додано до меню дітей протягом 7-10 днів у вигляді різноманітних молочних каш (гречана, рисова, вівсяна, кукурудзяна, манна) у 46,9% (n = 31) дітей, сезонні овочі – 33,3% (n = 22) та кисломолочні вироби (йогурт, кефір) – 42,4% (n = 28).

Враховуючи анамнестичні дані щодо району проживання родин, діти додатково були розподілені на групи згідно екологічного стану місцевості на умовно чистий (УЧР: I-а гр. та II- а гр.) та умовно брудні райони (УБР: I- б гр. та II- б гр.).

Аналіз даних анамнезу життя дітей, які мешкають в УБР показав наявність високого рівня хронічних захворювань респіраторної системи, онкологічної патології та алергічних проявів у близьких родичів дітей (мати, батько, дідусь, бабуся, сестри, брати), тоді як в сім'ях, які проживають в УЧР переважали захворювання серцево-судинної системи: 20,0% (n = 17) та 7,46% (n = 5) бронхіальна астма ($p < 0,05$); 11,7% (n = 10) та 4,47% (n = 3) хронічний бронхіт ($p < 0,05$); 37,6% (n = 32) та 16,4% (n = 11) часті ГРЗ ($p < 0,05$); 14,1% (n = 12) та 5,9% (n = 4) алергічний риніт ($p < 0,05$); 34,1% (n = 29) та 31,3% (n = 21) атопічний дерматит ($p > 0,05$); 10,5% (n = 9) та 10,4% (n = 7) харчова алергія ($p > 0,05$); онкологічні хвороби 27,0% (n = 23) та 11,9% (n = 8) ($p < 0,05$); захворювання серцево-судинної системи 8,2% (n = 7) та 22,3% (n = 15) ($p < 0,05$); хвороби ШКТ 12,9% (n = 11) та 11,9% (n = 8) ($p > 0,05$); ураження сечовивідної системи 4,7% (n = 4) та 7,4% (n = 5) ($p > 0,05$); ендокринна патологія 5,8% (n = 5) та 4,4% (n = 3) ($p > 0,05$) відповідно.

При аналізі матеріально-побутових умов родин визначено, що всі діти проживали в задовільних умовах. Повну сім'ю мали 89,8% (n = 71) дітей I гр. та 94,5% (n = 69) - II гр. (p > 0,05).

Слід зауважити, що у 51,8% (n = 41) родин дітей I гр. та у 63,0% (n = 46) - II гр. один з родичів, проживаючих разом з дитиною палив (p > 0,05). Зловживання алкогольними напоями та наркотичними засобами в родинях I та II груп встановлено не було.

Звертає на себе увагу той факт, що не зважаючи на матеріальну забезпеченість, продовольчий кошик сімей на три дні не відповідав добовим нормам за макро- та мікронутрієнтами. В раціоні сімей переважали макаронні та хлібобулочні вироби (75% та 65%, відповідно), сезонні овочі (35%), м'ясна продукція (47%) у вигляді ковбас, сосисок, сарделей, коров'ячого молока (64%), фаст – фуд (25%), солодощі (44%), що може бути однією з причин аліментарного ожиріння у 31,6% (n = 25) батьків дітей I та 26,8% (n = 18) II груп (p > 0,05).

На I етапі дослідження у віці 5 місяців нормальний фізичний розвиток мали 70,8% (n = 56) дітей I групи та 79,4% (n = 58) II групи (p > 0,05); можливий розвиток надмірної ваги – 24,0% (n = 19) та 20,5% (n = 15) (p > 0,05), відповідно. Ожиріння не уточнене (E 66.9) – зустрічалося виключно в групі дітей, які вигодовувалися грудним молоком - 5,0% (n = 4) (p > 0,05).

Було проаналізовано дані історій розвитку дитини (ф.112/0) та з'ясована частота захворюваності у дітей в групах дослідження. Так, неврологічний діагноз – гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС зустрічався майже з однаковою частотою в кожній групі дітей (I-а гр. – 20,0 % (n = 7), I-б гр.- 15,9% (n = 7), (p > 0,05), II-а гр. – 21,8 % (n = 7) та II-б гр.- 24,3% (n = 10), (p > 0,05). Дисплазія кульшових суглобів зустрічалась у (15,9% (n = 7) дітей I-б групи та (4,8% (n = 2) дітей II-б гр (p > 0,05).

Кількість дітей, які перенесли ГРЗ до 5 місячного віку була вища серед дітей, які вигодовувалися штучною сумішшю (II гр. – 53,4% (n = 39), ніж у дітей, які отримували грудне вигодовування (I гр. – 24,0% (n = 19)) (p < 0,05). Гострий обструктивний бронхіт було діагностовано до 5 місячного віку у 45,8% (n = 39)

дітей, які мешкали в УБР, та у 20,8% (n = 14), які проживали в УЧР (p < 0,05). З'ясовано, що у дітей, які мешкають в УЧР, спостерігався 1 випадок ГОБ у віці 2 - 5 місяців життя, тоді як у дітей, які проживають в УБР, частота цього захворювання складала $2,2 \pm 0,5$ випадки.

Атопічний дерматит зустрічався у 23,8% (n = 16) дітей, які мешкали в УЧР та у 48,2% (n = 41) дітей, які проживали в УБР (p < 0,05).

Загострення АД визначалися з частотою $2,3 \pm 0,2$ випадків протягом першого півріччя життя. Поєднання АД з ГОБ визначено у 20,0% (n = 7) дітей I- а гр. та 18,1 % (n = 8) дітей I-б гр., 15,6% (n = 5) - II-а гр. та 46,3% (n = 19) дітей II-б гр.

За анамнестичними даних 87,7% (n=50) батьків відмічали наявність АД у себе чи близьких родичів.

Прояви контактного дерматиту було виявлено у 2,8% (n = 1) дітей I- а гр., 6,8% (n = 3) - I- б гр. (p > 0,05), 6,2% (n = 2) - II- а гр. та 12,1% (n = 5) - II- б гр. (p > 0,05)

Залізодефіцитна анемія легкого ступеня тяжкості (Hb - 106,000 г/л [104,000;109,000]) спостерігалася частіше у дітей, які вигодовувалися грудним молоком (I-а гр. – 77,2% (n = 61), ніж серед дітей, які отримували штучне вигодовування (II-а гр. – 21,9% (n = 16) (p < 0,05). Що стосується матерів цих дітей, то звертає на себе увагу, що ЗДА під час вагітності відмічалася у 29,1% (n = 36) матерів дітей I гр. та 34,2% (n = 25)-II гр. (p > 0,05) (табл. 3.1.).

Визначено, що 17,3% (n = 4) матерів дітей I гр. та 32% (n = 8) - II гр. приймали залізовмісний препарат лише протягом 1 місяця з метою корекції ЗДА (p > 0,05). Відмовилися від корекції залізодефіцитного стану 65,2% (n = 15) матерів дітей I гр. та 40% (n = 10) дітей II гр. (p > 0,05).

Розподіл жінок за ступенем та часом виникнення ЗДА.

Групи	Ступінь тяжкості	Рівень гемоглобіну, г/л	I триместр вагітності	II триместр вагітності	III триместр вагітності	Період лактації
I	Легкий (I)	110-91	27,7% (n = 10)			13,8% (n = 5)
	Середній (II)	90-71		33,3% (n = 12)	25% (n = 9)	
	Тяжкий (III)	Менше 70				
II	Легкий (I)	110-91	28,0% (n = 7)			
	Середній (II)	90-71		32,0% (n = 8)	40% (n = 10)	
	Тяжкий (III)	Менше 70				

Згідно мети дослідження через 5 місяців після пологів було обстежено 79 матерів, які вигодовували грудним молоком дітей I гр.

Аналіз здоров'я матерів показав, що 84,8% (n = 67) мали відхилення в стані здоров'я. Так, з боку нервової системи (соматоформна дисфункція ВНС) - виявлена у 20% (n = 7) матерів дітей I-а гр. та у 22,7% (n = 10) матерів дітей I-б гр. (p > 0,05). Хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, панкреатит, холецистит, жовчнокам'яна хвороба) спостерігалися у 22,8% (n = 8) матерів дітей I-а гр. та у 22,7% (n = 10) - I-б гр. (p > 0,05), сечовивідної системи (хронічний пієлонефрит) - у 8,5% матерів дітей (n = 3) I-а гр. та у 11,3% (n = 5) - I-б гр. (p > 0,05). Патологія з боку респіраторного тракту (хронічний тонзиліт, хронічний бронхіт) зустрічалася у 34,2% матерів дітей (n = 12) I-а гр. та у 20,4% (n = 9) - I-б гр. (p > 0,05). Обтяжений алергічний анамнез (алергічний риніт, АД, кропив'янка) був виявлений у 34,2% (n = 12) матерів дітей I-а гр. та 20,4% (n = 9) - I-б гр. (p > 0,05). Звертає на себе увагу, що частота загострень АД та алергічного риніту у матерів, які проживають в УБР склала $4,3 \pm 1,2$ випадків на рік, тоді як у

матерів, які мешкають в УЧР, цей показник складав $1,5 \pm 0,5$ випадків на рік ($p < 0,05$).

Палили до настання вагітності 28,5% ($n = 10$) матерів дітей I- а гр. та 31,8% ($n = 14$) I- б гр. ($p > 0,05$).

Аналіз раціону харчування жінок в період лактації показав, що основними продуктами, які вони вживали були: 92,4% ($n = 73$) куряче м'ясо, 70,8% ($n = 56$) телятина, 18,9% ($n = 15$) свинина, 84,8% ($n = 67$) зернові каші, 56,9% ($n = 45$) макаронні вироби, 43,0% ($n = 34$) кисломолочна продукція, 46,8% ($n = 37$) фрукти, 60,7% ($n = 48$) овочі, 31,6% ($n = 25$) хлібобулочні вироби. Звертає на себе увагу присутність морепродуктів та риби в раціоні лише у 12,6% ($n = 10$) матерів. Слід зауважити, що в раціоні матерів в період лактації переважали сезонні зелені та жовті фрукти (яблука, груші, слива, банан). Екзотичні та «кольорові» фрукти/овочі (такі як манго, полуниця, вишня, черешня, персик, томат, болгарський перець тощо) були виключені з щоденного вживання. При виборі кисло-молочної продукції перевагу надавали твердим сортам сиру та цільному коров'ячому молоку.

На II етапі дослідження визначено, що всі діти I гр. у віці 1 року продовжували отримувати грудне молоко за вимогою, а діти II гр. – штучні суміші в об'ємі 250-300 мл/добу. Не зважаючи на район мешкання, діти як на ГВ, так і на ШВ, мали однакове пропорційне співвідношення продуктів в раціоні харчування: 35% - каші, 20% - овочі, 10% - фрукти, 15% - кисломолочні вироби, 10% - м'ясо (переважно курятина та телятина), 7% - солодощі, 3% - хлібобулочні вироби.

Нормальний фізичний розвиток у віці 1 року мали 70,8% ($n = 56$) дітей I групи та 82,1% ($n = 60$) II групи ($p > 0,05$); можливий розвиток надмірної ваги – 25,3% ($n = 20$) та 17,8% ($n = 13$) ($p > 0,05$), відповідно. Ожиріння не уточнене (Е 66.9) – зберігалось в групі дітей, які отримували грудне вигодовування, - 3,7% ($n = 3$) ($p > 0,05$).

ГРЗ в віковий період з 5 місяців до 1 року зустрічалися в 2 рази частіше у дітей, які мешкають в УБР та вигодовуються штучною сумішшю (80,4% (n = 33), ніж у дітей, які отримують в раціоні харчування грудне молоко та/або мешкають в УЧР (43,2% (n = 48) (p < 0,05).

ГОб в другому півріччі життя вперше був діагностований у 4,5% (n = 2) дітей I-б гр. та у 9,7% (n = 4) - II-б гр. (p > 0,05). Натомість повторні випадки ГОб відмічалися частіше у дітей, які мешкають в УБР до 1 року та складала 3,4±1,3 випадків, в той час, як його частота у дітей, які проживають в УЧР – 1,6±0,5 випадків (p < 0,05).

Частота загострень АД в другому півріччі життя складала 2,4±1,2 у дітей I- б та II- б гр. та 1,2±0,2 – у дітей I-а та II-а гр. (p < 0,05). Нові випадки виникнення АД у дітей, які вигодовуються грудним молоком та штучною сумішшю, у віці 1 року не були зафіксовані. Епізоди КД на гігієнічні засоби зустрічалися у дітей I-б та II-б (11,3% (n = 5) та 14,6% (n = 6) відповідно (p > 0,05).

ЗДА була відкорегована у дітей I та II групи до віку 1 року шляхом призначення м'ясного прикорму на I етапі дослідження. Нових випадків виникнення ЗДА на II етапі дослідження у дітей на ГВ та ШВ не було зафіксовано.

Анамнестично визначено, що 74,2 % (n = 26) дітей I-а гр. та 45,4 % (n = 20) дітей I-б гр. закінчили вигодуватися груддю у віці 1 року 2 - 4 місяців (p > 0,05); 11,4 % (n = 4) дітей I-а гр. та 18,1 % (n = 8) – I-б гр. у віці 1 року 6 місяців (p > 0,05); 5,7 % (n = 2) дітей I-а гр. та 24,3 % (n = 10) - I-б гр. у віці 1 рік 8 місяців (p > 0,05); 8,5 % (n = 3) дітей I-а гр. та 13,6 % (n = 6) – I-б гр. у віці 2 років (p > 0,05).

Штучну суміш отримували до 1 року 7 місяців – 87,5% (n = 28) дітей II-а та 90,2% (n = 37) - II- б гр. (p > 0,05); до 1 року 11 місяців - 2 років – 12,5% (n = 4) дітей II-а та 7,3% (n = 3) - II- б гр. (p > 0,05)

Звертає на себе увагу формування харчової поведінки у дітей третього року життя з набуттям звички вживати фаст-фуд, напівфабрикати та солодощі в

раціоні: цукерки (39,4%), шоколад (34,2%), сосиски або сардельки (32,8%), кетчуп та майонез (20,3%), картопля - фри (19,7%) та гарячі бутерброди (30,9%).

В раціоні харчування дітей переважали: круп'яні каші - 67,1%, макаронні вироби - 96,7%, яловичина - 46,7 %, свинина - 23,0 %, м'ясо птиці - 97,3 %, риба - 16,4 %, яйця - 96,0 %, сир - 95,3 %, фрукти - 92,7 %, овочі - 98,6 %, коров'яче молоко - 94,0%.

Оцінка ФР на III етапі дослідження показала, що нормальний фізичний розвиток мали 100% (n = 79) дітей I групи та 82,1% (n = 60) II груп (p > 0,05). Можливий розвиток надмірної ваги - 17,8% (n = 13) визначався в групі дітей, які отримували штучне вигодовування (p < 0,05).

Визначено, що до віку 3 років всі діти хворіли на ГРЗ, але з різною частотою: діти, які проживали в УБР мали 6,3±1,3 випадків за осінньо-зимній сезон на відміну від дітей, які проживали в УЧР та мали 3,2±0,3 епізодів захворювання на рік (p < 0,05).

Позашпитальні пневмонії середнього ступеня тяжкості протягом другого та третього років життя перенесли 4,5% (n = 2) дітей I- б гр., 9,3% (n = 3) - II- а гр. та 9,7% (n = 4) - II- б гр.

Епізоди ГОБ були виявлені у віці з 1 до 3 років до 1,4±0,3 разів на рік у 8,2% (n = 7) дітей, які мешкали в УЧР та до 3,3±1,5 випадків на рік у 38,8% (n = 26) дітей, які проживали в УБР (p < 0,05).

Загострення АД зустрічалися до 2,3±0,2 разів на рік у дітей другого та третього року життя, які мешкають в УЧР міста (I- а гр. - 14,2% (n = 5) та II-а гр. - 22,7% (n = 10) (p > 0,05) та до 4,3±1,3 разів у дітей, які проживають в УБР (I- б гр. - 18,7% (n = 6) та II-б гр. - 26,8% (n = 11), (p > 0,05), що є статистично значимою різницею частоти загострень випадків атопії в залежності від району мешкання (p < 0,05). КД був виявлений у 4,7% (n = 4) дітей, проживаючих в УЧР, та у 31,3% (n = 21) дітей, які мешкають в УБР (p < 0,05) протягом періоду з одного до трьох років життя.

Резюме до розділу 3:

При аналізі анамнестичних даних було виявлено, що діти I гр. достовірно частіше були народжені шляхом кесаревого розтину (25,3%), ніж діти II гр. (6,8%) ($p < 0,05$).

Частота випадків ГРЗ у дітей до 5 місячного віку була вища серед дітей, які отримували штучну суміш (53,4%), ніж серед дітей, які вигодовувалися груддю (24,0%) ($p < 0,05$). Однак, в динаміці було встановлено, що ГРЗ в віковий період з 5 місяців до 1 року зустрічалися в 2 рази частіше у дітей, які мешкали в УБР та вигодовуються штучною сумішшю (80,4%), ніж у дітей, які отримували в раціоні харчування грудне молоко та/або мешкали в УЧР (43,2%) ($p < 0,05$). На III етапі дослідження анамнестично визначено, що частота виникнення ГРЗ була вищою у дітей, які проживали в УБР, ($6,3 \pm 1,3$ випадків за осінньо-зимній сезон), тоді як в групі контролю лише $3,2 \pm 0,3$ епізодів захворювання на рік ($p < 0,05$).

Встановлено достовірно значущу різницю виникнення ГОБ у дітей до 5 місячного віку залежно від району мешкання (у 45,8% дітей, які мешкали в УБР та у 20,8%, які проживали в УЧР) ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу той факт, що ГОБ в другому півріччі життя вперше був діагностований лише у дітей, які проживали в УБР (у 4,5% дітей I-б гр. та у 9,7% - II-б гр. ($p > 0,05$)). Повторні випадки ГОБ до 1 року достовірно частіше спостерігалися у дітей, які мешкали в УБР та складала $3,4 \pm 1,3$ випадків, тоді як у дітей, які проживали в УЧР – $1,6 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Тенденція до виникнення частих епізодів ГОБ ($3,3 \pm 1,5$) протягом другого та третього років життя спостерігалася у 38,8% дітей, які мешкали в УБР, тоді як у 8,2% дітей, проживаючих в УЧР, частота виникнення захворювання складала $1,4 \pm 0,3$ разів на рік ($p < 0,05$).

Випадки АД та його загострень достовірно частіше спостерігалися на кожному етапі досліджень у дітей, які мешкали в УБР м. Харкова ($p < 0,05$).

Достовірно статистично значуща різниця виникнення КД у віці трьох років життя була виявлена у дітей, які проживали в УЧР (4,7%), та у дітей, які мешкали в УБР (31,3%), ($p < 0,05$).

Залізодефіцитна анемія легкого ступеня тяжкості достовірно частіше спостерігалася у дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні (І гр. – 77,2%), ніж серед дітей, які отримували ШВ (ІІ гр. – 21,9%) ($p < 0,05$), не зважаючи на відсутність достовірної значимості різниці наявності ЗДА під час вагітності у матерів обох груп (І гр. – 29,1% та ІІ гр. – 34,2% ($p > 0,05$)).

З метою корекції набутого залізодефіциту м'ясний прикорм отримували 70% дітей І гр. та 42% - ІІ гр., що було достатньо для нормалізації рівнів гемоглобіну та феритину і підвищення рівня заліза в зразках волосся протягом наступного півроку.

При оцінці анамнестичних даних визначено, що у родичів дітей, які мешкали в УБР, достовірно частіше спостерігалися хвороби респіраторної системи, алергічні захворювання та онкологічна патологія, ніж в сім'ях дітей, які проживали в УЧР, що може свідчити про негативний вплив стану навколишнього середовища на стан здоров'я населення: 20,0% та 7,46% бронхіальна астма ($p < 0,05$); 11,7% та 4,47% хронічний бронхіт ($p < 0,05$); 37,6% та 16,4% часті ГРЗ ($p < 0,05$); 14,1% та 5,9% алергічний риніт ($p < 0,05$); онкологічні хвороби 27,0% та 11,9% ($p < 0,05$).

Результати анкетування матерів, які були обстежені в парі «мати -дитина» визначено, що достовірна різниця в структурі захворюваності у жінок в залежності від району проживання відсутня. Проте звертає на себе увагу статистично значуща різниця частоти загострень алергічних хвороб у матерів, які проживали в УБР на відміну від матерів, які проживали в УЧР м.Харкова ($p < 0,05$).

Результати представлені в наступних роботах:

1. Охапкіна ОВ, Амаш АГ. Вплив виду вигодовування на макро- та мікроелементний профіль дітей раннього віку. ScienceRise. 2016;4(3):38-42.
2. Охапкіна ОВ, Амаш АГ, Дубоносів ВЛ. Мінеральний профіль дітей раннього віку та його вплив на рівень фізичного розвитку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4 ч. 1):171-4.

3. Фролова ТВ, Амаш АГ. Вплив виду вигодовування на рівень цинку та фізичний розвиток дітей першого року життя . Современная педиатрия. 2018;(8):55-60.
4. Frolova TV, Lazurenko VV, Pasiyeshvili NM, Amash AG, Bilyi YY, Stenkova NF. Placental dysfunction: health status, nutritional status and mineral profile of a mother-child pair. Wiadomosci Lekarskie. 2020;73(1):95-8.
5. Frolova TV, Amash AG, Vysotska OV, Strashenko HN. The prediction of wheezing development among infants living in large industrial cities. Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. 2020;20(1):123-7.
6. Амаш АГ, Сенаторова АВ, Коліушко КГ. Вплив нутритивного забезпечення дітей раннього віку на розвиток дефіциту заліза. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Збірник тез Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021.с. 16-18.
7. Амаш АГ. Роль забруднення важкими металами в виникненні загострень atopічного та контактного дерматитів у дітей раннього віку. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2021 Січ 18-20; Харків. Харків; 2021. с. 401-2.
8. Фролова ТВ, Лазуренко ВВ, Амаш АГ. Аналіз мінерального гомеостазу пари «мати-дитина». В: Медична наука та практика: виклик і сьогодення. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції; 2019 Серп 23-24; Львів. Львів: Львівська медична спільнота; 2019. с. 54-7.
9. Амаш АГ, Залежність мінерального профілю дітей від харового раціону матерів та виду вигодовування. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2019 Берез 19-20; Харків. Харків; 2019. с. 28-30.

ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ, НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ І МІНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ РІЗНІ ВИДИ ВИГОДОВУВАННЯ І МЕШКАЮТЬ В РІЗНИХ ЗА ЕКОЛОГІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РАЙОНАХ ВЕЛИКОГО МІСТА

4.1. Особливості фізичного розвитку дітей грудного та раннього віку залежно від видів вигодовування.

Згідно літературних джерел (Larsons M., Larnkjar A. (2016 p.), Конь І, Шиліна Н., (2016 p.)), діти, які знаходяться на грудному вигодовуванні мають значний приріст маси тіла протягом першого півроку життя, в подальшому саме такий вид вигодовування профілактує розвиток надмірної ваги в старшому віці [133, 134].

При аналізі рівню ФР дітей, які проживали в УБР та УЧР м.Харкова встановлено, що серед дітей 5 місячного віку, які знаходились на ГВ, нормальний фізичний розвиток мали 77,1% (n = 27) дітей I-а гр. та 65,9% (n = 29) I-б гр. (p > 0,05); можливий розвиток надмірної ваги мали 22,8% (n = 8) дітей I-а гр. та 25,0% (n = 11) I-б гр. (p > 0,05); ожиріння – 9,0% (n = 4) дітей I-б гр. (p < 0,05). Звертає на себе увагу, що кількість дітей з нормальним рівнем фізичного розвитку в групі, які вигодовувалися штучними сумішами, була відносно однаковою у порівнянні з дітьми, які отримували ГВ: 84,3% (n = 27) дітей II-а гр. та 75,6% (n = 31) II-б гр. (p > 0,05), а можливий розвиток надмірної ваги спостерігався у 15,6% (n = 5) дітей II-а гр. та у 24,3% (n = 10) II-б гр. (p > 0,05).

При аналізі літературних джерел звернули на себе увагу результати дослідження (Wen L., Baur L., Rissel K. та співавторів (2014 p.), в якому визначається, що введення прикорму в межах між 4 і 6 місяцями життя не має впливу на фізичний розвиток дітей в майбутньому [137]. Однак, згідно даним Klag E., McNamara K. та співавторів (2015 p.), введення прикорму після 6 місяців життя призводить до зниження показників ФР в динаміці, а раннє (від 3 до 4

місяців) - сприяє збільшенню ваги дитини, що підвищує ризик розвитку ожиріння [136].

Ураховуючи той факт, що перший прикорм отримували 22,7% (n = 18) дітей I гр. та 9,5 % (n = 7) – II гр. з 6,3±0,2 місяців життя , 77,2% (n = 61) дітей I гр. з 5,5±0,1 та 90,4 % (n = 66) дітей II гр. з 5,2±0,3 місяців життя, нормальний рівень ФР у віці 1-го року мали 77,1% (n = 27) дітей I-а гр., 65,9% (n = 29) дітей I-б гр. (p > 0,05), 84,3% (n = 27) дітей II-а гр. та 75% (n = 33) II-б гр. (p > 0,05); можливий розвиток надмірної ваги – у 22,8% (n = 8) дітей I-а гр., 27,2% (n = 12) I-б гр. (p > 0,05), 15,6% (n = 5) дітей II- а гр. та 19,5% (n = 8) II- б гр. (p > 0,05). Ожиріння зустрічалось у 6,8% (n = 3) дітей I-б гр. (p > 0,05).

За результатами S.Y. Nuh (2011 р.), раннє введення прикорму має вплив на збільшення ІМТ у дітей на другому році життя [75]. Згідно даним G. Moss, W.H. Yeaton (2014 р.), L. Daniels. (2015 р.), введення прикорму у період з 4 до 6 місяців життя профілактує розвиток ожиріння у дітей на третьому та четвертому роках життя [76, 77].

Оцінка рівня ФР дітей, які мешкали в УБР та УЧР м. Харкова на 3-му році життя показала нормальний фізичний розвиток у всіх дітей, які вигодовувалися грудним молоком, а також у 84,3% (n=27) дітей II- а гр. та 80,4% (n=33) - II- б гр. (p > 0,05). Можливий розвиток надмірної ваги визначався виключно у дітей, які отримували в своєму раціоні штучні суміші: II- а гр. - 15,6% (n=5) дітей та II- б гр. 19,5% (n=8) (p > 0,05).

Таким чином, діти, які знаходилися на грудному вигодовуванні та мали можливий ризик розвитку надмірної ваги та ожиріння у віці 5 місяців та одного року (n=20 та n=23 дітей, відповідно), у віці 3 років мали нормальний рівень ФР.

Однак, діти (n=13), які вигодовувалися штучними сумішами та мали можливий ризик розвитку надмірної ваги протягом першого року життя, зберегли тенденцію до розвитку надлишкової маси тіла у віці 3-х років, що доводить достовірно значущу різницю між ФР дітей, які вигодовувалися груддю та сумішшю (p < 0,05).

Кореляційного зв'язку між термінами введення першого прикорму та рівнем ФР у дітей раннього віку не було визначено, що співпадає з результатами Wen L., Baur L., Rissel K. та співавторами (2014 р.) [137].

Взаємозв'язок між рівнем фізичного розвитку та екологічним неблагополуччям району проживання за результатами дослідження також не було визначено.

Таким чином, можна дійти висновку про існування впливу виду вигодовування на першому році життя на рівень фізичного розвитку в періоді раннього дитинства, а саме наявності у дітей ризику розвитку надлишкової маси за умов штучного вигодовування.

4.2. Нутритивний статус і мінеральний профіль пари «мати-дитина», які проживають в різних за екологічними характеристиками районах великого міста.

Ураховуючи дані про можливість довгострокового впливу на здоров'я дитини виду вигодовування, екологічних факторів та дефіцитних станів матері протягом вагітності та лактації [<https://www.karger.com/Article/FullText/496471>] [88], було проведено визначення нутритивного та мінерального забезпечення в парі «мати-дитина».

Аналіз мінерального профілю пар «мати-дитина» за результатами рентгенофлуоресцентної спектрометрії та γ -активаційного аналізу показав значне зниження рівня заліза в зразках волосся у дітей I-а гр. (22,500[21,600; 32,000] мкг/г та I-б гр. - [22,050[21,500; 28,050] мкг/г) ($p > 0,05$), тоді як у дітей, які отримували штучні суміші, рівень Fe залишався в межах норми (II-а гр. - [31,000[27,125;32,000] мкг/г та II-б гр. - [31,500[31,000;31,975] мкг/г) ($p > 0,05$), що є достовірно значущою статистичною різницею між рівнями заліза у дітей I та II груп ($p < 0,001$).

Зниження рівня заліза у зразках волосся дітей I-а та I-б груп з ЗДА співпадало із зниженням у сироватці крові показників феритину та гемоглобіну, тобто лабораторними проявами анемії ($p < 0,001$) (табл.4.1.).

Показники феритину та гемоглобіну у дітей віком 5 місяців з залізодефіцитною анемією

Група Показник	I-а гр.	I-б гр.	II-а гр.	II-б гр.
Феритин (мкг/л)	10,000 [9,000;11,000]	10,000 [9,000;11,000]	10,000 [9,000;10,500]	10,000 [9,000;11,000]
Гемоглобін (г/л)	106,000 105,000; 109,000]	105,000 [103,000; 109,500]	113,500 [104,250; 119,750]	117,500 [114,000; 120,750]

Відомо, що ЗДА у жінок під час вагітності призводить до зниження числа еритроцитів у дітей в ранньому неонатальному періоді та розвитку залізодефіциту в подальшому [94,102], не зважаючи на той факт, що після народження надходження заліза в організм дитини відбувається переважно аліментарним шляхом за рахунок вигодовування [104]. Однак, згідно результатів міжнародних досліджень (Fewtrell M. (2017 p.), Siiems M. (1984 p.), Yang Z. (2009 p.), Krebs N. (2007 p.), Штикова О. (2016 p.) відзначено, що діти, які отримують виключно грудне вигодовування до 6 місяців життя, мають значно вищий ризик розвитку залізодефіциту, ніж діти, які знаходяться на виключно ГВ лише до 4 місяців [35, 95,103,104,105,106].

Елементний профіль дитини залежить не тільки від мінерального профілю матері під час вагітності, але й від її нутритивного забезпечення під час лактації, що провокує розвиток дефіцитних станів у дітей при тривалому виключно грудному вигодовуванні [112].

Під час проведення нашого дослідження звернув на себе увагу значно знижений рівень заліза в зразках волосся у матерів дітей I-а та I-б груп в період

лактації (I-а гр.- 21,000[19,450;22,400] мкг/г; I-б гр. -20,450[19,125;21,725] мкг/г) ($p > 0,05$) (додаток Г, Г).

Визначено, що діти, які отримували грудне вигодовування, незалежно від району проживання, мали залізодефіцитну анемію в 4 рази частіше, ніж діти, які отримували штучне вигодовування (I гр.- 77,2% та II гр.- 21,9%, відповідно ($p < 0,05$), що можливо розглядати у якості наслідку достовірного дефіциту заліза ($p < 0,001$) в раціоні матерів в період лактації (I-а гр. - 13,600[12,600;14,750] мг/добу та I-б гр. - 13,750[12,650;15,000] мг/добу ($p > 0,05$) та достовірно недостатньої кількості заліза ($p < 0,001$) на добу в раціоні дітей (I-а гр. - 0,830[0,680;1,600] мг/добу та I-б гр. - 0,828[0,734;0,950] мг/добу($p > 0,05$) за аналізом результатів програми «Dietplan-7» (додаток Д, Е).

В результаті проведеного кореляційного аналізу помірний позитивний кореляційний зв'язок відмічено між феритином та гемоглобіном в сироватці крові дітей $r = 0,491$ ($p < 0,001$), рівнями заліза в волоссі [визначення значень методом рентгенофлюоресцентної спектрометрії $r = 0,499$ ($p < 0,001$); методом γ - активаційного аналізу $r = 0,339$ ($p = 0,002$)] та добовим нутритивним забезпеченням $r = 0,407$ ($p < 0,001$).

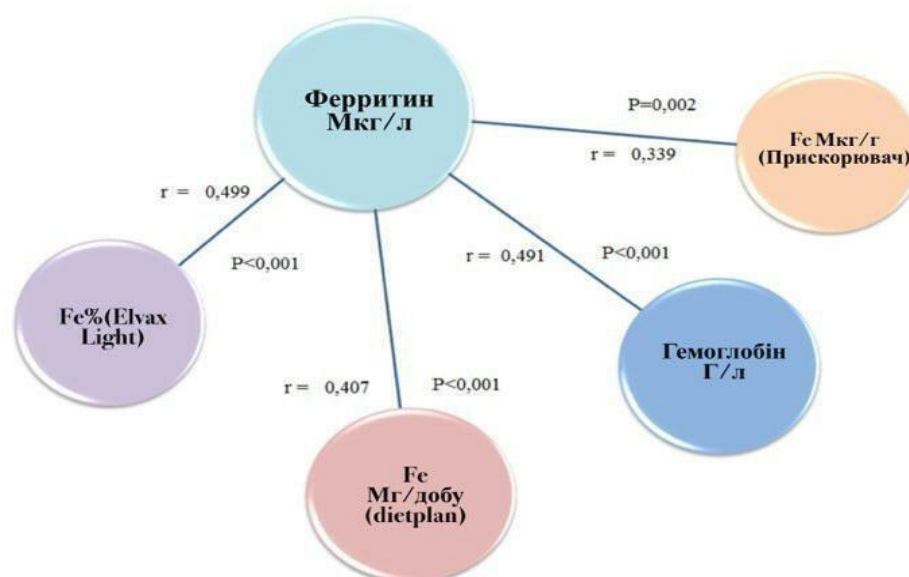


Рис. 4.1. Кореляційні зв'язки показників розвитку залізодефіциту у дітей віком 5 місяців, які отримують ГВ.

Відомо, що Са є одним з основних МЕ, який бере участь в інтенсивному розвитку кістково-м'язової системи дитини [40].

Згідно аналізу результатів дослідження, рівень Са в зразках волосся дітей, які вигодовувалися груддю, у віці 5 місяців відповідав референтним значенням [I- а гр. - 3205,000[3199,000; 3225,000] мкг/г та I- б гр.- 3202,00[3198,63; 3218,25] мкг/г] ($p > 0,05$).

Звертає на себе увагу К/Са співвідношення в зразках волосся матерів та грудному молоці. Виявлено, що при зменшенні рівню калію та збільшенні рівню кальцію у волоссі, не зважаючи на район мешкання родини, в грудному молоці визначається пропорційне збільшення К та зменшення Са (додаток Г, Г). Це дає підставу вважати, що материнський організм може компенсаторно утримувати кальцій у зв'язку з втратами під час вагітності та не виділяти його в потрібній кількості з грудним молоком, що в свою чергу призводить до його недостатнього надходження дітям при вигодовуванні груддю (Са: I-а гр. - 251,200[235,400;264,800] мг/добу та I-б гр. - 261,200[253,450;269,850] мг/добу) ($p > 0,05$) (додаток Д) [152].

Грудне молоко є єдиним фізіологічним джерелом йоду для дитини першого півроку життя. Протягом даного періоду за добу виробляється від 0,5 до 1,1 л молока. Втрата йоду в матерів з грудним молоком становить від 75 до 200 мкг/добу; отже, добова норма постачання йоду аліментарним шляхом в період лактації має досягати 225-350 мкг. [177].

За даними нашого дослідження, не зважаючи на достатній рівень концентрації йоду в зразках волосся дітей у віці 5 місяців (I-а гр. - 15,400[15,100;15,500] мкг/г та I-б гр. - 15,300[15,200;15,500] мкг/г ($p > 0,05$) (додаток А), вміст йоду в зразках волосся матерів в період лактації був достовірно знижений ($p < 0,001$) - (матері дітей I-а гр. - 10,400[9,500;10,800] мкг/г та матері дітей I-б гр. -10,500[9,725;11,225] мкг/г) ($p > 0,05$). Згідно аналізу нутритивного забезпечення матерів за програмою «Dietplan-7» це може бути наслідком обмеженого вживання йодовмісних продуктів, що, в свою чергу,

відображається в достовірно недостатній ($p < 0,001$) кількості йоду в грудному молоці (I-а гр. $0,046[0,039;0,048]$ мг/добу та I-б гр. $-0,041[0,036;0,045]$ мг/добу ($p > 0,05$).

Вміст цинку в зразках волосся дітей не мав відхилень від фізіологічної норми та пропорційно відповідав його достатньому рівню в зразках волосся матерів та в грудному молоці. Тим не менш, при аналізі нутритивного забезпечення раціону матерів, які годують, визначено добовий дефіцит Zn (матері дітей I-а гр. $10,100[9,600;11,150]$ мг/добу та матерів дітей I-б гр. $10,300[9,775;11,000]$ мг/добу ($p > 0,05$), що доведено статистично значущою достовірною різницею по відношенню до рівня цинку в зразках волосся матерів та в грудному молоці ($p < 0,001$) (додаток Е).

Одними із значущих факторів дисбалансу мінерального профілю в парі «мати - дитина» є стан навколишнього середовища району, де мешкає родина [115, 116, 117]. Незрілість ферментативних систем і системи виділення сприяють депонуванню в організмі дітей важких металів [110].

Слід зазначити присутність слідів свинцю в зразках грудного молока матерів дітей I-а та I-б гр. ($0,000[0,000;0,018]$ % та $0,000[0,000;0,015]$ %, відповідно) ($p > 0,05$), що супроводжується його наявністю на достатньо високому рівні в зразках волосся дітей у віці 5 місяців (I-а гр. - $2,700[0,800;3,800]$ мкг/г та I-б гр. - $2,050[1,300;3,500]$ мкг/г) ($p > 0,05$) (додаток А, Г, І).

Звертає на себе увагу наявність незначного рівня Ті в зразках волосся дітей, які мешкають в УБР, матерів та в грудному молоці у зв'язку з чим можна зробити припущення про ефект накопичення токсичних/умовно-токсичних МЕ та формування індивідуального мінерального профілю пари «мати-дитина» в умовах проживання в великому місті (додаток А, Г, І).

Зареєстровано достовірний помітний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем титану в зразках волосся матерів та екологічним неблагополуччям району їх мешкання $r = 0,646$ ($p < 0,001$). Помірний позитивний кореляційний зв'язок визначено між вмістом Ті в грудному молоці та його вмістом в зразках волосся $r = 0,315$ ($p = 0,007$) (рис.4.2.)

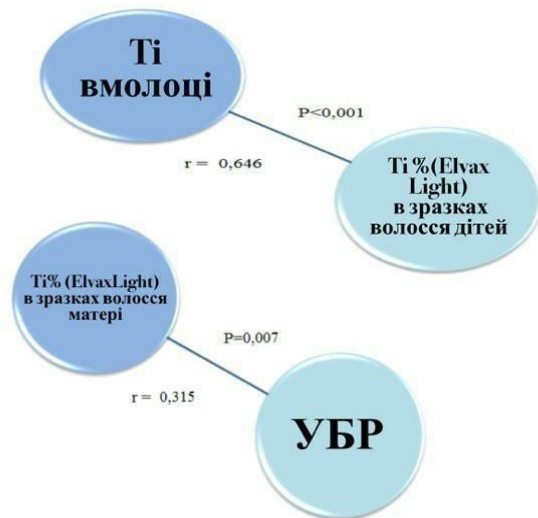


Рис. 4.2. Кореляційні зв'язки між рівнем титану в зразках волосся дітей віком 5 місяців, які отримують ГВ, в зразках волосся матерів, в грудному молоці та районом мешкання родин.

Аналіз нутритивного забезпечення матерів, які годують, за даними програми «Dietplan-7» показав, що їх раціон не був забезпечений потрібним добовим об'ємом поживних речовин за есенціальними МЕ (Na, Mg, Cr, Cl, K, Ca, Fe, Cu, Zn, I, P, Se) та вітамінами (Vit A, E, D, B1, B2, B6, B12, C, Niacin, Biotin), що пов'язане з власними переконаннями слідкувати «дієті годуючих мам» (додаток Е). Елементний дефіцит в щоденному раціоні матерів відображається в МЕ дисбалансі складової грудного молока та в формуванні низького рівня вмісту МЕ в середовищі накопичення, а саме в волоссі матерів та дітей (додаток А, Г, Ґ).

4.3. Нутритивний статус і мінеральний профіль дітей грудного та раннього віку, які мешкають в різних за екологічними характеристиками районах великого міста

Мінеральний профіль (МП) дитячого організму характеризується пластичністю та динамічністю, що пов'язано як з його анатомо-фізіологічними

потребами, так із чинниками впливу протягом різних вікових періодів. Одними із значущих факторів впливу на формування МП дитини є його нутритивне забезпечення та екологічний стан району постійного місця проживання.

Відомо, що волосся є середою накопичення МЕ та відображає його елементний склад протягом останніх 6 місяців життя, що дає можливість визначати приховані дефіцитні стани та виявляти формування елементозів на стадії доклінічних проявів.

Проаналізовано результати рентгенофлуоресцентної спектрометрії та γ -активаційного аналізу зразків волосся дітей на кожному з трьох етапів дослідження (додаток А, Б, В).

На I етапі дослідження визначено значне зниження рівня цинку у дітей 5 місяців в зразках волосся, які отримують ШВ (II-а гр. 235,800 мкг/г [229,925; 241,000]; II-б гр. 231,000 мкг/г [227,350; 241,150] ($p > 0,05$), в той час, як у дітей, які знаходяться на ГВ його рівень достовірно достатній ($p < 0,001$) - (I-а гр. - 241,000[240,000; 242,500] мкг/г та I-б гр. - 241,000[240,000; 242,150] мкг/г ($p > 0,05$).

При аналізі нутритивного забезпечення дітей цього віку визначено зниження добового споживання цинку (I-а гр. - 2,200[1,700; 2,600] мг/добу та I-б гр. - 2,200[1,825;2,850] мг/добу ($p > 0,05$) у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, та незначне достовірне підвищення ($p < 0,001$) - (II-а гр. - 3,500[3,100;3,675] мг/добу та II-б гр.- 3,250[3,100;3,500] ($p > 0,05$) у дітей, які отримують ШВ, що пов'язано зі стандартизацією складу суміші за МЕ та вітамінами (додаток Д).

Таким чином, можна зробити висновки, що, навіть при достатньому добовому надходженні цинку при споживанні молочної суміші, не можливо виключати його прихований дефіцит, ураховуючи його низьку концентрацію в середі накопичення, а саме в волоссі (додаток А).

Звертає на себе увагу значне статистично значуще збільшення рівнів цинку в зразках волосся у дітей I-а гр., II-а гр. та II-б гр. (392,000 [245,100;443,500]

мкг/г; 377,250 [245,375;436,250] мкг/г; 356,500 [242,075;390,500] мкг/г відповідно) у віці 1 року ($p < 0,001$).

Проте, за даними програми «Dietplan-7» виявлено зниження добового надходження Zn у дітей віком 1 рік, які знаходилися на ГВ, за рахунок грудного молока в раціоні протягом дня (40-50%) (додаток Д).

У дітей віком 3 роки вміст цинку в зразках волосся, не зважаючи на вид вигодовування був значно нижчим, що є наслідком дефіциту цього мікроелементу в харчовому раціоні (додаток В, Д).

Отримані нами результати збігаються з результатами міжнародного дослідження (Турція, 2015 р.) та підтверджують, що протягом життя рівень цинку коливається з фізіологічним підвищенням після 3 місяців життя та поступовим зниженням після року [153].

Відомо, що антагоністами цинку є кальцій, мідь та свинець [93, 154].

Визначено, що у дітей віком 5 місяців не залежно від виду вигодовування та району проживання дитини, рівень кальцію в зразках волосся був достатній за наявності його щоденного дефіциту в раціоні згідно аналізу харчування (додаток А, Д).

Виявлено зменшення рівню кальцію у волоссі дітей 1 року, які знаходяться на ШВ (II-а гр. - 2170,000 мкг/гр [2107,750; 3203,750] та II-б гр. - 2168,500 мкг/гр [2135,000; 2509,250] ($p > 0,05$), що можливо є наслідком відзеркалення в зразках волосся антагоністичного впливу цинку, а саме достовірного збільшення його рівня ($p \leq 0,001$) в зразках волосся дітей (II-а гр. - 356,500 мкг/гр [242,075; 390,500]; II-б гр. (356,500 мкг/гр [242,075; 390,500] ($p > 0,05$).

При аналізі нутритивного забезпечення дітей у віці 1 року визначено, що у дітей, які знаходились на ГВ, добовий рівень надходження кальцію достовірно знижений в 2 рази ($p < 0,001$) - (I-а гр. 537,900[453,600;595,200] мг/добу; I-б гр. 479,200[454,500;522,225] мг/добу ($p > 0,05$) за рахунок відсотку грудного молока в раціоні, а у дітей, які отримували ШВ (II-а гр. 510,450[467,425;539,700]

мг/добу; II-б гр. 537,600[481,025;591,000] мг/добу ($p > 0,05$) статистично значущо знижений ($p < 0,001$) за рахунок овочевого та м'ясного прикорму в раціоні.

На III етапі дослідження визначено зниження вмісту Ca в зразках волосся дітей у віці 3 років, не зважаючи на вид вигодовування та район проживання (додаток В). Згідно даним обчислення результатів в програмі Dietplan 7, ми пов'язуємо цей факт з недостатньою кількістю кальцієвмісних продуктів в раціоні трьох річних дітей, що може бути пов'язано з формуванням у них недоцільної харчової поведінки – відмова від кисло-молочної продукції на користь фаст фуду та солодошам (додаток Д).

Вміст міді в зразках волосся дітей у віці 5 місяців та 1 року, не зважаючи на вид вигодовування та район мешкання, мав незначне підвищення від референтного значення – 13,0 мкг/г (додаток А). Був визначений кореляційний зв'язок на I та II етапах дослідження між підвищеним вмістом Cu у дітей, які знаходились на ШВ в зразках волосся та їх проживанням в УБР ($p = 0,029$).

Звертає на себе увагу, що при аналізі нутритивного забезпечення дітей у віці 5 місяців, які знаходилися на ШВ, спостерігається достатній добовий рівень міді (додаток Д) на відміну від його рівню у дітей, які отримували ГВ, ($p = 0,026$): (I-а гр. 0,300[0,410;0,520] мг/добу; I-б гр. 0,470[0,422;0,520] мг/добу ($p > 0,05$)). Тенденція до зниження добового рівня надходження міді з продуктами харчування продовжувала спостерігатися у дітей I-а гр. у віці 1 року (0,150[0,280;0,330] мг/добу) ($p < 0,001$).

На III етапі дослідження рівень міді в зразках волосся значно знизився, особливо у дітей, які отримували штучні суміші на першому році життя та мешкали в УБР (II-а гр. – 7,750[5,500;9,575] мкг/г ($p = 0,007$); II-б гр. – 8,200[5,975;10,175] мкг/г ($p = 0,003$) (додаток В).

При аналізі харчового раціону визначено, що всі діти у віці 3 років, не зважаючи на район проживання, отримували добову норму міді згідно свого віку (додаток Д).

У дітей, які знаходилися на ГВ у віці 5 місяців визначався статистично значно знижений рівень заліза в зразках волосся ($p < 0,001$): (I-а гр.

22,500[21,600;32,000] мкг/г та І-б гр. 22,050[21,500;28,050] мкг/г ($p > 0,05$), який набув референтних значень до віку 1 рік (І-а гр. 31,300[30,100;31,900] мкг/г та І- б гр. 31,400[24,600;31,900] мкг/г ($p > 0,05$). У дітей відповідного віку, які вигодовувалися штучними сумішами рівень заліза у зразках волосся залишався не зміненим ($p = 0,006$) (додаток А, Б). Зниження рівню заліза у зразках волосся у 29 (82,8%) дітей І-а гр. та 32 (72,7%) дітей І-б гр. співпадало з лабораторними даними у сироватці крові, які підтверджували наявність ЗДА легкого ступеню тяжкості (Hb 106,000 г/л [104,000;109,000] ($p < 0,001$) та феритин мкг/л 10,000[9,000;11,000] ($p < 0,001$). Корекцію низького рівня заліза проводили за допомогою введення наступних продуктів прикорму: м'ясне пюре (курча, телятина, кролик), яловича печінка, гречана каша, фруктове пюре (яблуко, груша, смородина, родзинки), овочеve пюре (печена картопля, томати).

Звертає на себе увагу, що у віці 3 років вміст заліза в волоссі дітей, які отримували ШВ був достовірно значно нижче ($p < 0,001$) - (II-а гр. - 22,500[19,250;26,000] мкг/г; II-б гр.- 24,000[21,000;26,000] мкг/г ($p > 0,05$) у порівнянні з дітьми, які отримували ГВ (І-а гр. - 27,000[21,000;29,000] мкг/г; І- б гр.- 28,000[24,000;30,000] мкг/г ($p > 0,05$). При цьому аналіз результатів нутритивного забезпечення дітей всіх груп показав, що добову норму заліза з продуктами харчування отримували лише діти II-б групи у зв'язку з щоденною наявністю м'ясних виробів в раціоні (додаток Д), у той час, як діти інших груп отримували переважно залізо з рослинною їжею ($p < 0,001$).

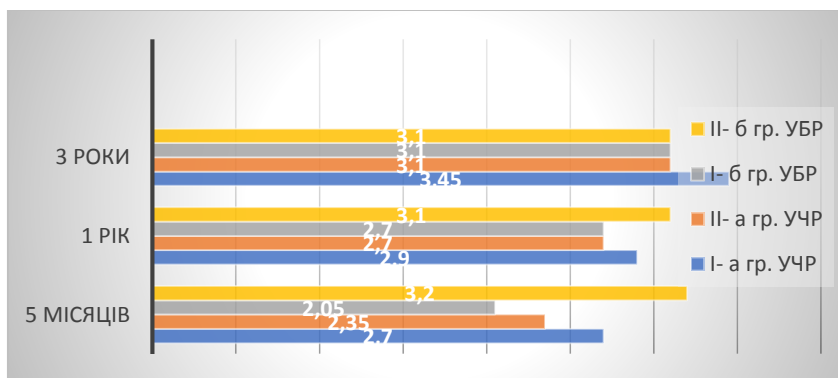
На кожному з трьох етапів дослідження визначено підвищення рівню хрому в зразках волосся дітей (додаток А, Б, В), однак, звертає на себе увагу, кореляційний зв'язок між вмістом Cr в волоссі дітей та їх проживання в УБР м. Харкова ($p = 0,009$), що доводить негативний вплив екологічного середовища на мінеральний профіль дітей грудного та раннього віку.

Визначено взаємозв'язок між вмістом хрому в волоссі дітей у віці 1 року (II-а гр. 1,216[0,953;1,416] % та II-б гр. 1,245[1,197;1,455] % ($p > 0,05$) та їх вигодовуванням штучними сумішами ($p = 0,038$).

Не зважаючи на те, що хром є есенціальним мікроелементом, при його надлишку в організмі за рахунок надходження із забрудненого повітря або підвищенні всмоктування при суттєвому дефіциті цинку та заліза, він може набувати токсичних властивостей.

Свинець виявлено в зразках волосся дітей у віці 5 місяців, що не залежало від виду вигодовування та району проживання (додаток А). В динаміці на II та III етапах дослідження визначався приріст Pb в зразках волосся дітей, які проживають в УБР м. Харова (додаток Б, В). Однак, вірогідний вплив екологічного фактору, а саме проживання в УБР, на підвищений вміст свинцю в волоссі дітей було доведено тільки на II етапі дослідження ($p = 0,027$).

Тим не менш, при аналізі статистичних даних, не зважаючи на відсутність кореляційного зв'язку між вмістом цього елемента та видом вигодовування, визначено значне збільшення рівню свинцю в волоссі дітей ($n=32$), які проживають в УЧР протягом кожного етапу дослідження (рис. 4.3.).



Примітка: $p \leq 0,005$

Рис.4.3. Рівень свинцю (%) у дітей, які проживають у різних районах м. Харкова

Звертає на себе увагу низький вміст йоду в зразках волосся дітей у віці 5 місяців, 1 та 3 років, не зважаючи на район проживання родин (додаток А, Б, В). Має місце кореляція між низьким вмістом йоду в зразках волосся та ШВ дітей ($p = 0,037$). Аналіз результатів програми «Dietplan-7» показав незначне зниження добової норми йоду в раціоні дітей у різні вікові періоди, не залежно від виду вигодовування, що отримувала дитина (додаток Д).

Одним з МЕ, який за результатами нашого дослідження мав кореляційний зв'язок з видом вигодовування є нікель. Так, визначено, що значне зниження рівню нікелю в зразках волосся дітей у віці 5 місяців (І-а гр. - 7,300[7,100;7,400] мкг/г та І-б гр. 7,350[7,200;7,400] мкг/г ($p > 0,05$), 1 року (І-а гр. - 7,200[7,100;7,400] мкг/г та І-б гр. 7,250[7,100;7,400] мкг/г ($p > 0,05$) та 3 років (І-а гр. - 5,500[4,700;6,200] мкг/г та І-б гр. 5,350[4,825;6,075] мкг/г ($p > 0,05$)) спостерігалось у дітей, які знаходилися на ГВ ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу, що у дітей віком 5 місяців, які проживали в УБР, рівень Ni у зразках волосся був вищий ніж у дітей, які мешкали в УЧР ($p = 0,011$).

Розглядаючи негативний вплив екологічного фактору на формування мінерального профілю дітей 1 та 3 років, слід зазначити присутність в зразках їх волосся стронцію та наявність достовірного кореляційного зв'язку між цим елементом та проживанням родин в «брудних» районах міста ($p < 0,001$) (додаток Б, В). Встановлено позитивну кореляцію між наявністю стронцію в зразках волосся дітей у віці 1 та 3 років, які отримували ШВ ($p = 0,007$).

Слід зазначити, що всі діти, які приймали участь в дослідженні у віці 3 років не мали належного забезпечення добової норми за МЕ (Mg, Zn, Se) та вітамінами (A, D, B₁, B₂, B₆, B₁₂) (додаток Д), що згідно даних анкетування пояснюється нераціональним харчуванням: недостатня кількість вживання овочів, фруктів, цільнозернових каш та надмірне споживання солодощів, мучних виробів, пакетованих соків та солодких газованих напоїв.

4.4. Найбільш поширені нутритивно-залежні стани у дітей грудного та раннього віку, які мешкають в умовах великого міста.

При аналізі результатів ІЧ - спектроскопії (додаток Є) визначено, що у дітей, які вигодовувалися грудним молоком спостерігалися валентні лінії оксигемоглобіну, фукози та галактози (1030, 1130, 1150, 1170), що були відсутні у дітей, які отримували ШВ.

Звертає на себе увагу присутність смужок, що пов'язують коливання зв'язків мінеральних елементів та кисню (400-550 см⁻¹) і відсутність ліній в

області молекулярних коливань еритроцитів (1570 см⁻¹- валентні коливання $\nu(\text{N-H})+\nu(\text{C-N})$ аміда II) у дітей, які отримували адаптовані суміші на першому році життя, у той час, як у дітей, які отримували ГВ ця смужка була яскраво виражена.

Визначено зменшення інтенсивності ліній від сильної у дітей, які отримували ГВ до слабкої у дітей, які знаходилися на ШВ в області 1290-1300 см⁻¹ (коливання в кільцевій структурі білка) та в області валентних коливань N-H. Доведено, що білкові зв'язки найсильніші у дітей, які отримували грудне молоко у порівнянні з дітьми, які знаходилися на ШВ.

Однак, за результатами нашого дослідження грудне вигодовування являє собою фактор ризику розвитку ЗДА у дітей першого року життя, у зв'язку з недостатнім постачанням добової норми Fe з грудним молоком (див.розділ 4.1.) [103, 104].

Згідно аналізу раціону харчування дітей перших трьох років життя за допомогою програми «Dietplan-7» визначено, що призначення прикорму з високим вмістом заліза на ранніх стадіях розвитку залізодефіциту у дітей, не зважаючи на дисбаланс елементного гомеостазу в парі «мати-дитина», дозволяє своєчасно проводити корекцію ЗДА у дітей без медикаментозного втручання, що було підтверджено нормалізацією лабораторних показників (ферритин та гемоглобін) у дітей з випадками ЗДА та достатнім вмістом заліза в зразках волосся на II етапі дослідження [31,300[30,100;31,900] мкг/г] ($p = 0,006$).

Доведено, що добове споживання заліза дітьми грудного та раннього віку не відповідає віковим потребам ($p < 0,001$) (додаток Д), що сприяє формуванню прихованих дефіцитних станів. Так, показники рівню Fe у дітей віком 3 роки: I- а гр. 27,000[21,000;29,000] мкг/г та I-б гр. 28,000[24,000;30,000] мкг/г ($p > 0,05$); II- а гр. 22,500[19,250;26,000] мкг/г та II- б гр. 24,000[21,000;26,000] мкг/г ($p > 0,05$).

Слід окремо виділити, що ризик розвитку анемії у дітей, які знаходилися на ГВ можливий у випадку відсутності повноцінного нутритивного забезпечення матерів (зниження добової норми споживання заліза менш ніж 28-30 мг в період вагітності та лактації). Отримані результати дають змогу розглядати зниження

рівня заліза в зразках волосся дітей менш ніж 25-28 мкг/г у якості прихованого залізодефіциту та як предиктор розвитку ЗДА в подальшому.

Аналіз нутритивного забезпечення дитини показав, що на етапі відсутності клінічних та лабораторних проявів ЗДА предиктором ризику розвитку залізодефіциту є зниження рівня заліза в раціоні дітей нижче 4,0 мг/добу.

4.5. Найбільш поширені еко-залежні стани у дітей залежно від екологічних умов проживання.

Відомо, що нікель, кобальт та хром є одними з розповсюджених тригерів розвитку загострень АД та причиною виникнення КД [155, 156, 157, 158].

Результати моделювання алергічної реакції уповільненого типу у дітей з АД та частими проявами КД в анамнезі методом аплікацій патч-систем «Chemotechnique Diagnostics» довели, що не зважаючи на екологічні умови району проживання та тип вигодовування, найбільш частими тригерами виникнення незначної та помірної шкірної реакції були гаптени з parabens mix, methylisothiazolinone, formaldehyde, peru balsam, fragrance, colophonium, lanolin (табл.4.2.).

Однак, підвищена реакція на тригерні МЕ (Ni, Co, Cr) частіше зустрічалась у дітей, які проживають в УБР м. Харкова. Тим не менш, незначна шкірна реакція на кобальт та хром зустрічалась як у дітей, які мешкають в чистих районах, так і у дітей, які проживають в «брудних» районах великого міста.

Звертає на себе увагу, що кількість дітей з шкірною відповіддю на аплікації з металевими гаптенами значно більша в УБР, ніж в УЧР (табл. 4.4.), що доводить роль екологічного фактору в розвитку загострень АД та може бути причиною виникнення КД.

Таблиця 4.2

Результати реакцій уповільненого типу на аплікаційні патч-системи
 «Chemotechnique Diagnostics» у дітей з АД та частими проявами КД в анамнезі
 у віці 3 років (n = 57)

Гаптен	Реакція	Умовно-чистий район	Умовно-брудний район
Nickel (II) sulfate hexahydrate (Ni)	Підвищена	7,4%	20,0%
	Помірна	-----	-----
	Незначна	-----	-----
Cobalt (II) chloride hexahydrate (Co)	Підвищена	8,5%	10,5%
	Помірна	-----	-----
	Незначна	7,4%	17,6%
Potassium dichromate (Cr)	Підвищена	-----	-----
	Помірна	8,5%	-----
	Незначна	2,9%	11,7%
Paraben mix	Підвищена	-----	-----
	Помірна	-----	-----
	Незначна	18,75 %	21,95%
Methylisothiazolinone	Підвищена	-----	-----
	Помірна	25%	21,95%
	Незначна	18,75%	21,95%
Formaldehyde	Підвищена	-----	-----
	Помірна	25%	21,95%
	Незначна	18,75%	21,95%
Peru balsam	Підвищена	-----	-----
	Помірна	-----	-----
	Незначна	37,5%	41,46%
Fragrance	Підвищена	-----	-----
	Помірна	-----	-----
	Незначна	56,25%	63,41%
Colophonium	Підвищена	-----	-----
	Помірна	-----	-----
	Незначна	18,75%	21,95%
Lanolin	Підвищена	-----	-----
	Помірна	-----	-----
	Незначна	18,75%	21,95%

Таким чином, можна вважати, що одну з провідних ролей в виникненні вираженої місцевої реакції у дітей з загостреннями АД та проявами КД становить

надлишок тригерних МЕ (Ni, Co, Cr), які вірогідно надходять в організм дітей з навколишнього середовища. Результати нашої роботи співпадають з результатами міжнародних досліджень [159, 160, 161].

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем хрому в зразках волосся $r = 0,368$ ($p < 0,001$), реакцією на аплікаційне патч-тестування у дітей віком 3 років $r = 0,373$ ($p < 0,001$), які знаходилися на штучному вигодовуванні та проживали в УБР міста (рис.4.4.).

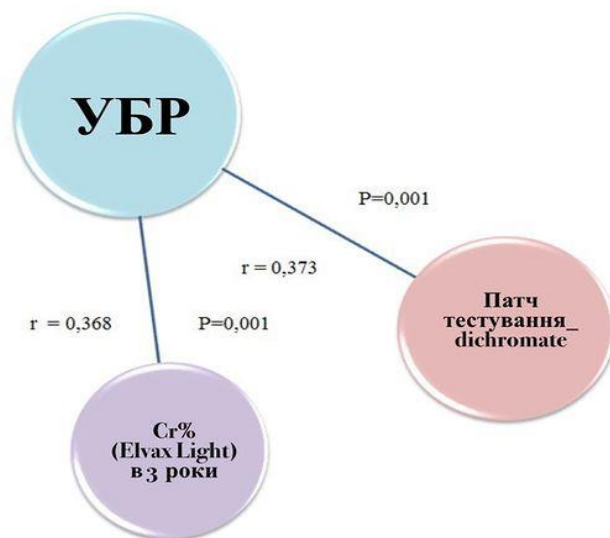
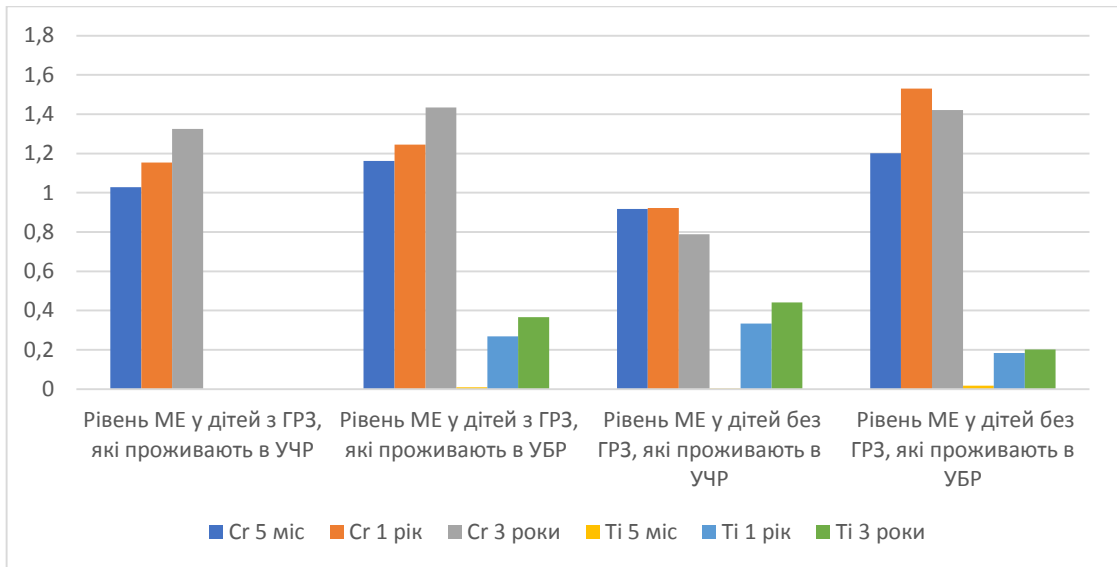


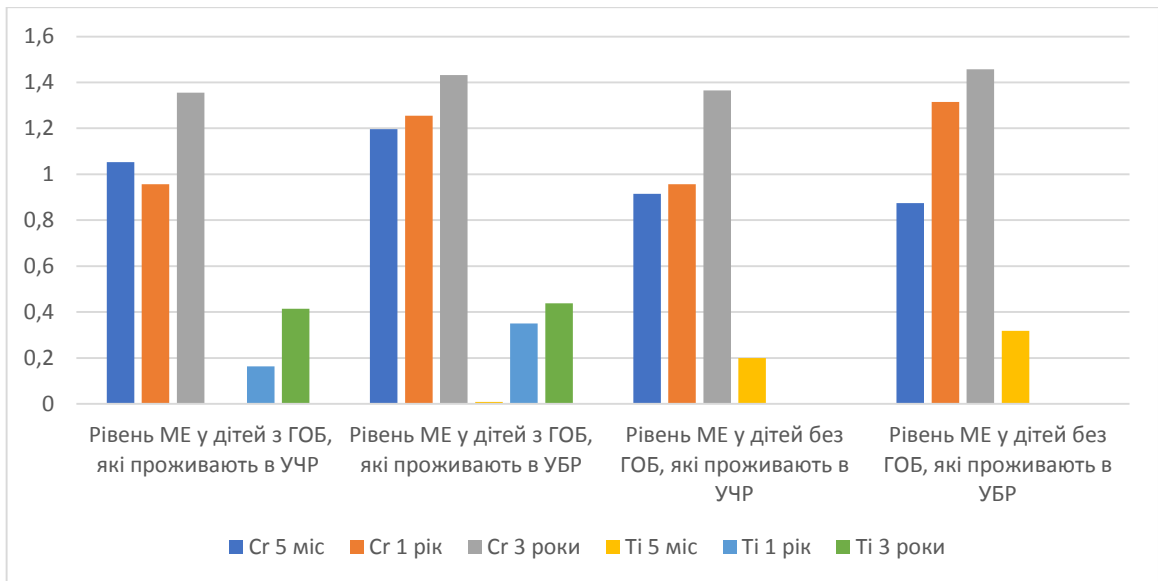
Рис. 4.4. Кореляційні зв'язки між рівнем хрому у зразках волосся дітей на ШВ у віці 3 років, позитивної місцевої шкірної відповіді на гаптен дихромату та умовно-брудним районом мешкання родин.

Слід зазначити, що несприятливий стан навколишнього середовища УБР міста має вплив не тільки на розвиток місцевих уражень шкіри, а й на захворюваність ГРЗ та ГОБ. Так, у дітей, які мали підвищений рівень хрому та титану в зразках волосся на всіх етапах дослідження та мешкали в УБР міста (рис.4.5., рис.4.6.), прояви ГРЗ та ГОБ спостерігалися в 2 рази частіше, ніж у дітей, які проживали в УЧР міста.



Примітка: $p \leq 0,009$

Рис.4.5. Рівень хрому та титану в волоссі і захворюваність на ГРЗ дітей, які проживають в різних за екологічними характеристиками районах міста.



Примітка: $p \leq 0,005$

Рис.4.6. Рівень хрому та титану в волоссі і захворюваність на ГОБ дітей, які проживають в різних за екологічними характеристиками районах міста.

Резюме до розділу 4:

1. Визначено залежність між видом вигодовування та рівнем фізичного розвитку дітей. У дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні та мали надлишок ваги на першому році життя, відбувалась нормалізація маси тіла до трьох років. У дітей, які отримували штучне вигодовування ризик розвитку надмірної ваги зберігався до 3 років.
2. На підставі визначеної достовірної залежності між вмістом важких металів в зразках волосся матерів, дітей та грудному молоці доведено, що мінеральний статус пари «мати-дитина» є єдиною системою, стан якої залежить від екологічних умов району проживання родини. Виявлено, що за наявності залізодефіциту у матерів, які годують, виключно грудне вигодовування протягом перших 6 місяців життя може бути причиною розвитку аліментарно-залежної залізодефіцитної анемії у дитини.
3. Отримані результати дають змогу розглядати зниження рівня заліза в зразках волосся дітей менш ніж 25-28 мкг/г у якості прихованого залізодефіциту та як предиктор розвитку ЗДА в подальшому.
4. Аналіз нутритивного забезпечення дитини показав, що на етапі відсутності клінічних та лабораторних проявів ЗДА предиктором ризику розвитку залізодефіциту є зниження рівня заліза в раціоні дітей нижче 4,0 мг/добу.
5. Виявлено наявний дисбаланс між мінеральним профілем та нутрієнтним забезпеченням дітей грудного та раннього віку, не зважаючи на район проживання родин. Встановлено зниження добової норми споживання заліза, цинку, кальцію, йоду, міді в раціоні дітей першого року життя, які отримували грудне молоко, та мали знижений вміст Fe та відповідний до віку вміст Ca, Zn, I, Cu в зразках волосся. У дітей на штучному вигодовуванні визначався знижений вміст цинку в зразках волосся з поступовим його збільшенням до 1 року на фоні

- пропорційно зворотнього падіння добового рівня споживання з прикормом та штучною сумішшю.
6. Визначено залежність між низьким добовим аліментарним забезпеченням Fe, Ca, Zn, Cu, I та зниженням їх вмісту в зразках волосся дітей у віці 3 років, не зважаючи на район проживання сімей.
 7. На підставі визначеної кореляційної залежності, доведено, що рівень хрому в зразках волосся значно підвищувався у дітей, які отримували в вигодовуванні штучну суміш та проживали в екологічно незадовільному районі міста.
 8. Надлишкова концентрація МЕ тригерів (Ni, Co, Cr) в навколишньому середовищі відіграє одну з провідних ролей в виникненні загострень атопічного дерматиту та уражень шкіри при контактному дерматиті.
 9. Доведено, що наявність важких металів (Cr, Ti) у повітрі може збільшувати частоту захворюваності на гострі респіраторні захворювання та гострий обструктивний бронхіт у дітей.
 10. При аналізі структури захворюваності дітей грудного та раннього віку, які мешкають в м. Харкові звернула на себе увагу частота виникнення випадків гострого обструктивного бронхіту, контактного дерматиту та загострень атопічного дерматиту у дітей з дисбалансом мінерального профілю, а саме наявності важких металів (Cr, Ni, Ti) в зразках волосся, що стало приводом для розгляду цих захворювань як еко-залежних.

Результати представлені в наступних роботах:

1. Охупкіна ОВ, Амаш АГ. Вплив виду вигодовування на макро- та мікроелементний профіль дітей раннього віку. ScienceRise. 2016;4(3):38-42.
2. Охупкіна ОВ, Амаш АГ, Дубоносів ВЛ. Мінеральний профіль дітей раннього віку та його вплив на рівень фізичного розвитку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4 ч. 1):171-4.

3. Фролова ТВ, Амаш АГ. Вплив виду вигодовування на рівень цинку та фізичний розвиток дітей першого року життя . Современная педиатрия. 2018;(8):55-60.
4. Frolova TV, Lazurenko VV, Pasiyeshvili NM, Amash AG, Bilyi YY, Stenkova NF. Placental dysfunction: health status, nutritional status and mineral profile of a mother-child pair. Wiadomosci Lekarskie. 2020;73(1):95-8.
5. Frolova TV, Amash AG, Vysotska OV, Strashenko HN. The prediction of wheezing development among infants living in large industrial cities. Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. 2020;20(1):123-7.
6. Амаш АГ, Сенаторова АВ, Коліушко КГ. Вплив нутритивного забезпечення дітей раннього віку на розвиток дефіциту заліза. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Збірник тез Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2021 Берез 17-18; Харків. Харків; 2021.с. 16-18.
7. Амаш АГ. Роль забруднення важкими металами в виникненні загострень atopічного та контактного дерматитів у дітей раннього віку. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2021 Січ 18-20; Харків. Харків; 2021. с. 401-2.
8. Фролова ТВ, Лазуренко ВВ, Амаш АГ. Аналіз мінерального гомеостазу пари «мати-дитина». В: Медична наука та практика: виклик і сьогодення. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції; 2019 Серп 23-24; Львів. Львів: Львівська медична спільнота; 2019. с. 54-7.
9. Фролова ТВ, Амаш АГ. Використання методу інфрачервоної спектроскопії сироватки крові для визначення характерних спектрів у дітей, які знаходяться на різних видах вигодовування. В: Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині. Збірник тез всеукраїнської

- науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2019 Квіт 11-12; Запоріжжя. Запоріжжя; 2019. с. 58-9.
10. Висоцька ОВ, Амаш АГ, Фролова ТВ. Спосіб прогнозування частоти випадків гострого респіраторного захворювання у дітей раннього віку з урахуванням рівнів цинку та магнію. В: ІСМ-2019. Інформаційні системи та технології в медицині. 2-га Міжнародна науково-практична конференція: збірник наукових праць; 2019 Лист 28-29; Харків. Харків: НАУ «ХАІ»; 2019. с. 133-5.
 11. Амаш АГ. Залежність мінерального профілю дітей від харового раціону матерів та виду вигодовування. В: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю; 2019 Берез 19-20; Харків. Харків; 2019. с. 28-30.
 12. Amash A, Abubakr A. Correlation between zinc level and physical development of infants. В: Актуальні питання сучасної медицини. 16-та Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців: тези доповідей; 2019 Берез 28-29; Харків. Харків; 2019. с. 314-5.
 13. Фролова ТВ, Амаш АГ. Результати моніторингу рівню цинку у дітей в залежності від видів вигодовування. В: Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук. 2-га Міжнародна заочна науково-практична конференція; 2017 Жовт 30; Миколаїв. Миколаїв; 2017. с. 48-9.
 14. Amash A., Sharapanuk L. The research of Zincs level to different types of feeding in infant. В: Сучасна медицина: тенденції та перспективи розвитку. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної медичної конференції; 2018 Лип 9; Жешув. Жешув; 2018. с. 9-12.
 15. Amash A. The correlation between types of feeding and mineral profile of infants. В: Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017. Сборник тезисов и докладов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск: БГМУ; 2017. с. 1182.

16. Фролова ТВ, Охалкіна ОВ, Амаш АГ. Особливості формування мінерального статусу дітей першого року життя в залежності від виду вигодовування. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Науково-практична конференція молодих вчених-педіатрів та дитячих хірургів з міжнародною участю; 2017 Лют 9; Харків. Харків; 2017. с. 68-9.
17. Охалкіна ОВ, Амаш АГ. Особливості елементного профілю дітей грудного віку в залежності від виду вигодовування. В: Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря. Матеріали Міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті проф. Ю. В. Белоусова; 2016 Жовт 20-21; Харків. Харків; 2016. с. 49-50.
18. Амаш АГ. Вплив виду вигодовування та мінерального забезпечення на рівень фізичного розвитку дитини. В: Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали 1-ої науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2016 Берез 16; Харків. Харків; 2016. с. 3.
19. Амаш АГ. Порівняльна характеристика елементного профілю дітей першого року життя в м. Харкові (Україна) та м. Віндхоек (Намібія). В: Матеріали 6-ої міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених; 2015 Трав 15; Вінниця. Вінниця; 2015. с. 52.
20. Amash A. Correlation of calcium-magnesium profile in infants. 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists; 2015 May 15-16; Kharkiv. Kharkiv; 2015. p. 155.
21. Амаш АГ. The role of chromium in the development of allergies in children of Kharkiv. В: 19-й міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Л. Я. Ковальчука: матеріали конгресу; 2015 Квіт 27-29; Тернопіль. Тернопіль; 2015. с. 169.
22. Амаш АГ, Фролова ТВ. Гендерні особливості макроелементного профілю дітей першого року життя в м. Харків. В: Гендер. Екологія. Здоров'я: матеріали 4-ї міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої

210-річчю Харківського національного медичного університету; 2015 Квіт 21-22; Харків. Харків: ХНМУ; 2015. с. 191-2.

23.Амаш АГ. Незалежний моніторинг вигодовування дітей першого року життя. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2015 Січ 20; Харків. Харків; 2015. с. 204-5.

24.Амаш АГ. Співвідношення макроелементного профілю у дітей першого року життя. В: Сучасні аспекти медицини і фармації-2015. Збірник тез всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю; 2015 Трав 14-15; Запоріжжя. Запоріжжя; 2015. с. 53.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ З УРАХУВАННЯМ РІВНІВ Тi ТА Cr У ВОЛОССІ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВИХ РАЙОНАХ ВЕЛИКОГО МІСТА

Останніми роками в Україні за рахунок погіршення стану навколишнього середовища, збільшення використання в побуті засобів, які містять небезпечні хімічні речовини, та погіршення якості харчування відбувається істотне зниження кількості здорового дитячого населення. Вплив шкідливих факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей різних вікових груп, протягом соматичної патології і формування станів, обумовлених їх дією, є одним з актуальних питань сучасної педіатрії [171].

Доведено, що при підвищенні допустимого рівня концентрації в повітряному просторі, різноманітні токсичні речовини, як (оксид вуглецю (CO), діоксид сірки (SO₂), оксиди азоту (NO), летючі органічні сполуки (VOCs), озон (O₃), та важкі метали можуть глибоко проникати в легені, викликаючи респіраторні захворювання, включаючи гострий обструктивний бронхіт, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легенів та ін. [172, 173, 174]. Слід зазначити, що такі сполуки, як тютюновий дим в умовах пасивного куріння і пар, що виникає при приготуванні їжі, може чинити негативний вплив на організм дитини, особливо дитини першого року життя. Існують дані, що при вдиху, екотоксиканти сприяють порушенню мукоциліарного кліренсу респіраторної системи, негативно впливають на гуморальні і клітинні захисні механізми, викликаючи запалення в дихальних шляхах з порушенням бронхоальвеолярної проникності і функцій макрофагів. Так, титан (Ti) і хром (Cr), які широко представлені в повітряному басейні великих міст можна віднести до одних з етіологічних факторів розвитку ГОБ у дітей [175, 176].

В даний час все частіше в педіатричній практиці відбувається впровадження сучасних інформаційних технологій для отримання за відносно

короткий термін точного аналізу маркерів, які дозволять лікарю прогнозувати розвиток різних захворювань і ще на доклінічному етапі проводити адекватні профілактичні заходи.

З огляду на все вищевикладене, актуальним є розробка і впровадження в практичну роботу сімейного лікаря та лікаря-педіатра сучасної моделі прогнозування розвитку гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку, які проживають в умовах великого промислового міста.

Під наглядом перебувало 152 дитини у віці 5 місяців, сім'ї яких постійно проживали в промислових районах м.Харкова поблизу великих автострад і функціонуючих виробництв. Діти були розподілені на наступні групи: I група - 103 дітей, які не хворіли на ГОБ; II група - 49 дітей, які перехворіли 2 рази у віці від 1 до 5 місяців.

При визначенні клініко-діагностичних факторів, у пацієнтів, використовували такі ознаки: дані анамнезу, клінічний огляд, результати лабораторних та інструментальних досліджень.

Для синтезу математичної моделі прогнозу ГОБ у дітей раннього віку застосовувалася бінарна логістична регресія, яка дозволяє досить точно виявити ознаки, які істотно впливають на результат захворювання. Для проведення даного аналізу використовували комп'ютерну програму SPSS 19.0.

За допомогою методу бінарної логістичної регресії була отримана наступна математична модель:

$$\hat{P} = [1 + \exp(-(5,743 * X_1 - 4,868 * X_2 - 6,316))]^{-1},$$

де X_1 - Cr;

X_2 - Ti.

Значення лежить в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність прогнозу розвитку ГОБ у дитини. Коли значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, з цього випливає висновок, що у дитини нижче ймовірність розвитку ГОБ.

Коефіцієнти підбраною моделі бінарної логістичної регресії представлені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1.

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії для прогнозування розвитку гострого обструктивного бронхіту у дітей першого року життя.

Показники, X_i	Коефіцієнти	Стандартні помилки	Критерії Вальда	Значимість (p_i)
X_1	5,743	1,073	28,658	0,001
X_2	-4,868	1,943	6,277	0,012
Константа	-6,316	1,140	30,714	0,001

Перевірка значущості підібраних коефіцієнтів в моделі проводилася за допомогою статистичного тесту Вальда. Всі змінні значущі ($p < 0,05$) підібрані правильно (табл.5.1.).

Якість наближення регресійній моделі оцінювали за допомогою функції подібності (табл. 5.2.). У дослідженні, $G = 106,048$ при $p = 0,001$, що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад в прогнозуванні залежної змінної.

Таблиця 5.2.

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування ГОБ у дітей першого року життя, які проживають в умовах промислового міста.

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log правдоподібність (G)	R^2 Нейджелкерка	χ^2	Значимість (p)
	106,048	0,499	60,153	0,001

Результати класифікації, в якій реально спостережувані показники приналежності до тієї чи іншої з двох досліджуваних груп зіставляються з передбаченими на основі синтезованої логістичної регресійної моделі представлені в табл. 5.3.

Таблиця 5.3.

Класифікаційні результати

Реальні групи		Прогнозовані групи		
		Результат		% вірно прогнозовані
		Позитивний	Негативний	
Результат	Позитивний	92	11	89,3
	Негативний	13	36	73,5
Загальний відсоток				84,2

З класифікаційної табл.5.3. можна зробити висновок про те, що із загального числа дітей без бронхіту (103 дитини), тестом були визнані вірно 92 і 11 помилково віднесені до групи дітей з ГОБ. Із загальної кількості з бронхітом (49 дітей), тестом були визнані 36 і 13 помилково віднесені до групи дітей без ГОБ. Загалом, правильно розпізнано 128 випадків з 152, це становить 84,2%.

Для дослідження якості синтезованої математичної моделі проводився ROC-аналіз (receiver operating characteristic, аналіз операційної характеристичної кривої), який виявив її характеристики. Інтегральна оцінка ефективності виведеного прогностичного правила, заснована на співвідношенні чутливості і специфічності тесту, представлена на рис. 5.1. На рис. 5.1. зелена діагональна лінія відповідає «марної» класифікатором, тобто повною нерозрізненості двох груп; синя крива є ROC-кривої.

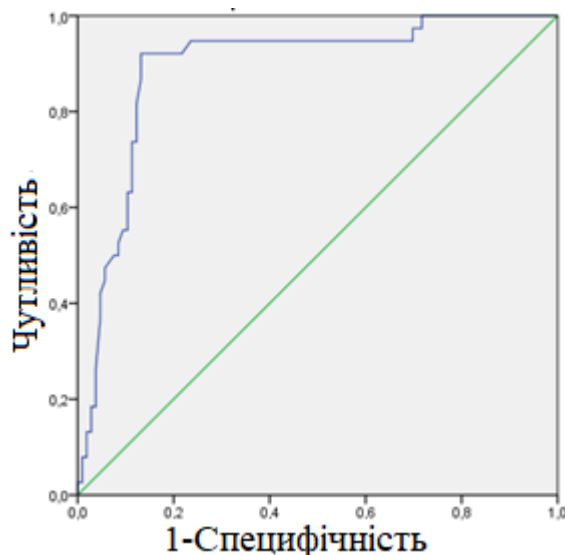


Рис 5.1. – ROC- аналіз

Представлене в табл. 5.4. значення площі під ROC-кривою, яка дозволяє оцінити діагностичну цінність моделі, склало 0,891 [0,830; 0,953], що говорить про дуже гарну якість моделі. Вважається, що значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8 - 0,9 - дуже гарній, 0,7 - 0,8 - гарній, 0,6 - 0,7 – середній та 0,5 - 0,6 - незадовільній.

Таблиця 5.4.

Результати ROC-аналізу

Характеристики ROC Кривої			95% Довірчий інтервал	
Площа	Стандартні помилки	Значимість (p)	Нижня межа	Верхня межа
0,891	0,031	0,001	0,830	0,953

Представлені в дисертаційній роботі результати дослідження говорять про ефективність застосування бінарної логістичної регресії для прогнозування гострого обструктивного бронхіту у дітей.

Приклад використання моделі прогнозування розвитку гострого обструктивного бронхіту:

Хлопчик А., вік - 5 місяців. Маса - 6,050 гр., зріст - 64 см.

Сім'я проживає останні 5 років в Основ'янському (Червонозаводському) р-ні м.Харкова, який за даними екологічних служб є найбільш забрудненим районом (78 промислових, 8 транспортних, 15 з\д транспортних підприємств, 12 будівельних організацій) [177].

З сімейного анамнезу: дитина народилася від І неускладненої вагітності та І фізіологічних пологів в терміні 39 тижнів з масою 3,080 гр. і довжиною тіла 54 см., оцінка за шкалою Апгар 8-9 балів, прикладена до грудей в пологовому залі. Дитина з народження перебувала на виключно грудному вигодовуванні. Вітамінно-мінеральні комплекси не отримувала. Прикорм введений з 5,5 місяців життя - овочі (кабачок, цвітна капуста, броколі). Мати здорова, не має шкідливих звичок, вітамінно-мінеральні комплекси в період вагітності та годування груддю не отримувала. Батько - соматично здоровий, без шкідливих звичок. Батьки і найближчі родичі не мають алергічних і хронічних респіраторних захворювань.

При клінічному огляді в 5 місяців життя педіатром і вузькими спеціалістами (невролог, хірург, ортопед, кардіолог, офтальмолог) у хлопчика А. не встановлені патологічні зміни з боку органів і систем.

Аналіз мінерального профілю дитини показав надмірний вміст Сг і Ті, що стало причиною продовження спостереження за дитиною.

З огляду на те, що хлопчик проживає в несприятливому районі великого промислового міста, був здійснений підрахунок ймовірності розвитку гострого обструктивного бронхіту з урахуванням надлишкового надходження в організм Сг і Ті із зовнішнього середовища.

При обстеженні визначені наступні значення прогностичних критеріїв: Сг (X1) - 1,497, Ті (X2) - 0,2250.

Для даної дитини була проведена індивідуальна кількісна оцінка прогностичних критеріїв і розраховані в автоматичному режимі в Excel ймовірність прогнозу розвитку гострого обструктивного бронхіту за розробленою формулою:

$$= [1 + \exp(- (5,743 * 1,497 - 4,868 * 0,2250 - 6,316))] - 1,$$

Висновок: імовірність розвитку ГОБ у даного пацієнта була висока, а саме 0,766.

Встановлено, що у віці між 5 місяцями життя і 1 роком дитина двічі перехворів ГОБ, а в віці від 1 року до 3 років життя було зафіксовано 3 випадки ГОБ. Дитина отримувала медикаментозну терапію в амбулаторних умовах згідно із затвердженими локальними протоколами на підставі Наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р., який дозволяє українським лікарям використовувати в своїй роботі міжнародні клінічні протоколи [178, 179, 180].

Даний клінічний приклад доводить ефективність моделі прогнозування ГОБ у дітей раннього віку, що актуально в практиці педіатрів та сімейних лікарів.

Резюме до розділу 5.

За допомогою бінарної логістичної регресії та ROC аналізу встановлено, що параметрами, значення яких слід враховувати під час прогнозування гострого обструктивного бронхіту у дітей грудного віку, які проживають в забруднених районах промислового міста, є рівень токсичних та умовно-токсичних МЕ – Ті та Сг. Якість даної моделі перевірено за допомогою функції подібності. У дослідженні, $G = 106,048$ при $p = 0,001$, що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад в прогнозування залежної змінної. Загалом, правильно розпізнано 128 випадків з 152, це становить 84,2%. Рівень прогнозу розвитку ГОБ у дітей встановив 0,891 [0,830; 0,953], що свідчить про дуже гарну якість моделі.

Результати представлені в наступних роботах:

1. Frolova T.V., Amash A.G. The prediction of wheezing development among infants living in large industrial cities. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можєєва*. 2020. Т.20 (1). С. 123-127.
2. «Екологічна патологія хімічного генезу. Охорона здоров'я дітей: монографія/ Т.В. Фролова, М.Г. Щербань, В.В. М'ясоєдов, А.Г. Амаш та ін. за ред. Т.В. Фролової, М.Г. Щербаня. – Харків, РВВ ХНМУ, 2019 – 100 с.

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЗАГОСТРЕНЬ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВИХ РАЙОНАХ ВЕЛИКОГО МІСТА

Проблема atopічного дерматиту у дітей раннього віку набуває все більшого значення в сучасній педіатрії. У структурі алергічних захворювань АД займає одне з провідних місць за своєю поширеністю. Відомо, що несприятливі фактори навколишнього середовища [181], в тому числі, підвищена концентрація умовно-токсичних і токсичних МЕ, а саме Ni та Cr [182, 183, 184], в повітрі, ґрунті, воді та мінеральний дисбаланс організму в цілому [185] відіграють важливу роль в маніфестації дерматиту, впливаючи на особливості його перебігу. Розробка прогностичної моделі впливу екотоксикантів на розвиток загострень АД у дітей, які мешкають в промисловому місті, набуває своєї актуальності в сучасній практиці педіатра або лікаря сімейної медицини.

На підставі всього перерахованого вище можна зробити висновок, що синтез нової математичної моделі прогнозування загострень atopічного дерматиту у дітей за допомогою бінарної логістичної регресії є актуальною науковою і практичною задачею.

Обстежено 152 дитини у віці 5 місяців, родини яких постійно проживали в промислових районах міста. Діти були розподілені на наступні групи: I група - 95 дітей без проявів АД; II група - 57 дітей, які мали в анамнезі АД.

Для синтезу математичної моделі прогнозу розвитку загострень АД у дітей застосовувалася бінарна логістична регресія, яка дозволяє досить точно виявити ознаки, які істотно впливають на результат захворювання. Для проведення даного аналізу використовували комп'ютерну програму SPSS 19.0.

За допомогою методу бінарної логістичної регресії була отримана наступна математична модель:

$$\hat{P} = [1 + \exp(-(71,676 * X_1 + 4,478 * X_2 + 72,662 * X_3 - 9,124))]^{-1},$$

де X_1 – Mg;

X_2 - Cr;

X_3 - Ni,

Значення \hat{P} лежить в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність прогнозу загострень атопічного дерматиту у дитини. Коли значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5 - ймовірність розвитку загострень АД знижується.

Коефіцієнти підбраною моделі бінарної логістичної регресії представлені в табл.6.1.

Таблиця 6.1.

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування загострень атопічного дерматиту у дітей грудного віку

Показник, X_i	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Критерій Вальда	Значимість (p_i)
X_1	71,676	24,259	8,730	0,003
X_2	4,478	2,140	4,380	0,036
X_3	72,662	22,853	10,109	0,001
Константа	-9,124	1,779	26,306	0,001

Перевірка значимості підібраних коефіцієнтів в моделі проводилася за допомогою статистики Вальда. Всі змінні значущі ($p < 0,05$) та підбрані правильно (табл. 6.1.).

Загальна оцінка згоди між впливом виявлених чинників прогнозування загострень АД у дітей і реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова, результати представлені в табл. 6.2. Отримане значення $HL = 2,684$, при рівні значущості $p < 0,05$ ($p = 0,982$), свідчать про високу якість підбраної моделі.

Таблиця 6.2.

Критерій Хосмера-Лемешова

H_L	Ступінь свободи	Значимість (p)
2,684	8	0,982

Якість наближення регресійної моделі оцінювали за допомогою функції подібності (табл.6.3). У дослідженні, $G = 56,014$ при $p = 0,001$, що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад в прогнозуванні залежної змінної.

Показник Нейджелкерка є мірою визначеності і показує частку впливу всіх факторних ознак на дисперсію залежною змінною, який варіюється від 0 до 1, чим ближче коефіцієнти до одиниці, тим краще. Відповідно до значення розрахованого показника R^2 Нейджелкерка, частина дисперсії, пояснене за допомогою отриманої логістичної функції, становить 90,6%.

Таблиця 6.3.

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування загострень atopічного дерматиту у дітей

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log правдоподібність (G)	R^2 Нейджелкерка	χ^2	Зна-чи-мость (p)
	56,014	0,826	69,078	0,001

В табл.6.4. представлені результати класифікації, в якій спостережувані показники приналежності до тієї чи іншої з двох досліджуваних груп зіставляються з передбаченими на основі синтезованої логістичної регресійної моделі.

Класифікаційні результати

Реальні групи		Прогнозовані групи		
		Результат		% вірно спрогнозований
		Позитивний	Негативний	
Результат	позитивний	92	3	96,8
	негативний		53	92,9
Загальний відсоток				95,4

Класифікаційна табл.6.5. дозволяє судити про кількість правильних і неправильних прогнозів. З таблиці можна зробити висновок про те, що із загального числа дітей без АД (95 дітей), тестом були визнані вірно 92 і 3 помилково віднесені до групи дітей з atopічний дерматит. Із загальної кількості з АД (57 дітей), тестом були визнані 53 і 4 помилково віднесені до групи дітей без АД. Загалом, правильно розпізнано 145 випадків з 152, це становить 95,4%.

Для дослідження якості синтезованої математичної моделі проводився ROC-аналіз (receiver operating characteristic, аналіз операційної характеристичної кривої), який виявив її характеристики. Інтегральна оцінка ефективності виведеного прогностичного правила, заснована на співвідношенні чутливості і специфічності тесту, представлена на рис. 6.1. На рис. 6.1. зелена діагональна лінія відповідає «марної» класифікатором, тобто повною нерозрізненості двох груп; синя крива є ROC-кривої.

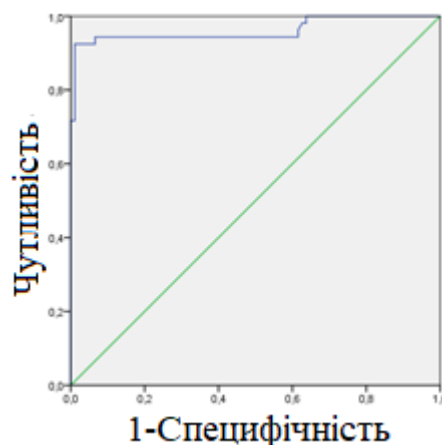


Рис. 6.1. – ROC-аналіз

Представлене в табл. 6.5. значення площі під ROC-кривою, що дозволяє оцінити діагностичну цінність моделі, склало 0,961 [0,921; 1,00] та свідчить про відмінну якість моделі. Вважається, що значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8-0,9 - дуже гарному, 0,7-0,8 - гарному, 0,6-0,7 - середньому 0,5 -0,6 - незадовільному.

Таблиця 6.5.

Результати ROC-аналізу

Характеристики ROC Кривої			95% довірчий інтервал	
Площа	Стандартна похибка	Значимість (<i>p</i>)	Нижня межа	Верхня межа
0,961	0,020	0,001	0,921	1,000

Представлені в роботі результати дослідження говорять про ефективність застосування бінарної логістичної регресії для прогнозування загострень atopічного дерматиту у дітей.

Приклад використання моделі прогнозування розвитку загострень atopічного дерматиту.

Приклад № 1.

Дівчинка Т., вік - 5 місяців. Вага - 6,350 гр., зріст - 63 см.

Сім'я проживала останні 3 років в Основ'янському (Червонозаводському) р-ні м.Харкова, який за даними екологічних служб є найбільш забрудненим районном [7].

З сімейного анамнезу: дитина народилася від I I неускладненої вагітності та II фізіологічних пологів в терміні 38 тижнів з масою 2,880 гр. і довжиною тіла 53 см., оцінка за шкалою Апгар 8-9 балів, прикладена до грудей в пологовому залі. Дитина з народження перебувала на виключно грудному вигодовуванні до 2 місяців життя, після отримували в вигодовуванні адаптовану штучну суміш. Вітамінно-мінеральні комплекси не отримувала. Прикорм введений з 5 місяців життя – фруктові та овочеві пюре. Мати здорова, не має шкідливих звичок,

вітамінно-мінеральні комплекси в період вагітності та під час лактації не отримувала. Батько - соматично здоровий, без шкідливих звичок. Батьки дитина та її родичі в анамнезі не мають хронічних захворювань.

При клінічному огляді у дівчинки Т. у віці 5 місяців життя не були встановлені патологічні зміни з боку органів і систем, окрім проявів АД.

Аналіз мінерального профілю дитини показав надмірний вміст Mg, Cr і Ni в зразках волосся, що стало причиною продовження спостереження за дитиною.

З огляду на те, що дівчинка проживала в несприятливому районі м. Харкова, був здійснений підрахунок ймовірності розвитку загострень АД з урахуванням надлишкового надходження в організм Mg, Cr і Ni із зовнішнього середовища.

При обстеженні визначені наступні значення прогностичних ознак: Mg-(X_1) – 0,039, Cr- (X_2) – 0,927, Ni- (X_3) – 0.

Дитині була проведена індивідуальна кількісна оцінку прогностичних ознак та розрахована в автоматичному режимі в Excel ймовірність прогнозу виникнення загострень АД за розробленою формулою:

$$\hat{P} = [1 + \exp(-(71,676 * 0,047 + 4,478 * 1,283 + 72,662 * 0,051 - 9,124))]^{-1},$$

Ймовірність розвитку загострень АД у даної дитини $\hat{P} = 0,976$ – висока, що дає можливість проведення профілактичних заходів на етапі доклінічних проявів.

Таким чином, застосування математичної моделі бінарної логістичної регресії для обробки даних дозволяє провести коректне прогнозування розвитку загострень atopічного дерматиту у дітей грудного віку та на підставі цього диференційно підійти до призначення лікування, що підвищує ефективність та безпеку загальної терапії.

Резюме до розділу 6.

За допомогою бінарної логістичної регресії та ROC аналізу встановлено, що параметрами, значення яких слід враховувати під час прогнозування загострень atopічного дерматиту у дітей грудного віку, є рівень ME – Mg, Ti та Cr. Якість даної моделі перевірено за допомогою функції подібності. У дослідженні, G =

56,014 при $p = 0,001$ вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад в прогнозуванні залежної змінної.

Правильно розпізнано 145 випадків з 152, що становить 95,4%. Рівень прогнозу розвитку загострень АД у дітей грудного віку встановив 0,961 [0,921; 1,00], що свідчить про відмінну якість моделі.

Результати представлені в наступних роботах:

1. Державний патент України на корисну модель №141540 «Спосіб прогнозування atopічного дерматиту у дітей» від 10.04.2020.
2. Амаш А.Г. Роль забруднення важкими металами в виникненні загострень atopічного та контактного дерматитів у дітей раннього віку// Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 18-20 січня 2021р.) Харків, 2021 – С. 401-402.
3. Амаш А.Г. The role of chromium in the development of allergies in children of Kharkiv // 19 міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Л.Я.Ковальчука: матеріали конгресу (Тернопіль, 27-29 квітня 2015 р.) – Тернопіль, 2015. – С. 169.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі набуло вирішення актуальне питання сучасної педіатрії, а саме оптимізація нагляду за дітьми грудного та раннього віку залежно від виду вигодовування, екологічних умов району проживання на підставі визначення нутритивного статусу, мінерального гомеостазу та рівня фізичного розвитку.
2. У дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні і мали надлишок ваги на першому році життя, визначено нормалізацію маси тіла до 3 років, тоді як у дітей, які отримували штучну суміш, зберігався ризик розвитку надмірної ваги до трьох річного віку.
3. Мінеральний статус пари «мати-дитина» є єдиною системою, стан якої залежить від нутритивного забезпечення матері в період лактації та екологічних особливостей району мешкання сімей. Нутрієнтний дефіцит матерів, не залежно від району проживання родини, за Fe, Ca, Zn, Cu та I мав вплив на мінеральний дисбаланс у дітей, які знаходилися на виключно грудному вигодовуванні протягом перших 5 місяців життя. Підвищений вміст важких металів (Sr, Pb, Ti, Cr) визначався в грудному молоці та в зразках волосся матерів і дітей, які мешкали в умовно-брудних районах міста.
4. Мінеральний профіль дітей грудного та раннього віку, не залежно від району проживання родин, характеризується тенденцією до зменшення рівнів заліза, кальцію, цинку та йоду в зразках волосся відповідно до нутрієнтного дефіциту протягом перших трьох років життя. У дітей, які проживають в умовно-брудних районах міста визначено підвищення вмісту хрому, стронцію, свинця та титану в зразках волосся не залежно від виду вигодовування та віку.
5. У дітей грудного віку, не залежно від екологічної характеристики району проживання, найпоширенішим нутритивно-залежним станом є залізодефіцитна анемія; до прогностичних предикторів якої відносяться зменшення вмісту заліза в зразках волосся менш ніж 25-28 мкг/г та зниження його рівня в раціоні харчування нижче 4,0 мг/добу.

6. Враховуючи екологічні умови проживання родин, на підставі МЕ дисбалансу, а саме вмісту важких металів (Cr, Ni, Ti) в зразках волосся, найбільш поширеними еко-залежними станами у дітей грудного та раннього віку встановлено гострий обструктивний бронхіт та загострення atopічного дерматиту.

7. Розроблені прогностичні моделі ризику розвитку гострого обструктивного бронхіту та загострень atopічного дерматиту у дітей грудного віку, дозволяють лікарям своєчасно профілакувати негативний вплив екотоксикантів на дитяче здоров'я.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасної корекції наслідків «метаболічного програмування», а саме розвитку надлишкової ваги в ранньому періоді дитинства рекомендується проводити моніторинг фізичного розвитку до трирічного віку у дітей, які отримували штучне вигодовування на першому році життя.
2. З метою профілактики аліментарно-залежних станів, а саме залізодефіцитної анемії у дітей, які отримують виключно грудне вигодовування рекомендується проведення аналізу нутритивного забезпечення їх матерів. При зниженні добової норми споживання заліза в період вагітності та лактації менш ніж 28-30 мг/доб. рекомендується проводити додаткове обстеження дитини з метою визначення явного або прихованого дефіциту заліза.
3. За відсутності клінічних та лабораторних проявів залізодефіцитної анемії у дитини, зниження в раціоні рівня заліза нижче 4,0 мг/добу рекомендується розглядати у якості предиктора розвитку залізодефіциту та вводити збагачений залізом прикорм раніше терміну, що рекомендовано ВООЗ.
4. Зниження рівня заліза в зразках волосся дітей менш ніж 25-28 мкг/г рекомендується розглядати в якості прихованого залізодефіциту та предиктору розвитку залізодефіцитної анемії в подальшому.
5. З метою прогнозування впливу екотоксикантів, а саме нікелю, титану та хрому, на розвиток гострого обструктивного бронхіту та загострення atopічного дерматиту рекомендовано використання розроблених та апробованих прогностичних моделей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Няньковський СЛ, Шадрін ОГ, Знаменська ТК, Бекетова ГВ, Івахненко ОС, Яцула МС. Щодо впровадження концепції «Харчування нового життя. 1000 днів в Україні». *Здоров'є ребенка*. 2014;(5):73-7.
2. Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Марушко РВ. Консультування жінок щодо грудного вигодовування в пологовому стаціонарі. *Современная педиатрия*. 2017;(8):45-9.
3. Nyankovskyu S, Dobryanskyu D, Ivakchненко O, Iatsula M, Javorska M, Shadryn O, et al. Dietary habits and nutritional status of children for the first 3-years of life. *Pediatrics Polska*. 2014;89(6):395-405.
4. Mathias PC, Elmhiri G, de Oliveira JC, Delayre-Orthez C, Barella LF, Tófolo LP, et al. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming. *Eur J Nutr*. 2014 Apr;53(3):711-22. doi: 10.1007/s00394-014-0654-7 PMID: 24468940.
5. Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 Jul;219(4-5):331-42. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.05.001 PMID: 27216159.
6. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0 PMID: 29056410.
7. Tepanosyan G, Maghakyan N, Sahakyan L, Saghatelyan A. Heavy metals pollution levels and children health risk assessment of Yerevan kindergartens soils. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017 Aug;142:257-65. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.04.013 PMID: 28431356.
8. Khan MN, B Nurs CZ, Mofizul Islam M, Islam MR, Rahman MM. Household air pollution from cooking and risk of adverse health and birth outcomes in Bangladesh: a nationwide population-based study. *Environ*

- Health. 2017 Jun 13;16(1):57. doi: 10.1186/s12940-017-0272-y PMID: 28610581; PMCID: PMC5470285.
9. Knibbs LD, Cortés de Waterman AM, Toelle BG, Guo Y, Denison L, Jalaludin B, et al. The Australian Child Health and Air Pollution Study (ACHAPS): A national population-based cross-sectional study of long-term exposure to outdoor air pollution, asthma, and lung function. *Environ Int.* 2018 Nov;120:394-403. doi: 10.1016/j.envint.2018.08.025 PMID: 30125857.
 10. Korten I, Ramsey K, Latzin P. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Jan;21:38-46. doi: 10.1016/j.prrv.2016.08.008 PMID: 27665510.
 11. Бархина ТГ, Гуцин МЮ, Гусниев СА, Польнер СА, Хайруллин РМ. Роль макро-и микроэлементов в этиологии и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей (обзорная статья). *Морфологические ведомости.* 2016;24(3):99-106.
 12. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років [Інтернет]: наказ № 149. Київ: МОЗ України; 2008 Бер 20 [цитовано 2019 Лист 19]. [5 с.]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08>
 13. World Health Organization; UNICEF. *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding.* Geneva: WHO; 2003. 30 p.
 14. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. *Breastfeeding among US Children Born 1999-2006.* Atlanta: CDC; 2009.
 15. World Health Organization. *Marketing of foods high in fat, salt and sugar to children: update 2012–2013 [Internet].* Copenhagen: WHO; 2013. 34 p. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/191125/e96859.pdf
 16. Токарчук НІ, Тимчук ЄВ. Рациональне харчування дітей раннього віку – крок до профілактики надмірної маси тіла та ожиріння. *Перинатологія та педіатрія.* 2010;(3):61-2.

17. Няньковський СЛ, Шадрін ОГ, Клименко ВА, Добрянський ДО, Івахненко ОС, Яворська МО, та ін. Харчові дефіцити у дітей перших 3 років життя за даними мультицентрового дослідження в Україні. *Здоров'є ребенка*. 2013;(5):89-97.
18. Тяжка ОВ, редактор. *Педіатрія: підручник*. 4-те вид., допрац. і допов. Вінниця: Нова Книга; 2016. 1152 с.
19. Binns C, Scott J, Forbes D, Hewitt K, Pasalich M, Davies P, et al. *Infant feeding guidelines: information for health workers* [Internet]. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2012 [cited 2021 Mar 10]. 160 p. Available from: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:340863>
20. Patnode CD, Henninger ML, Senger CA, Perdue LA, Whitlock EP. *Primary Care Interventions to Support Breastfeeding: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. *JAMA*. 2016 Oct 25;316(16):1694-705. doi: 10.1001/jama.2016.8882 PMID: 27784101.
21. Codex Alimentarius. *International food standards* [Internet]. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; c2021 [cited 2021 Jan 15]. Available from: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en/>.
22. Міністерство охорони здоров'я України. Про визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України [Інтернет]: наказ № 590. Київ: МОЗ України; 2020 Лют 28 [цитовано 2020 Груд 17]. Доступно на: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28022020--590-pro-viznannja-takimi-scho-vtratili-chinnist-dejakih-nakaziv-ministerstva-ohoroni-zdorov%e2%80%99ja-ukraini>
23. World Health Organization. *Essential nutrition actions: improving maternal, newborn, infant and young child health and nutrition* [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 144 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84409/9789241505550_eng.pdf
24. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. *Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets*

- from sustainable food systems. *Lancet*. 2019 Feb 2;393(10170):447-92. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31788-4 PMID: 30660336.
25. Alm B, Wennergren G, Möllborg P, Lagercrantz H. Breastfeeding and dummy use have a protective effect on sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr*. 2016 Jan;105(1):31-8. doi: 10.1111/apa.13124 PMID: 26175065; PMCID: PMC5049485.
 26. Colaizy TT, Bartick MC, Jegier BJ, Green BD, Reinhold AG, Schaefer AJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of Optimized Breastfeeding on the Costs of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birthweight Infants. *J Pediatr*. 2016 Aug;175:100-105.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.040 PMID: 27131403; PMCID: PMC5274635.
 27. Cañizo Vázquez D, Salas García S, Izquierdo Renau M, Iglesias-Platas I. Availability of Donor Milk for Very Preterm Infants Decreased the Risk of Necrotizing Enterocolitis without Adversely Impacting Growth or Rates of Breastfeeding. *Nutrients*. 2019 Aug 14;11(8):1895. doi: 10.3390/nu11081895 PMID: 31416157; PMCID: PMC6722966.
 28. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Nov;46(9):780-9. doi: 10.1111/apt.14291 PMID: 28892171; PMCID: PMC5688338.
 29. Branger B, Camelot F, Droz D, Houbiers B, Marchalot A, Bruel H, et al. Breastfeeding and early childhood caries. Review of the literature, recommendations, and prevention. *Arch Pediatr*. 2019 Nov;26(8):497-503. doi: 10.1016/j.arcped.2019.10.004 PMID: 31685411.
 30. Karimi M, Haghighat M, Dialameh Z, Tahmasbi L, Parand S, Bardestani M. Breastfeeding as a Protective Effect Against Childhood Leukemia and Lymphoma. *Iran Red Crescent Med J*. 2016 Feb 13;18(9):e29771. doi: 10.5812/ircmj.29771 PMID: 28144455; PMCID: PMC5253205.

31. Gao Z, Wang R, Qin ZX, Dong A, Liu CB. Protective effect of breastfeeding against childhood leukemia in Zhejiang Province, P. R. China: a retrospective case-control study. *Libyan J Med*. 2018 Dec;13(1):1508273. doi: 10.1080/19932820.2018.1508273 PMID: 30138041; PMCID: PMC6116700.
32. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar [The benefits of breastfeeding and associated risks of replacement with baby formulas]. *Rev Chil Pediatr*. 2017 Feb;88(1):7-14. Spanish. doi: 10.4067/S0370-41062017000100001 PMID: 28288222.
33. Vieira Borba V, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: Programming health from the beginning. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Jan;79(1). doi: 10.1111/aji.12778 PMID: 29083070.
34. Лукоянова ОЛ. Научное обоснование и разработка новых технологий организации и поддержки грудного вскармливания [автореферат диссертации]. Москва: Научный центр здоровья детей РАМН; 2016. 45 с.
35. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jan;64(1):119-32. doi: 10.1097/MPG.0000000000001454 PMID: 28027215.
36. DiMaggio DM, Cox A, Porto AF. Updates in Infant Nutrition. *Pediatr Rev*. 2017 Oct;38(10):449-62. doi: 10.1542/pir.2016-0239 PMID: 28972048.
37. Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A. Feeding and nutrition of infants and young children: guidelines for the WHO European region, with emphasis on the former Soviet countries. Copenhagen: WHO Regional Office Europe; 2000. (WHO Regional Publications. European Series; No. 87).
38. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, et al; GINIplus study group. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas--the GINI Study. *Allergy*. 2016

- Feb;71(2):210-9. doi: 10.1111/all.12790 PMID: 26465137; PMCID: PMC4738469.
39. Netting MJ, Campbell DE, Koplin JJ, Beck KM, McWilliam V, Dharmage SC, et al; Centre for Food and Allergy Research, the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, the National Allergy Strategy, and the Australian Infant Feeding Summit Consensus Group. An Australian Consensus on Infant Feeding Guidelines to Prevent Food Allergy: Outcomes From the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov-Dec;5(6):1617-24. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.013 PMID: 28499774.
 40. Subbarao P, Anand SS, Becker AB, Befus AD, Brauer M, Brook JR, et al; CHILD Study investigators. The Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study: examining developmental origins of allergy and asthma. *Thorax*. 2015 Oct;70(10):998-1000. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207246 PMID: 26069286.
 41. Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Rev*. 2002 May;23(5):171-8. doi: 10.1542/pir.23-5-171 PMID: 11986493.
 42. Joo EY, Kim KY, Kim DH, Lee JE, Kim SK. Iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Blood Res*. 2016 Dec;51(4):268-73. doi: 10.5045/br.2016.51.4.268 PMID: 28090490; PMCID: PMC5234236.
 43. Sypes EE, Parkin PC, Birken CS, Carsley S, MacArthur C, Maguire JL, et al; TARGet Kids! Collaboration. Higher Body Mass Index Is Associated with Iron Deficiency in Children 1 to 3 Years of Age. *J Pediatr*. 2019 Apr;207:198-204.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.035 PMID: 30630632.
 44. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al; Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr*. 2018 Apr;25(3):236-43. doi: 10.1016/j.arcped.2018.01.007 PMID: 29576253.
 45. Meyer R, Wright K, Vieira MC, Chong KW, Chatchatee P, Vlieg-Boerstra BJ, et al. International survey on growth indices and impacting

- factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet.* 2019 Apr;32(2):175-84. doi: 10.1111/jhn.12610 PMID: 30412327.
46. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1600-1607.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.052 PMID: 27554812.
47. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al.; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):276-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31418-0 PMID: 27939035.
48. Vetander M, Helander D, Flodström C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy.* 2012 Apr;42(4):568-77. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03954.x PMID: 22417215.
49. Катілов ОВ, Варзарь АВ, Белоусова ОЮ, Риков ОА, Ліщишина ОМ. Харчування дітей перших років життя (0-23 місяців): клінічна настанова. Вінниця: Нова Книга; 2019. 64 с.
50. Colson S, Gassier J, De Saint-Sauveur C. *Le guide de la puéricultrice: Prendre soin de l'enfant de la naissance à l'adolescence.* 5-e edition. Paris: Elsevier Masson; 2019. 1240 p.
51. *Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals.* Geneva: World Health Organization; 2009. PMID: 23905206.
52. Mennella JA. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *Am J Clin Nutr.* 2014 Mar;99(3):704S-11S. doi: 10.3945/ajcn.113.067694 PMID: 24452237; PMCID: PMC3927698.

53. Weker H, Barańska M, Riahi A, Strucińska M, Więch M, Rowicka G, et al. Nutrition of infants and young children in Poland – Pitnuts 2016. *Dev Period Med.* 2017;21(1):13-28. PMID: 28551688.
54. Smith JD, Zhu Y, Vanage V, Jain N, Holschuh N, Hermetet Agler A. Association between Ready-to-Eat Cereal Consumption and Nutrient Intake, Nutritional Adequacy, and Diet Quality among Infants, Toddlers, and Children in the National Health and Nutrition Examination Survey 2015-2016. *Nutrients.* 2019 Aug 23;11(9):1989. doi: 10.3390/nu11091989 PMID: 31443588; PMCID: PMC6769511.
55. Eldridge AL. FITS and KNHS Overview: Methodological Challenges in Dietary Intake Data Collection among Infants, Toddlers, and Children in Selected Countries. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2019;91:69-78. doi: 10.1159/000493696 PMID: 30865960.
56. Moding KJ, Ferrante MJ, Bellows LL, Bakke AJ, Hayes JE, Johnson SL. Nutritional Content and Ingredients of Commercial Infant and Toddler Food Pouches Compared With Other Packages Available in the United States. *Nutr Today.* 2019 Nov-Dec;54(6):305-12. doi: 10.1097/NT.0000000000000385 PMID: 32655191; PMCID: PMC7319259.
57. El Bakry S, Abul-Fadl AM, El-Mahdy M, Attia MI. Early Exposure to Cow's Based Infant Milk Formula and Intellectual Development of Children at 5 Years of Age. *Egyptian Journal of Breastfeeding.* 2012;5:60-7.
58. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016 Feb;33(3):318-28. doi: 10.1055/s-0035-1571202 PMID: 26799967; PMCID: PMC4760862.
59. Dong YH, Zou ZY, Yang ZP, Wang ZH, Jing J, Luo JY, et al. Association between high birth weight and hypertension in children and adolescents: a cross-sectional study in China. *J Hum Hypertens.* 2017 Nov;31(11):737-43. doi: 10.1038/jhh.2017.22 PMID: 28382956.
60. Zamir I, Stoltz Sjöström E, Edstedt Bonamy AK, Mohlkert LA, Norman M, Domellöf M. Postnatal nutritional intakes and hyperglycemia as determinants

- of blood pressure at 6.5 years of age in children born extremely preterm. *Pediatr Res*. 2019 Jul;86(1):115-21. doi: 10.1038/s41390-019-0341-8 PMID: 30776793; PMCID: PMC6760565.
61. Zhu Z, Cao F, Li X. Epigenetic Programming and Fetal Metabolic Programming. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec 3;10:764. doi: 10.3389/fendo.2019.00764 PMID: 31849831; PMCID: PMC6901800.
 62. Boquien CY. Human Milk: An Ideal Food for Nutrition of Preterm Newborn. *Front Pediatr*. 2018 Oct 16;6:295. doi: 10.3389/fped.2018.00295 PMID: 30386758; PMCID: PMC6198081.
 63. Umer A, Hamilton C, Edwards RA, Cottrell L, Giacobbi P Jr, Innes K, et al. Association Between Breastfeeding and Childhood Cardiovascular Disease Risk Factors. *Matern Child Health J*. 2019 Feb;23(2):228-39. doi: 10.1007/s10995-018-2641-8 PMID: 30499064; PMCID: PMC6476183.
 64. Teller IC, Embleton ND, Griffin IJ, van Elburg RM. Post-discharge formula feeding in preterm infants: A systematic review mapping evidence about the role of macronutrient enrichment. *Clin Nutr*. 2016 Aug;35(4):791-801. doi: 10.1016/j.clnu.2015.08.006 PMID: 26499034.
 65. Nicholas LM, Morrison JL, Rattanatray L, Zhang S, Ozanne SE, McMillen IC. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Feb;40(2):229-38. doi: 10.1038/ijo.2015.178 PMID: 26367335.
 66. Leon DA, Ronalds G. Breast-feeding influences on later life--cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol*. 2009;639:153-66. doi: 10.1007/978-1-4020-8749-3_13 PMID: 19227542.
 67. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, Martin RM, Davey Smith G, Cook DG, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):305-14. doi: 10.1093/ajcn/88.2.305 PMID: 18689365.
 68. Pylipow M, Spector LG, Puumala SE, Boys C, Cohen J, Georgieff MK. Early postnatal weight gain, intellectual performance, and body mass index at 7

- years of age in term infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr.* 2009 Feb;154(2):201-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.08.015 PMID: 18823908.
69. Ashman AM, Collins CE, Hure AJ, Jensen M, Oldmeadow C. Maternal diet during early childhood, but not pregnancy, predicts diet quality and fruit and vegetable acceptance in offspring. *Matern Child Nutr.* 2016 Jul;12(3):579-90. doi: 10.1111/mcn.12151 PMID: 25294406; PMCID: PMC6860109.
70. Gerrish CJ, Mennella JA. Flavor variety enhances food acceptance in formula-fed infants. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jun;73(6):1080-5. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1080 PMID: 11382663.
71. Grimm KA, Kim SA, Yaroch AL, Scanlon KS. Fruit and vegetable intake during infancy and early childhood. *Pediatrics.* 2014 Sep;134 Suppl 1(Suppl 1):S63-9. doi: 10.1542/peds.2014-0646K PMID: 25183758; PMCID: PMC4258845.
72. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics.* 2001 Jun;107(6):E88. doi: 10.1542/peds.107.6.e88 PMID: 11389286; PMCID: PMC1351272.
73. Mennella JA, Trabulsi JC. Complementary foods and flavor experiences: setting the foundation. *Ann Nutr Metab.* 2012;60 Suppl 2(Suppl 2):40-50. doi: 10.1159/000335337 PMID: 22555188; PMCID: PMC3363345.
74. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, Gillman MW. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):e544-51. doi: 10.1542/peds.2010-0740 PMID: 21300681; PMCID: PMC3065143.
75. Moss BG, Yeaton WH. Early childhood healthy and obese weight status: potentially protective benefits of breastfeeding and delaying solid foods. *Matern Child Health J.* 2014 Jul;18(5):1224-32. doi: 10.1007/s10995-013-1357-z PMID: 24057991.
76. Daniels L, Mallan KM, Fildes A, Wilson J. The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: a narrative review of the evidence and

- methodological issues. *Aust N Z J Public Health*. 2015 Aug;39(4):366-73. doi: 10.1111/1753-6405.12376 PMID: 26095170.
77. Tang M, Krebs NF. High protein intake from meat as complementary food increases growth but not adiposity in breastfed infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 Nov;100(5):1322-8. doi: 10.3945/ajcn.114.088807 PMID: 25332329; PMCID: PMC4196483.
78. Günther AL, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? *Am J Clin Nutr*. 2007 Dec;86(6):1765-72. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1765 PMID: 18065597.
79. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, et al.; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):e44-52. doi: 10.1542/peds.2006-3553 PMID: 18166543.
80. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 20;316(11):1181-92. doi: 10.1001/jama.2016.12623 PMID: 27654604.
81. Kiefte-de Jong JC, de Vries JH, Franco OH, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H, et al. Fish consumption in infancy and asthma-like symptoms at preschool age. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):1060-8. doi: 10.1542/peds.2012-0875 PMID: 23147966.
82. Tromp II, Kiefte-de Jong JC, Lebon A, Renders CM, Jaddoe VW, Hofman A, et al. The introduction of allergenic foods and the development of reported wheezing and eczema in childhood: the Generation R study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Oct;165(10):933-8. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.93 PMID: 21646571.

83. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child*. 2004 Apr;89(4):303-8. doi: 10.1136/adc.2002.025353 PMID: 15033835; PMCID: PMC1719882.
84. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition:. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jan;46(1):99-110. doi: 10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd PMID: 18162844.
85. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al.; PREVENTCD Study Group. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease – update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(11):1038-54. doi: 10.1111/apt.13163 PMID: 25819114.
86. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):507-13. doi: 10.1097/MPG.0000000000001105 PMID: 26815017.
87. Mennella JA, Reiter AR, Daniels LM. Vegetable and Fruit Acceptance during Infancy: Impact of Ontogeny, Genetics, and Early Experiences. *Adv Nutr*. 2016 Jan 15;7(1):211S-219S. doi: 10.3945/an.115.008649 PMID: 26773029; PMCID: PMC4717875.
88. Koletzko, Berthold, et al. "Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the early nutrition project recommendations." *Annals of Nutrition and Metabolism* 74.2 (2019): 93-106.
89. Матасар ІТ, Берзінь ВІ, Матасар ВІ, Луценко ОГ. Корекція есенціальних нутрієнтних дефіцитів у дітей та підлітків як засіб профілактики

- аліментарних та аліментарно-залежних станів. Семейная медицина. 2014;(2):139-42.
90. Энгельгардт ГН, Шарафетдинов ХХ, Плотникова ОА, Алексеева РИ, Пилипенко ВВ. Коррекция нарушений пищевого статуса у больных с алиментарно-зависимыми заболеваниями. Поликлиника. 2017;(3):44-7.
91. Міщук ВР. Оцінка нутритивного статусу й енергопотреби в дітей у критичних станах. Медицина неотложных состояний. 2014;(6):193-7.
92. Скальный АВ. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. 4-е изд., доп. и перераб. Москва: Перо; 2019. 294 с.
93. Маркевич ВЕ, керівник. Мікроелементози у вагітних жінок і дітей різних вікових груп та їх корекція: звіт про НДР (заключний). Суми: СумДУ; 2007. 131 с.
94. Доброхотова ЮЭ, Бахарева ИВ. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности. Лечебное дело. 2016;(3):4-13.
95. Леонова ЕВ, Чантурия АВ, Висмонт ФИ. Патопфизиология системы крови: учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. Минск: Вышэйшая школа; 2013. 143 с.
96. Марушко ЮВ. Значення мікроелементозів і змін вмісту окремих мікроелементів для клінічної практики. Медична газета сторіччя. 2009;(4):40-1.
97. Квашніна ЛВ, Родіонов ВП, Рачковська ВВ. Мікро- та макроелементний гомеостаз і проблеми дисмікроелементозів в дитячому віці. Перинатология и педиатрия. 2008;3:91-6.
98. Дука КД. Мікроелементози – формування та корекція при синдромі екологічної дезадаптації. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008;(4):122-3.
99. Захарова ИН, Горяйнова АН, Мачнева ЕБ, Дмитриева ЮА, Мозжухина МВ. Дефицит железа у детей раннего возраста и способы его коррекции. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(2):52-8.

100. Щербина Н.А, Выговская ЛА. Содержание меди и цинка в сыворотке крови матери и новорожденного при внутриутробном инфицировании. *Здоровье женщины*. 2015;(4):177-80.
101. Жетишев РА, Жетищев РР, Архестова ДР, Жетишева ИС, Камышова ЕА. Популяционный состав, морфологические характеристики и механическая резистентность эритроцитов новорожденных, рожденных от матерей с гестационной железодефицитной анемией. *Педиатрия*. 2014;93(5):48-53.
102. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003517. doi: 10.1002/14651858.CD003517.
103. Siimes MA, Salmenperä L, Perheentupa J. Exclusive breast-feeding for 9 months: risk of iron deficiency. *J Pediatr*. 1984 Feb;104(2):196-9. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80991-9 PMID: 6694011.
104. Yang Z, Lönnerdal B, Adu-Afarwuah S, Brown KH, Chaparro CM, Cohen RJ, et al. Prevalence and predictors of iron deficiency in fully breastfed infants at 6 mo of age: comparison of data from 6 studies. *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1433-40. doi: 10.3945/ajcn.2008.26964 PMID: 19297460.
105. Krebs NF, Hambidge KM. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb;85(2):639S-645S. doi: 10.1093/ajcn/85.2.639S PMID: 17284770.
106. Штыкова ОН, Легонькова ТИ, Степина ТГ, Войтенкова ОВ, Прохорова ГМ, Матвеева ЕВ. Особенности питания детей раннего возраста: отдаленные последствия и связь с заболеваниями. *Смоленский медицинский альманах*. 2016;(3):178-83.
107. Лодягина НС, Ливанов ГА, Малов АМ, Колбасова ЕН, Аксём МС, Гайдуков СН. Связь содержания тяжелых металлов в биосредах беременных женщин и исходов беременности в Санкт-Петербурге. *Микроэлементы в клинической медицине*. 2008;9(1-2):58.

108. Тарасова ІВ, Турова ЛО, Касян СМ, Швидун КО. Забезпеченість кобальтом, нікелем та свинцем системи мати-плацента-плід-новонароджений за фізіологічних умов. Журнал клінічних та експериментальних досліджень. 2014;2(3):339-345.
109. Батман ЮА, Иваницкая НФ, Зыков АС, Степанова МГ. Уровень тяжелых металлов у новорожденных и их матерей в условиях экологически неблагоприятного Донбасского региона. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2012;2(4):31-6.
110. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M, Stankovic S, Ignjatovic S, Lutovac D. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Int*. 2011 Aug;53(4):454-62. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03290.x PMID: 21077993.
111. Nielsen SB, Reilly JJ, Fewtrell MS, Eaton S, Grinham J, Wells JC. Adequacy of milk intake during exclusive breastfeeding: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):e907-14. doi: 10.1542/peds.2011-0914 PMID: 21930538.
112. Баранов АА, Тутельян ВА, Чумакова ОВ, Фисенко АП, Никитюк ДБ, Намазова-Баранова ЛС, и др. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской П78 Федерации: методические рекомендации. Москва; 2019. 112 с.
113. Гармаева СБ, Решетник ЛА. Коррекция йодного и селенового дефицита у детей грудного и раннего возраста. *Микроэлементы в медицине*. 2012;13(3):7-13.
114. Сетко АГ, Сетко НП. Дисбаланс микроэлементов, как критерий донозологической диагностики состояния здоровья детей. *Вестник ОГУ*. 2006;(12S):220-2.
115. Киреева ГН, Билялутдинова ДИ. Исследования содержания микроэлементов в биологических субстратах у детей и подростков (обзор литературы). *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015;(2):58-62.

116. Фролова ТВ, Охалкіна ОВ, Стерина ОВ, Барчан ГС. Екопатологія в контексті розвитку профілактичної педіатрії: моніторинг довкілля та клінічні проблеми (частина І). Гігієна населених місць. 2008;(51):505-10.
117. Гарбуз АГ. Джерела водопостачання у місті Харків. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Екологія. 2016;(15):99-105.
118. Департамент екології та природних ресурсів, Харківська обласна державна адміністрація. Доповідь про стан навколишнього середовища в Харківській області у 2017 році [Інтернет]. Харків; 2018 [цитовано 2021 Січ 28]. 207 с. Доступно на: <https://kharkivoda.gov.ua/oblasna-derzhavna-administratsiya/struktura-administratsiyi/strukturni-pidrozdili/486/2736/95064>
119. Мах В, Шир М, Сорока М. Вплив забруднення на здоров'я населення та навколишнє середовище в п'яти промислових містах України [Інтернет]. [Прага]; 2019 Бер 20 [цитовано 2020 Лип 8]. Доступно на: https://issuu.com/ecoact/docs/industrial_ukraine_ua_web
120. World Health Organization. Global Plan of Action for Children's Health and the Environment (2010–2015) [Internet]. [cited 2020 May 10]. 13 p. Available from: https://www.who.int/ceh/cehplanaction10_15.pdf
121. Грицинская ВЛ, Топанова ЛВ. Динамика соматометрических показателей детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания. Вопросы детской диетологии. 2008;6(5):12-4.
122. Бородулина ТВ. Комплексный подход к диагностике и профилактике алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста, воспитывающихся в домах ребенка [диссертация]. Екатеринбург: Уральская государственная медицинская академия; 2012. 279 с.
123. Захарова СЮ, Веденина ЮА. Показатели нервно-психического развития детей трехлетнего возраста, перенесших церебральную

- ишемию в периоде новорожденности. Уральский медицинский журнал. 2008;(4):52-5.
124. Каганова ТИ, Кучумова ОВ. Факторы риска задержки физического развития у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(2):128-30.
125. Константинова ЕД, Вараксин АН, Живодеров АА, Жовнер ИВ. Эколого-социальные факторы и здоровье детей промышленного центра. Уральский медицинский журнал. 2007;(11):48-52.
126. Лисицын ЮП, Улумбекова ГЭ. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 542 с.
127. Нетребенко ОК, Дурмашкина АП, Лукушкина ЕФ. Питание и рост грудного ребенка: отдаленные последствия и связь с заболеваниями. Педиатрия. 2009;88(5):69-76.
128. Рагозіна В. Забезпечення фізичного розвитку дітей раннього віку в Україні. Теорія і методика хортингу. 2015;(3):157-65.
129. Михайленко ВЛ. Гігієнічна оцінка впливу екологічних факторів довкілля на здоров'я дітей сільської місцевості півдня України [дисертація]. Одеса: Одеський національний медичний університет; 2017. 151 с.
130. Page KC, Malik RE, Ripple JA, Anday EK. Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to a high-fat diet in male offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Oct;297(4):R1049-57. doi: 10.1152/ajpregu.90585.2008 PMID: 19657097.
131. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, et al.; European Childhood Obesity Trial Study Group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec;94(6 Suppl):1776S-1784S. doi: 10.3945/ajcn.110.000596 PMID: 21849603.

132. Grunewald M, Hellmuth C, Demmelmair H, Koletzko B. Excessive weight gain during full breast-feeding. *Ann Nutr Metab.* 2014;64(3-4):271-5. doi: 10.1159/000365033 PMID: 25300270.
133. Larsson MW, Larnkjar A, Molgaard C, Michaelsen KF. Very high weight gain in exclusively breastfed infants: what are the causes and consequences? In: *Proceed. Of The 3rd International Conference on Nutrition and Growth*; 2016 Mar 17-19; Vienna, Austria. Vienna; 2016. p. 298.
134. Конь ИЯ, Шилина НМ, Гмошинская МВ. Грудное вскармливание и ожирение: новые аспекты проблемы. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2016;95(4):92-7.
135. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal.* 2009;7(12):1423.
136. Klag EA, McNamara K, Geraghty SR, Keim SA. Associations Between Breast Milk Feeding, Introduction of Solid Foods, and Weight Gain in the First 12 Months of Life. *Clin Pediatr (Phila).* 2015 Oct;54(11):1059-67. doi: 10.1177/0009922815569202 PMID: 25644649; PMCID: PMC4774553.
137. Wen LM, Baur LA, Rissel C, Xu H, Simpson JM. Correlates of body mass index and overweight and obesity of children aged 2 years: findings from the healthy beginnings trial. *Obesity (Silver Spring).* 2014 Jul;22(7):1723-30. doi: 10.1002/oby.20700 PMID: 24415528.
138. Казюкова ТВ, Тулупова ЕВ. Питание в раннем детстве – основной фактор формирования и поддержания здоровья в дальнейшей жизни. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2012;91(6):101-7.
139. Всемирная организация здравоохранения. Программное средство ВОЗ Anthro для персональных компьютеров [Интернет]. Женева: ВОЗ; с2021 [цитировано 2021 Март 15]. Доступно на: <https://www.who.int/childgrowth/software/ru/>.
140. Авторське свідоцтво №101539 від 31.12.2020 р. на науковий твір «Анкета оцінювання нутритивного забезпечення матерів під час

лактації та дітей раннього віку (додаток до медичної карти стаціонарного хворого або історії розвитку дитини).

141. Фролова ТВ, Щербань МГ, редактори. Екологічна патологія хімічного генезу: монографія. Харків: ХНМУ; 2019. 100 с.
142. Жуков ВИ, Попова ЛД, Зайцева ОВ, Кратенко РИ. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов. Харьков: Торнадо; 2000. 438 с.
143. Номограми оцінки мікроелементного складу волосся дитячого населення Харківського регіону (методичні рекомендації). Харків; 2010. 22 с.
144. Кросс АД. Введение в практическую инфракрасную спектроскопию. Москва: Издательство иностранной литературы; 1961. 111 с
145. Бабушкин АА, Бажулин ПА, Королев ФА, Левшин ЛВ, Прокофьев ВК, Стриганов АР. Методы спектрального анализа. Москва: Издательство Московского университета; 1962. 509 с.
146. Грибов ЛА. Введение в теорию и расчет колебательных спектров многоатомных молекул. Ленинград: Ленинградский университет; 1965. 124 с.
147. Кесслер И. Методы инфракрасной спектроскопии в химическом анализе. Москва: Мир; 1964. 287 с.
148. Беллами ЛДж. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. Москва: Мир; 1971. 318 с.
149. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. Москва: Мир; 1965. 216 с.
150. Patch Test Products and Reference Manual [Internet]. Vellinge, Sweden: Chemotechnique diagnostics; 2018 [cited 2019 Dec 24]. 215 p. Available from:
<https://www.chemotechnique.se/ckfinder/userfiles/files/Chemotechnique%20-%20Patch%20test%20products%202018%20-%20web.pdf>

151. Мунтян ОА, Мунтян МЛ, Яровенко АГ. Пакети прикладних програм математико-статистичного аналізу медичних даних. *InterConf.* 2021;(44):543-7.
152. Городенчук З, Шлемкевич О, Лехновська Т. Лактація та її тривалість: віддалені ефекти для здоров'я жінки. *Медицина світу.* 2009;26(6).
153. Özden TA, Gökçay G, Cantez MS, Durmaz Ö, İşsever H, Ömer B, et al. Copper, zinc and iron levels in infants and their mothers during the first year of life: a prospective study. *BMC Pediatr.* 2015 Oct 14;15:157. doi: 10.1186/s12887-015-0474-9 PMID: 26467093; PMCID: PMC4607105.
154. Сучасна діагностика мікроелементних порушень у дітей (методичні рекомендації). Харків; 2010. 18 с.
155. Ahlström MG, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive – a review. *Contact Dermatitis.* 2017 Oct;77(4):193-200. doi: 10.1111/cod.12846 PMID: 28730624.
156. Thyssen JP, Ahlström MG, Bruze M, Rustemeyer T, Lidén C. Contact allergy to metals. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ, editor. *Contact Dermatitis.* Cham: Springer; 2021. p. 757-802.
157. Koh HY, Kim TH, Sheen YH, Lee SW, An J, Kim MA, et al. Serum heavy metal levels are associated with asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, allergic multimorbidity, and airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Nov-Dec;7(8):2912-2915.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.015 PMID: 31129074.
158. Lee S, Park SK, Park H, Lee W, Kwon JH, Hong YC, et al. Prenatal heavy metal exposures and atopic dermatitis with gender difference in 6-month-old infants using multipollutant analysis. *Environ Res.* 2021 Feb 15:110865. doi: 10.1016/j.envres.2021.110865 PMID: 33600821.
159. Isaksson M, Olhardt S, Rådehed J, Svensson Å. Children with Atopic Dermatitis Should Always be Patch-tested if They Have Hand or Foot

- Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015 May;95(5):583-6. doi: 10.2340/00015555-1995 PMID: 25367826.
160. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, Holness DL, Blessing-Moore J, Khan D, et al; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma & Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Contact dermatitis: a practice parameter-update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 May-Jun;3(3 Suppl):S1-39. doi: 10.1016/j.jaip.2015.02.009 PMID: 25965350.
161. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis.* 2015 Oct;73(4):195-221. doi: 10.1111/cod.12432 PMID: 26179009.
162. Дубовий ВІ, Дубовий ОВ. Екологічна культура: навчальний посібник. Херсон: Грінь Д.С.; 2016. 256 с.
163. Kamra M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut.* 2008 Jan;151(2):362-7. doi: 10.1016/j.envpol.2007.06.012 PMID: 17646040.
164. Amin SN, Azid A, Sani MS, Yusof KM, Samsudin MS, Rani NL, et al. Heavy metals in the air: Analysis using Instrument, air pollution and human health- a review. *Malays J Fundam Appl Sci.* 2018\$;14(4):490-4.
165. Moon D, Park S, Kim S, Kim J, Kim M, Kim K, et al. Altered proinflammatory cytokines and M1 polarization induced by PM2,5 in alveolar macrophages. *Appl Ecol Environ Res.* 2018;16(6):7699-712.
166. Vanker A. Environmental exposures to tobacco smoke and air pollution: their impact on preschool wheezing. *Current Allergy & Clinical Immunology.* 2018;31(2):54-6.
167. Булешов МА, Айтымбетова НА, Булешова АМ, Булешов ДМ. Оценка влияния антропогенного загрязнения объектов окружающей среды селитебных зон промышленного города свинцом на формирования обструктивного бронхита населения. В: *Advanced*

- science. Сборник статей 7-й Международной научно-практической конференции; 2019 Апр 12; Пенза. Пенза: Наука и просвещение; 2019. с. 192-6.
168. Офіційний сайт Харківської міської ради, міського голови, виконавчого комітету [Інтернет]. Харків: Харківська міська рада; с2021. Основ'янський район; [цитовано 2020 Груд 4]. Доступно на: <https://www.city.kharkov.ua/ru/gorodskaya-vlast/ispolnitelnyie-organyi/rajonnyie-administraczii/chervonozavodskij-rajon/o-rajone.html>
169. Oo S, Le Souëf P. The wheezing child: an algorithm. *Aust Fam Physician*. 2015 Jun;44(6):360-4. PMID: 26209984.
170. Ren CL, Esther CR Jr, Debley JS, Sockrider M, Yilmaz O, Amin N, et al.; ATS Ad Hoc Committee on Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 1;194(3):356-73. doi: 10.1164/rccm.201604-0694ST PMID: 27479061.
171. Martinez FD, Godfrey S. Wheezing Disorders in the Pre-School Child: Pathogenesis and Management. [Place unknown]: CRC Press; 2003. [Chapter] 7, Management of wheezing in infants and preschool children; p. 123-42.
172. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg*. 2017 Sep;36(3):100-3. doi: 10.12788/j.sder.2017.036 PMID: 28895955.
173. Rożalski M, Rudnicka L, Samochocki Z. Atopic and Non-atopic Eczema. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016 Jun;24(2):110-5. PMID: 27477170.
174. Raghavan B, Martin SF, Esser PR, Goebeler M, Schmidt M. Metal allergens nickel and cobalt facilitate TLR4 homodimerization independently of MD2. *EMBO Rep*. 2012 Dec;13(12):1109-15. doi: 10.1038/embor.2012.155 PMID: 23059983; PMCID: PMC3512400.

175. Yamaguchi H, Kabashima-Kubo R, Bito T, Sakabe J, Shimauchi T, Ito T, et al. High frequencies of positive nickel/cobalt patch tests and high sweat nickel concentration in patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2013 Dec;72(3):240-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.07.009 PMID: 24035598.
176. Vaughn AR, Foolad N, Maarouf M, Tran KA, Shi VY. Micronutrients in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Altern Complement Med.* 2019 Jun;25(6):567-577. doi: 10.1089/acm.2018.0363 PMID: 30912673.
177. Croce L., Di Dalmazi G., Orsolini F., Virili C., Brigante G., Gianetti E., Moleti M., Napolitano G., Tonacchera M., Rotondi M. Graves' Disease and the Post-partum Period: An Intriguing Relationship. // *Frontiers in Endocrinology.* 2019. Доступно на: <http://europepmc.org/article/MED/31920967>

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А

Показники мінерального профілю на I етапі дослідження ($p < 0,05$)

Показник	Метод дослідження	I -а гр. (МЕ Q1-Q3)	I -б гр. (МЕ Q1-Q3)
Na	Прискорювач мкг\г	42,800[34,000;56,700]	45,500[29,750;62,250]
	Elvax Light %	0,053[0,015;0,085]	0,029[0,015;0,067]
Mg	Elvax Light %	0,039[0,025;0,047]	0,035[0,017;0,051]
Cr	Elvax Light %	0,914[0,761;1,025]	0,859[0,602;1,201]
S	Elvax Light %	0,394[0,143;0,50]	0,345[0,145;0,422]
Cl	Elvax Light %	0,095[0,029;0,165]	0,042[0,000;0,096]
K	Elvax Light %	44,333[32,512;56,231]	35,657[30,937;52,885]
Ca	Прискорювач мкг\г	3205,000[3199,000; 3225,000]	3202,00[3198,63; 3218,25]
	Elvax Light %	50,032[40,733;61,370]	55,563[44,018;62,458]
Fe	Прискорювач мкг\г	22,500[21,600;32,000]	22,050[21,500;28,050]
	Elvax Light %	0,518[0,451;0,579]	0,517[0,457;0,593]
Ni	Прискорювач мкг\г	7,300[7,100;7,400]	7,350[7,200;7,400]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,017]	0,000[0,000;0,017]
Cu	Прискорювач мкг\г	13,400[13,100;13,600]	13,200[13,000;13,475]
	Elvax Light %	0,015[0,000;0,037]	0,015[0,000;0,030]
Zn	Прискорювач мкг\г	241,000[240,000; 242,500]	241,000[240,000; 242,150]
	Elvax Light %	0,722[0,237;1,691]	0,668[0,421;4,304]
Sr	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Pb	Прискорювач мкг\г	2,700[0,800;3,800]	2,050[1,300;3,500]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,015]	0,000[0,000;0,009]
P	Elvax Light %	0,016[0,000;0,047]	0,000[0,000;0,018]
Br	Прискорювач мкг\г	6,200[6,000;6,500]	6,300[6,000;6,500]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Si	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,025]
Ti	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,276]
Ci	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mo	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mn	Прискорювач мкг\г	1,000[0,600;1,300]	1,200[1,000;1,300]
I	Прискорювач мкг\г	15,400[15,100;15,500]	15,300[15,200;15,500]

Zr	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Al	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]

Показник	Метод дослідження	II -а гр. (ME Q1-Q3)	II -б гр. (ME Q1-Q3)
Na	Прискорювач мкг\г	43,000[37,250;69,750]	55,000[38,250;71,000]
	Elvax Light %	0,042[0,000;0,059]	0,046[0,021;0,075]
Mg	Elvax Light %	0,034[0,019;0,042]	0,048[0,035;0,070]
Cr	Elvax Light %	0,764[0,503;1,018]	1,137[0,885;1,200]
S	Elvax Light %	0,460[0,041;1,198]	0,136[0,036;0,396]
Cl	Elvax Light %	1,112[0,040;0,153]	0,111[0,004;0,166]
K	Elvax Light %	49,516[33,009;57,131]	35,255[27,952;50,373]
Ca	Прискорювач мкг\г	3205,500[3199,000; 3230,000]	3205,50[3199,000; 3230,000]
	Elvax Light %	46,712[40,393;60,046]	54,949[45,261;58,389]
Fe	Прискорювач мкг\г	31,000[27,125;32,000]	31,500[31,000;31,975]
	Elvax Light %	0,597[0,355;0,793]	0,777[0,703;0,924]
Ni	Прискорювач мкг\г	7,400[7,300;7,575]	7,450[7,300;8,500]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,017]	0,043[0,000;0,125]
Cu	Прискорювач мкг\г	13,400[13,200;13,875]	13,400[13,100;13,675]
	Elvax Light %	0,010[0,000;0,046]	0,000[0,000;0,042]
Zn	Прискорювач мкг\г	235,800[229,925;241,000]	231,000[227,350;241,150]
	Elvax Light %	0,108[0,051;0,879]	0,077[0,039;0,919]
Sr	Elvax Light %	0,000[0,000;0,004]	0,000[0,000;0,000]
Pb	Прискорювач мкг\г	2,350[0,650;4,375]	3,200[0,800;4,475]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,018]	0,000[0,000;0,013]
P	Elvax Light %	0,000[0,000;0,052]	0,000[0,000;0,019]
Br	Прискорювач мкг\г	6,400[6,200;6,575]	6,400[6,100;6,400]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Si	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,022[0,000;0,035]
Ti	Elvax Light %	0,000[0,000;0,003]	0,000[0,000;0,023]
Ci	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mo	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mn	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
I	Прискорювач мкг\г	15,100[8,900;15,475]	15,400[15,100;15,500]
Zr	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Al	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]

ДОДАТОК Б

Показники мінерального профілю на II етапі дослідження ($p < 0,05$)

Показник	Метод дослідження	I -а гр. (ME Q1-Q3)	I -б гр. (ME Q1-Q3)
Na	Прискорювач мкг\г	54,300[37,200;74,000]	55,000[34,850;73,120]
	Elvax Light	0,035[0,033;0,036]	0,035[0,034;0,037]
Mg	Elvax Light %	0,038[0,025;0,042]	0,033[0,000;0,036]
Cr	Elvax Light %	0,914[0,761;1,025]	1,136[0,966;1,589]
S	Elvax Light %	0,394[0,143;0,501]	0,150[0,000;1,902]
Cl	Elvax Light %	0,095[0,029;0,165]	0,417[0,254;0,475]
K	Elvax Light %	44,333[32,512;56,231]	41,609[39,951;42,215]
Ca	Прискорювач мкг\г	3205,000[3199,000; 3225,000]	2307,500[2155,250; 3220,750]
	Elvax Light %	54,228[16,987;56,399]	15,991[15,022;24,988]
Fe	Прискорювач мкг\г	31,300[30,100;31,900]	31,400[24,600;31,900]
	Elvax Light %	0,850[0,707;0,861]	0,858[0,844;1,156]
Ni	Прискорювач мкг\г	7,200[7,100;7,400]	7,250[7,100;7,400]
	Elvax Light %	0,012[0,000;0,015]	0,000[0,000;0,000]
Cu	Прискорювач мкг\г	13,200[13,000;13,400]	13,300[13,025;13,500]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,036]	0,000[0,000;0,000]
Zn	Прискорювач мкг\г	392,000[245,100;443,500]	242,650[240,625;355,275]
	Elvax Light %	5,968[5,514;39,648]	39,650[16,415;40,166]
Sr	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,031[0,000;0,142]
Pb	Прискорювач мкг\г	2,900 [1,800;3,600]	2,700[1,750;3,675]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,384]
P	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,037]
Br	Прискорювач мкг\г	6,200[6,100;6,400]	6,200[6,100;6,300]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Si	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Ti	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Ci	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mo	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mn	Прискорювач мкг\г	1,100[1,000;1,300]	1,000[1,000;1,300]
I	Прискорювач мкг\г	15,400[15,100;15,500]	15,300[15,100;15,500]
Zr	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Al	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]

Показник	Метод дослідження	II -а гр. (ME Q1-Q3)	II -б гр. (ME Q1-Q3)
Na	Прискорювач мкг\г	54,000[42,900;71,475]	53,350[33,850;71,375]
	Elvax Light %	0,035[0,032;0,041]	0,034[0,0007;0,036]
Mg	Elvax Light %	0,040[0,033;0,042]	0,040[0,035;0,042]
Cr	Elvax Light %	1,216[0,953;1,416]	1,245[1,197;1,455]
S	Elvax Light %	0,335[0,000;0,338]	0,337[0,331;0,339]
Cl	Elvax Light %	0,301[0,045;0,344]	0,045[0,043;0,341]
K	Elvax Light %	42,074[36,273;46,003]	39,149[35,842;46,174]
Ca	Прискорювач мкг\г	2170,000[2107,750; 3203,750]	2168,500[2135,00; 2509,250]
	Elvax Light %	54,499[15,243;56,383]	51,013[15,636;56,278]
Fe	Прискорювач мкг\г	31,500[30,925;32,000]	31,750[31,150;32,000]
	Elvax Light %	0,814[0,706;1,206]	0,725[0,704;0,856]
Ni	Прискорювач мкг\г	7,200[7,100;7,400]	7,200[7,100;7,475]
	Elvax Light %	0,006[0,000;0,015]	0,015[0,011;0,160]
Cu	Прискорювач мкг\г	13,200[13,000;13,500]	13,300[13,200;13,500]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,034]	0,033[0,000;0,035]
Zn	Прискорювач мкг\г	356,500[242,075;390,500]	377,250[245,375;436,250]
	Elvax Light %	5,688[4,025;35,824]	32,853[0,790;35,606]
Sr	Elvax Light %	0,000[0,000;0,757]	0,763[0,000;0,861]
Pb	Прискорювач мкг\г	3,450[2,625;4,200]	3,100[1,825;4,200]
Pb	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
P	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Br	Прискорювач мкг\г	6,200[6,100;6,300]	6,200[6,100;6,400]
	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Si	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Ti	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,333]
Ci	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mo	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mn	Прискорювач мкг\г	1,050[1,000;1,275]	1,000[1,000;1,200]
I	Прискорювач мкг\г	15,450[15,200;15,600]	15,300[15,100;15,500]
Zr	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Al	Прискорювач мкг\г	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]

ДОДАТОК В

Показники мінерального профілю на III етапі дослідження ($p < 0,05$)

Показник	Метод дослідження	I -а гр. (ME Q1-Q3)	I -б гр. (ME Q1-Q3)
Na	Прискорювач мкг\г	60,000[37,000;78,000]	64,500[42,000;87,750]
Mg	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Cr	Elvax Light %	1,145[0,000;1,345]	1,357[0,000;1,593]
S	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Cl	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
K	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Ca	Прискорювач мкг\г	2880,000[2600,000; 3020,000]	2900,000[2712,500; 3066,500]
Fe	Прискорювач мкг\г	27,000[21,000;29,000]	28,000[24,000;30,000]
Ni	Прискорювач мкг\гр	5,500[4,700;6,200]	5,350[4,825;6,075]
Cu	Прискорювач мкг\г	8,100[5,800;10,000]	10,000[9,075;10,200]
Zn	Прискорювач мкг\г	198,000[187,000;220,000]	197,000[185,250;209,000]
Sr	Elvax Light %	0,000[0,000;0,087]	0,067[0,004;0,162]
Pb	Прискорювач мкг\г	2,700[1,400;3,900]	3,800[1,825;6,475]
P	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Br	Прискорювач мкг\г	8,900[3,700;10,600]	4,900[3,000;10,075]
Si	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Ti	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Ci	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mo	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mn	Прискорювач мкг\г	1,000[1,000;2,000]	1,000[0,825;2,825]
I	Прискорювач мкг\г	10,100[8,800;10,500]	10,650[9,925;11,500]
Zr	Прискорювач мкг\г	4,300[3,250;5,100]	4,700[3,212;5,100]
Al	Прискорювач мкг\г	0,600[0,300;0,900]	0,750[0,325;1,500]

Показник	Метод дослідження	II -а гр. (ME Q1-Q3)	II -б гр. (ME Q1-Q3)
Na	Прискорювач мкг\г	48,500[37,250;71,750]	57,000[39,500;77,500]
Mg	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Cr	Elvax Light %	1,257[0,000;1,383]	1,432[1,281;1,542]
S	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Cl	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
K	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	

Ca	Прискорювач мкг\г	2772,000[2673,000; 2947,250]	2867,000[2779,250; 3007,250]
Fe	Прискорювач мкг\г	22,500[19,250;26,000]	24,000[21,000;26,000]
Ni	Прискорювач мкг\г	6,350[6,100;7,050]	6,500[5,950;8,575]
Cu	Прискорювач мкг\г	7,750[5,500;9,575]	8,200[5,975;10,175]
Zn	Прискорювач мкг\г	194,500[182,500;214,750]	197,500[185,000;213,750]
Sr	Elvax Light %	0,000[0,000;0,797]	0,824[0,000;0,905]
Pb	Прискорювач мкг\г	2,850[1,250;4,575]	3,150[1,250;5,450]
P	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Br	Прискорювач мкг\г	4,850[3,725;10,325]	8,300[3,700;10,175]
Si	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Ti	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,388]
Ci	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mo	Elvax Light %	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mn	Прискорювач мкг\г	1,300[1,000;2,950]	1,200[1,000;3,475]
I	Прискорювач мкг\г	8,400[6,875;10,400]	8,350[6,550;11,125]
Zr	Прискорювач мкг\г	2,500[0,350;3,575]	3,300[1,625;5,500]
Al	Прискорювач мкг\г	0,600[0,200;1,700]	1,250[0,325;1,965]

ДОДАТОК Г

Показники мінерального профілю лактуючих жінок, які мешкають в умовно-чистому районі, та концентрація МЕ в їх грудному молоці через 5 місяців після пологів, (МЕ Q1-Q3) ($p < 0,05$)

	Волосся Прискорювач (мкг\г)	Волосся Elvax Light (%)	Грудне молоко Elvax Light (%)
Na	121,000[54,500;136,000]	0,204[0,192;2,875]	3,007[2,846;3,241]
Mg		0,004[0,001;0,005]	0,006[0,000;0,009]
Cr		0,055[0,000;0,061]	0,279[0,164;0,392]
S		2,581[2,064;2,831]	0,000[0,000;0,000]
Cl		0,000[0,000;0,200]	0,000[0,000;0,000]
K		8,761[7,985;10,884]	81,626[81,046;84,983]
Ca	3214,000[3206,500; 3229,500]	85,127[84,291;88,006]	14,210[11,958;15,018]
Fe	21,000[19,450;22,400]	0,100[0,330;0,142]	0,086[0,045;0,089]
Ni	7,400[7,200;7,500]	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Cu	13,100[13,00;13,200]	0,000[0,000;0,003]	0,203[0,000;0,208]
Zn	241,000[240,000;242,050]	0,639[0,476;0,651]	0,013[0,000;0,019]
Sr		0,076[0,061;0,081]	0,000[0,000;0,000]
Pb	2,000[1,350;3,500]	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,018]
Ti		0,051[0,000;0,057]	0,000[0,000;0,000]
Mo		0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Br	6,100[6,000;6,250]		
I	10,400[9,500;10,800]		

ДОДАТОК Г

Показники мінерального профілю лактуючих жінок, які мешкають в умовно-брудних районах, та концентрація МЕ в їх грудному молоці через 5місяців після пологів, (МЕ Q1-Q3)

(p<0,05)

	Волосся Прискорювач (мкг\г)	Волосся Elvax Light (%)	Грудне молоко Elvax Light (%)
Na	130,250[114,725;141,475]	2,799[2,750;3,003]	2,913[2,761;3,248]
Mg		0,002[0,000;0,005]	0,006[0,000;0,011]
Cr		0,072[0,000;0,113]	0,244[0,144;0,394]
S		2,070[0,000;3,883]	0,000[0,000;0,000]
Cl		0,401[0,000;0,406]	0,000[0,000;0,000]
K		7,954[7,000;8,207]	81,656[80,174;83,974]
Ca	3210,500[3201,000; 3228,500]	85,000[83,922;86,000]	14,096[12,134;15,059]
Fe	20,450[19,125;21,725]	0,0545[0,025;0,087]	0,072[0,039;0,087]
Ni	7,350[7,100;7,500]	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Cu	13,000[12,900;13,200]	0,000[0,000;0,004]	0,000[0,000;0,205]
Zn	241,000[240,000;241,500]	0,460[0,432;0,549]	0,016[0,000;0,018]
Sr		0,057[0,052;0,064]	0,000[0,000;0,000]
Pb	1,700[0,825;2,850]	0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,016]
Ti		0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Mo		0,000[0,000;0,000]	0,000[0,000;0,000]
Br	6,100[6,000;6,275]		
I	10,500[9,725;11,225]		

ДОДАТОК Д

Результати нутритивного забезпечення дітей (мг/добу) ($p < 0,05$)

Показник	Етапи дослідження	I -а гр. (ME Q1-Q3)	I -б гр. (ME Q1-Q3)
Na	I	278,00 [275,00;281,00]	279,000[276,000;282,750]
	II	350,000[348,000;352,000]	350,000[348,000;352,000]
	III	685,000[682,000;691,000]	689,500[682,000;696,500]
Mg	I	39,700[38,000;41,500]	40,700[39,500;48,150]
	II	74,600[70,100;76,400]	75,300[69,225;78,025]
	III	99,100[97,500;105,600]	99,450[96,700;105,625]
Cr	I	0,012[0,010;0,012]	0,011[0,010;0,012]
	II	0,021[0,013;0,023]	0,020[0,011;0,023]
	III	0,020[0,015;0,022]	0,020[0,016;0,022]
Cl	I	383,000[371,000;397,000]	381,000[362,500;404,750]
	II	751,000[736,000;769,000]	751,500[738,50;772,750]
	III	1072,000 [1025,000;1098,000]	1053,000 [1027,000;1073,750]
K	I	405,000[397,000;472,000]	405,500[389,500;466,500]
	II	398,000[389,000;605,000]	400,500[394,000;407,000]
	III	598,000[591,000;605,000]	596,000[589,000;602,750]
Ca	I	251,200[235,400;264,800]	261,200[253,450;269,850]
	II	537,900[453,600;595,200]	479,200[454,500;522,225]
	III	794,700[771,500;811,300]	791,500[781,250;812,450]
Fe	I	0,830[0,680;1,600]	0,828[0,734;0,950]
	II	2,640[2,460;2,870]	2,785[2,650;3,465]
	III	8,500[8,200;9,100]	8,950[8,500;9,275]
Cu	I	0,300[0,410;0,520]	0,470[0,422;0,520]
	II	0,150[0,280;0,330]	0,300[0,282;0,320]
	III	0,590[0,560;0,610]	0,600[0,580;0,620]
Zn	I	2,200[1,700; 2,600]	2,200[1,825;2,850]
	II	3,300[2,900;3,700]	3,500[3,025;3,875]
	III	6,900[6,400;7,400]	7,200[6,700;7,675]
P	I	401,000[400,000;403,000]	401,000[400,000;402,000]
	II	500,000[499,000;502,000]	501,000[500,000;503,000]
	III	800,000[799,000;801,000]	800,000[799,000;802,750]

Mn	I	1,410[1,310;1,480]	1,415[1,352;1,477]
	II	2,800[2,400;3,000]	2,800[2,600;3,000]
	III	3,500[3,100;3,700]	3,500[3,100;3,700]
I	I	0,046[0,039;0,048]	0,041[0,036;0,045]
	II	0,057[0,052;0,060]	0,055[0,049;0,060]
	III	0,084[0,076;0,093]	0,082[0,076;0,089]
Se	I	0,012[0,010;0,013]	0,012[0,010;0,013]
	II	0,012[0,011;0,013]	0,012[0,010;0,013]
	III	0,012[0,010;0,013]	0,011[0,010;0,012]
Vit A	I	0,440[0,420;0,450]	0,440[0,430;0,450]
	II	0,440[0,430;0,450]	0,440[0,412;0,460]
	III	0,440[0,420;0,450]	0,440[0,430;0,450]
Vit E	I	4,000[3,900;4,200]	4,000[4,000;4,200]
	II	4,100[4,000;4,100]	4 ,000[3,900;4,100]
	III	6,800[5,600;7,000]	6,800[5,500;7,000]
Vit D	I	0,007[0,004;0,010]	0,006[0,005;0,010]
	II	0,006[0,004;0,010]	0,006[0,004;0,007]
	III	0,005[0,003;0,007]	0,005[0,004;0,007]
Vit B1	I	0,800[0,790;0,810]	0,790[0,780;0,800]
	II	0,900[0,890;0,910]	0,800[0,780;0,807]
	III	0,970[0,830;1,000]	0,825[0,790;0,885]
Vit B2	I	0,900[0,890;0,930]	0,900[0,890;0,920]
	II	0,900[0,890;0,910]	0,900[0,890;0,910]
	III	0,970[0,830;1,000]	0,970[0,830;1,000]
Vit B6	I	0,870[0,850;0,900]	0,870[0,860;0,900]
	II	0,900[0,880;0,930]	0,895[0,880;0,927]
	III	0,940[0,890;1,100]	0,925[0,882;1,000]
Vit B12	I	0,0006[0,0005;0,0007]	0,0006[0,0005;0,0007]
	II	0,0006[0,0005;0,0007]	0,0006[0,0005;0,0006]
	III	0,0006[0,0005;0,0007]	0,0006[0,0005;0,0007]
Vit C	I	41,000[41,000;43,000]	41,000[40,000;42,000]
	II	45,000[43,000;45,000]	43,000[43,000;45,000]
	III	50,000[49,000;51,000]	50,000[50,000;51,000]
Biotin	I	0,010[0,010;0,015]	0,010[0,009;0,010]

	II	0,009[0,008;0,010]	0,009[0,008;0,010]
	III	0,014[0,013;0,015]	0,014[0,013;0,015]
Niacin	I	7,000[6,000;7,000]	7,000[6,000;7,000]
	II	7,000[7,000;8,000]	8,000[7,000;8,000]
	III	9,000[8,000;11,000]	9,000[8,000;10,000]

Показник	Етапи дослідження	II -а гр. (ME Q1-Q3)	II -б гр. (ME Q1-Q3)
Na	I	279,000[275,250;281,000]	279,500[274,250;283,000]
	II	347,000[346,000;350,750]	347,000[345,000;349,750]
	III	689,000[685,000;694,000]	690,000[683,250;697,750]
Mg	I	41,350[39,375;49,450]	39,900[38,350;45,850]
	II	74,900[72,000;77,400]	75,600[68,500;78,825]
	III	99,950[97,925;106,600]	98,500[96,700;105,300]
Cr	I	0,012[0,010;0,012]	0,011[0,010;0,012]
	II	0,020[0,012;0,023]	0,021[0,020;0,022]
	III	0,020[0,015;0,022]	0,021[0,020;0,022]
Cl	I	391,000[359,750;413,000]	379,000[371,000;391,000]
	II	745,500[736,000;757,500]	756,000[741,000;775,000]
	III	1044,000 [1014,000;1083,500]	1062,500 [1036,250;1092,500]
K	I	404,000[375,500;470,000]	405,000[396,000;463,000]
	II	402,500[397,250;406,750]	379,500[389,500;405,750]
	III	600,500[593,000;604,000]	596,000[589,500;605,000]
Ca	I	255,600[245,600;266,850]	257,600[244,250;270,300]
	II	510,450[467,425;539,700]	537,600[481,025;591,000]
	III	795,550[781,725;812,050]	793,300[781,425;813,350]
Fe	I	3,050[2,525;3,400]	3,100[2,625;3,675]
	II	3,530[3,422;3,617]	3,470[3,202;3,590]
	III	8,800[8,425;9,300]	9,050[8,400;9,300]
Cu	I	0,515[0,455;0,530]	0,500[0,452;0,530]
	II	0,310[0,290;0,320]	0,310[0,290;0,320]
	III	0,605[0,590;0,620]	0,600[0,590;0,627]
Zn	I	3,500[3,100;3,675]	3,250[3,100;3,500]
	II	4,000[3,700;4,200]	3,800[3,500;4,100]

	III	7,150[6,550;7,500]	7,150[6,700;7,500]
P	I	402,000[400,000;403,000]	401,000[400,000;402,000]
	II	501,000[500,000;502,750]	500,000[499,000;502,000]
	III	800,000[799,000;802,000]	800,000[799,000;801,750]
Mn	I	1,440[1,387;1,477]	1,425[1,360;1,480]
	II	2,950[2,600;3,100]	2,950[2,625;3,100]
	III	3,650[3,425;4,075]	3,600[3,125;4,100]
I	I	0,044[0,041;0,047]	0,042[0,038;0,045]
	II	0,058[0,053;0,061]	0,060[0,054;0,062]
	III	0,086[0,082;0,093]	0,084[0,079;0,092]
Se	I	0,012[0,010;0,013]	0,012[0,010;0,013]
	II	0,011[0,010;0,013]	0,012[0,011;0,013]
	III	0,012[0,010;0,013]	0,012[0,010;0,013]
Vit A	I	0,435[0,420;0,450]	0,440[0,430;0,450]
	II	0,440[0,430;0,457]	0,440[0,420;0,450]
	III	0,4300[0,4200;0,440]	0,450[0,430;0,450]
Vit E	I	4,100[3,925;4,200]	4,000[4,000;4,200]
	II	4,000[4,000;4,100]	4,000[4,000;4,200]
	III	6,800[5,625;7,000]	6,900[5,800;7,075]
Vit D	I	0,007[0,005;0,010]	0,008[0,005;0,010]
	II	0,006[0,004;0,007]	0,005[0,003;0,007]
	III	0,005[0,003;0,007]	0,005[0,003;0,007]
Vit B1	I	0,790[0,780;0,800]	0,800[0,790;0,800]
	II	0,790[0,780;0,800]	0,800[0,782;0,800]
	III	0,855[0,802;0,900]	0,845[0,790;0,897]
Vit B2	I	0,900[0,890;0,900]	0,900[0,892;0,927]
	II	0,900[0,890;0,900]	0,900[0,892;0,927]
	III	0,960[0,830;1,000]	0,980[0,812;1,000]
Vit B6	I	0,870[0,860;0,897]	0,875[0,850;0,900]
	II	0,900[0,890;0,927]	0,905[0,880;0,930]
	III	0,945[0,900;1,000]	0,915[0,882;0,950]
Vit B12	I	0,0006[0,0005;0,0007]	0,0006[0,0005;0,0007]
	II	0,0006[0,0005;0,0007]	0,0006[0,0005;0,0007]
	III	0,0006[0,0005;0,0007]	0,0007[0,0006;0,0007]

Vit C	I	42,000[41,000;43,000]	41,000[41,000;42,000]
	II	44,500[43,000;45,000]	44,000[43,000;45,000]
	III	50,000[49,000;51,000]	50,000[49,250;50,750]
Biotin	I	0,010[0,009;0,010]	0,010[0,009;0,010]
	II	0,009[0,008;0,010]	0,010[0,008;0,010]
	III	0,015[0,014;0,015]	0,014[0,013;0,015]
Niacin	I	6,500[6,000;7,000]	7,000[6,000;7,000]
	II	8,000[7,000;8,000]	8,000[7,000;8,000]
	III	9,000[7,000;10,000]	9,000[8,000;10,000]

ДОДАТОК Е

Результати нутритивного забезпечення лактуючих матерів через 5 місяців після
пологів (мг/добу) (p<0,05)

Показник	Результат	
	I-а гр. (ME Q1-Q3)	I-б гр. (ME Q1-Q3)
Na	1304,000[1300,000;1370,000]	1392,000[1331,000;1410,000]
Mg	367,000[359,500;379,500]	366,500[356,000;375,000]
Cr	0,041[0,035;0,044]	0,039[0,035;0,041]
Cl	2281,000[2273,500;2293,000]	2297,000[2281,500;2301,000]
K	2375,000[2328,000;2450,000]	2405,000[2355,250;2463,250]
Ca	1027,000[984,000;1063,000]	1035,000[982,250;1108,750]
Fe	13,600[12,600;14,750]	13,750[12,650;15,000]
Cu	0,700[0,600;0,800]	0,700[0,600;0,800]
Zn	10,100[9,600;11,150]	10,300[9,775;11,000]
I	0,120[0,110;0,12]	0,110[0,100;0,120]
P	1038,000[983,500;1105,000]	1040,000[982,000;1120,000]
Se	0,030[0,020;0,040]	0,030[0,020;0,040]
Vit A	0,691[0,587;0,725]	0,670[0,569;0,734]
Vit E	12,000[11,500;13,100]	12,500[11,525;13,600]
Vit D	0,008[0,007;0,008]	0,008[0,007;0,009]
Vit B ₁	0,800[0,700;0,900]	0,815[0,722;0,900]
Vit B ₂	1,000[0,870;1,200]	1,000[0,900;1,300]
Vit B ₆	1,100[0,900;1,300]	1,100[0,900;1,300]
Vit B ₁₂	0,002[0,001;0,002]	0,002[0,001;0,002]
Vit C	59,000[55,000;62,000]	57,000[52,000;62,000]
Biotin	0,030[0,020;0,040]	0,030[0,020;0,040]
Niacin	14,000[13,000;15,300]	13,250[12,150;14,575]

ДОДАТОК Є

Результати фазового складу сироватки крові було проаналізовано та занесено в стандартну форму ($p < 0,05$)

I - гр. (дівчата)	I- гр. (хлопчики)	II - гр. (дівчата)	II- гр. (хлопчики)	Відношення ліній
425	425	430	430	Коливання зв'язків М-О (де М- МЕ)
		450	450	
			480,450	Позаплоскістні деформаційні коливання С-О
		550	540	
645	645	720-640	720-640	Лібраційні моди Н ₂ О
820	820			Позаплоскістні деформаційні коливання N-N
1030	1030			Залишки фукози, пов'язані з N-ацетилгалактозаміном глікозидним зв'язком
1130	1130			Валентні коливання С-О, ν (O ₂) в оксигемоглобіні (HbO ₂)
1150	1150			Фукоза, зв'язана з галактозою глікозидним зв'язком
1170	1170			
1300	1300	1290	1290	Коливання в кільцевій структурі білка
1570	1570	1620	1620	Валентні коливання $\nu(N-N)+\nu(C-N)$ аміда II
1710	1710	1700	1700	Деформаційні коливання Н-О-Н
		1860	1880	Складова коливальна мода деформаційних та лібраційних коливань молекул Н ₂ О
1950	1950			
2400, 2500	2400, 2500	2400, 2500	2400, 2500	Фонові лінії
2870	2870	2820	2820	Валентні симетричні коливання $\nu_s(CH_3)$
3150	3150			Амід А, валентні коливання N-N в структурі білків
		3220		
			3300	
3450	3450			Лінія валентних коливань Н-О-Н
		3500	3600	
3680	3680			
4050	4050	4050	3960	