

УДК 616.248-071.2-07

О.В. Шарикадзе

Особенности течения бронхиальной астмы на фоне коморбидной патологии у детей дошкольного возраста

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):23-28; doi 10.15574/SP.2019.103.23

For citation: Sharikadze OV. (2019). The features of bronchial asthma in depend on the comorbid pathology in preschool children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 23-28. doi 10.15574/SP.2019.103.23

Мета: аналіз поширеності бронхіальної астми (БА), її структури за наявності коморбидної патології для визначення ймовірних предикторів формування БА у дітей дошкільного віку.**Матеріали і методи.** За період 2014–2019 рр. обстежено 1500 пацієнтів від народження до семи років з atopічною патологією. Залежно від віку діти були розподілені на три групи: 1-а група — 0–1 рік (47 осіб), 2-а група — 1–3 роки (297 осіб) і 3-я група — 3–7 років (1156 осіб). На першому етапі проведений аналіз поширеності та особливостей формування алергопатології у 501 дитини. На другому етапі проведений детальний аналіз катamnестичних і анаmnестичних показників у дітей, що досягли віку 7 років (6 років 11 місяців 30 днів), які були розподілені на три групи.**Результати.** Найпоширенішою патологією у дітей від народження і протягом першого року життя є ізольований рецидивний синдром бронхіальної обструкції (РСБО), який спостерігався у 24,5% пацієнтів, друге місце посіла харчова алергія (ХА), що складала 17,96% і формувалася переважно за рахунок алергії до білків коров'ячого молока (74,44%), третє місце між собою розділили персистуючий алергічний риніт (ПАР) і поєднання ХА з atopічним дерматитом (АД) — по 12,97%. Ізольована БА та БА із коморбидними станами з високою частотою формується під впливом наступних факторів: тютюнопаління обох батьків, скрутне матеріальне становище, приймання у період вагітності препаратів дидрогестерону та естрадіолу, часті респіраторні захворювання та антибіотикотерапія у дітей на першому році життя.**Висновки.** БА найчастіше маніфестує у віці 3–7 років (35,32%) і корелює з наявністю у дітей першого року життя поєднання РСБО+АР+АД (71,42%). Найбільш поширеним коморбидним станом у дітей раннього віку з БА є алергічний риніт (АР), і ця тенденція зберігається і надалі — 27,75% дітей 3–7 років. Предикторами розвитку БА у дітей дошкільного віку є наявність atopії в обох батьків ($p=0,043$), тютюнопаління обох батьків ($p=0,038$), скрутний матеріальний стан ($p=0,031$), гормональний супровід під час вагітності ($p=0,027$), антибіотикотерапія ($p=0,015$) і часті респіраторні захворювання ($p=0,029$) на першому році життя.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, коморбидність, предиктори.

The features of bronchial asthma in depend on the comorbid pathology in preschool children

O.V. Sharikadze

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Goal. Analysis of the prevalence and structure of asthma in preschool children with the comorbid pathology and determine the probable predictors of asthma formation.**Materials and methods.** For the period 2014–2019, 1500 patients from birth to 7 years with atopical pathology were examined. Depending on their age, the children were divided into groups: 1st group — 0–1 year (47 people), 2nd group — 1–3 years (297 people) and 3rd group — 3–7 years (1156 people). In the first stage, in order to fulfill this goal, we conducted an analysis of the prevalence and features of allergopathology formation in 501 children. In order to further accomplish this goal, a detailed analysis of the follow-up and anamnestic parameters was performed in children who reached the age of 7 years (6 years, 11 months, 30 days), which were divided into 3 groups.**Results.** The most common pathology for children between the ages of 1 and 1 years is isolated recurrence wheezing (RW), which was observed in 24.5% of patients, followed by food allergy (FA), which was 17.96% and was mainly due to allergy to cow milk proteins (CMP) (74.44%), the third place was shared by persistent allergic rhinitis (PAR) and combination of FA with atopical dermatitis (AtD) by 12.97%. Isolated asthma and asthma with high-frequency comorbid conditions are formed under the influence of the following factors: smoking in parents, difficult financial situation, intake of dydrogesterone and estradiol during pregnancy, frequent respiratory diseases and antibiotic year.**Conclusions.** BA most often manifests at the age of 3–7 years (35.32%) and correlates with the presence in children of the first year of life the combination of RW+AR+AtD (71.42%). The most common comorbid condition in young children with BA is AR, this tendency persists in the future — 27.75% of children 3–7 years. Predictors of the development of asthma in preschool children are the presence of atopical in both parents ($p=0.043$), smoking of both parents ($p=0.038$), distress ($p=0.031$), hormonal support during pregnancy ($p=0.027$), antibiotic therapy ($p=0.015$) and frequent respiratory diseases ($p=0.029$) in the first year of life.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of an participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, bronchial asthma, comorbidity, predictors.

Особенности течения бронхиальной астмы на фоне коморбидной патологии у детей дошкольного возраста

О.В. Шарикадзе

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, м. Киев, Украина

Цель: анализ распространенности бронхиальной астмы (БА), ее структуры при наличии коморбидной патологии для определения вероятных предикторов формирования БА у детей дошкольного возраста.**Материалы и методы.** За период 2014–2019 гг. обследовано 1500 пациентов от рождения до 7-и лет с atopической патологией. В зависимости от возраста дети были разделены на три группы: 1-я группа — 0–1 год (47 человек), 2-я группа — 1–3 года (297 человек) и 3-я группа — 3–7 лет (1156 человек). На первом этапе проведен анализ распространенности и особенностей формирования алергопатологии у 501 ребенка. На втором этапе был проведен детальный анализ катamnестических и анаmnестических показателей у детей, достигших возраста 7 лет (6 лет 11 месяцев 30 дней), которые были распределены на три группы.

Результаты. Самой распространенной патологией у детей в возрасте от рождения до года является изолированный рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции (РСБУ), который наблюдался у 24,5% пациентов. Второе место заняла пищевая аллергия — 17,96%, формировавшаяся преимущественно за счет аллергии к белкам коровьего молока (74,44%), третье место между собой разделили персистирующий аллергический ринит (ПАР) и сочетание БА с атопическим дерматитом (АД) — по 12,97%. Изолированная БА и БА с коморбидными состояниями с высокой частотой формируется под влиянием следующих факторов: курение обоих родителей, тяжелое материальное положение, прием в период беременности препаратов дидрогестерона и эстрадиола, частые респираторные заболевания и антибиотикотерапия у детей на первом году жизни.

Выводы. БА чаще всего манифестирует в возрасте 3–7 лет (35,32%) и коррелирует с наличием у детей первого года жизни сочетание РСБУ+АР+АД (71,42%). Наиболее распространенным коморбидным состоянием у детей раннего возраста с диагнозом БА является АР. Данная тенденция сохраняется и в дальнейшем у детей 3–7 лет (27,75%). Предикторами развития БА у детей дошкольного возраста является наличие атопии у обоих родителей ($p=0,043$), курение обоих родителей ($p=0,038$), трудное материальное положение ($p=0,031$), гормональное сопровождение во время беременности ($p=0,027$), антибиотикотерапия ($p=0,015$) и частые респираторные заболевания ($p=0,029$) на первом году жизни.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, коморбидность, предикторы.

Вступ

Незважаючи на очевидний прогрес у діагностиці та лікуванні бронхіальної астми (БА) у дітей, в Україні зберігаються проблеми гіподіагностики та раціонального вибору терапії цього досить поширеного та складного захворювання. За даними світової статистики, БА, яка манифестувала у дитячому віці, є найчастішою причиною інвалідизації дорослого населення. У 40–50% дорослих інвалідів з БА захворювання почалося у дитячому віці [1,15,16].

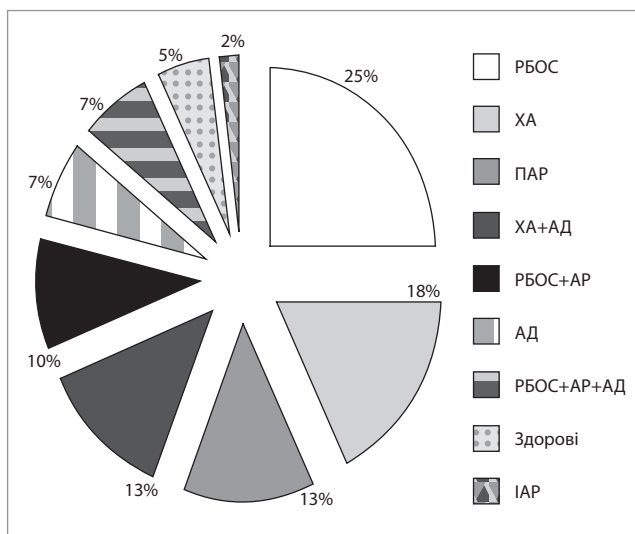
Високий рівень інвалідизації дітей в Україні (4-місце загальної інвалідності дітей віком 10–14 років) [2] обумовлений неконтрольованим перебігом БА у зв'язку з некваліфікованими підходами до діагностики і відсутністю специфічного лікування або низькою ефективністю стандартних схем лікування. Наявність коморбідної патології розглядається у сучасній літературі як одна з причин резистентності до протизапальної терапії, що погіршує прогноз хвороби. За даними наукової літератури і влас-

ними спостереженнями виявлено, що кількість дітей з ізольованою БА — невелика. З часом БА поєднується з різними фоновими і супутніми захворюваннями, причому найчастіше — з атопічною патологією. Незважаючи на досить велику кількість досліджень, які розглядають проблему БА у поєднанні із коморбідною патологією, більшість з них присвячені проблемі астми у дорослих [3,5,7,10,11]. Крім того, останнім часом науковці звертають увагу на значні зміни та особливості перебігу попередньо добре вивчених захворювань, що безпосередньо пов'язано з епігенетичним впливом (зміни екології, харчування, якості питної води, мутації вірусів тощо) [13,14,17]. Тому вивчення особливостей розвитку та перебігу БА у дітей із коморбідною атопічною патологією має велике значення.

Мета — аналіз поширеності БА, її структури за наявності коморбідної патології для визначення ймовірних предикторів формування БА у дітей дошкільного віку.

Матеріал і методи дослідження

За період 2014–2019 рр. на кафедрі педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика було проведено ретроспективно-перспективне когортне дослідження 1500 пацієнтів (615 (41%) дівчаток, 885 (59%) хлопчиків) віком від народження до семи років (середній вік $4,01 \pm 0,9$ року). Діагнози БА, алергічного риніту (АР), атопічного дерматиту (АД), харчової алергії (ХА) виставляли відповідно до чинних протоколів МОЗ України та/або міжнародних протоколів діагностики і лікування; діагноз рецидивного синдрому бронхіальної обструкції (РСБУ) встановлювався за наявності розвитку комплексу клінічних симптомів: подовження видиху, поява експіраторного шуму (свистяче дихання), нападів ядухи, участь допоміжної мускулатури в акті



Примітка до рис. 1–3: ІАР — інтермітуючий алергічний риніт.

Рис.1. Розподіл алергопатології у дітей на першому році життя

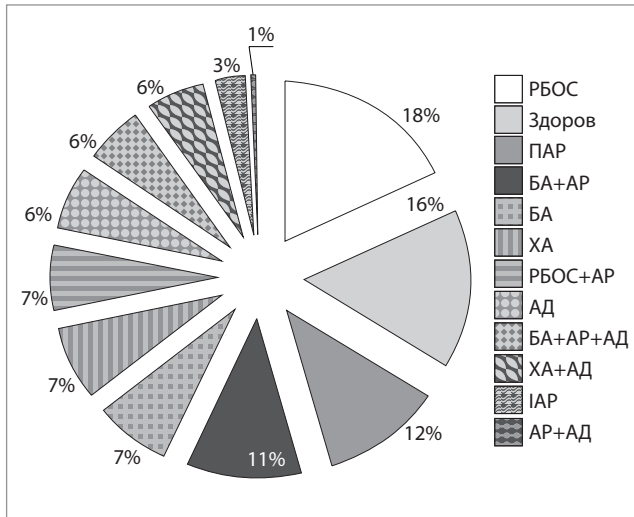


Рис.2. Розподіл алергопатології у дітей віком від одного до трьох років

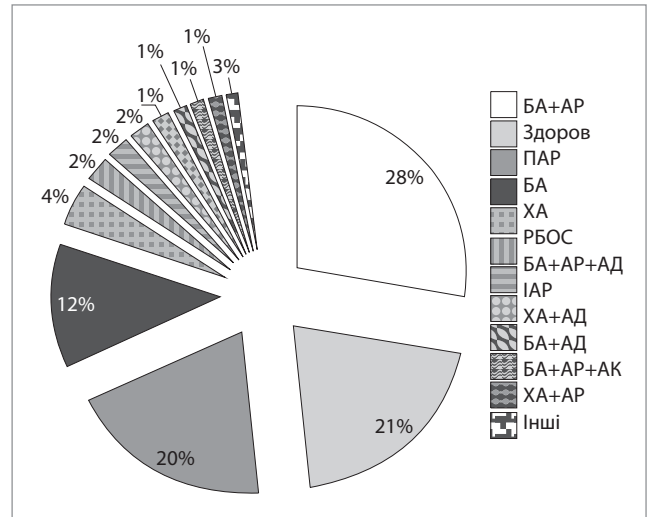


Рис.3. Розподіл алергопатології у дітей віком від трьох до семи років

Таблиця 1

Порівняльний аналіз анамнестичних і катamnестичних показників у дітей 7 років з алергопатологією

| Показник (%) | Діти з ізольованою БА (n=61) | Діти з БА та коморбідними станами (n=164) | Діти з іншою алергопатологією (n=276) |
|--|------------------------------|---|---------------------------------------|
| Атопія в родині: | | | |
| – в одного з батьків | 15 (24,6%) | 38 (23,2%) | 51 (18,4%) |
| – в обох батьків | 9 (14,7%) | 30 (18,3%) ¹ | 28 (10,1%) |
| – у братів/сестер | 10 (16,4%) | 28 (17,0%) | 43 (15,5%) |
| Тварини у помешканні | 21 (34,4%) | 56 (34,1%) | 97 (35,1%) |
| Тютюнопаління: | | | |
| – з боку матері | 8 (13,1%) | 21 (12,8%) | 32 (11,5%) |
| – з боку батька | 15 (24,6%) | 38 (23,2%) | 65 (23,5%) |
| – обоє батьків палять | 11 (18,0%) | 29 (17,6%) | 29 (10,5%) ^{2,3} |
| Матеріальний стан родини | | | |
| – задовільний | 40 (65,5%) | 109 (66,4%) | 221 (80,1%) ^{2,3} |
| – скрутний | 21 (34,5%) | 55 (33,6%) | 55 (19,9%) ^{2,3} |
| Загроза переривання вагітності | 8 (13,1%) | 20 (12,1%) | 34 (12,3%) |
| Гормональний супровід під час вагітності (дидрогестерон) | 14 (22,9%) | 35 (21,3%) | 35 (12,7%) ^{2,3} |
| Передчасні пологи | 6 (9,8%) | 18 (10,9%) | 28 (10,1%) |
| Характер пологів: | | | |
| – кесарів розтин | 8 (13,1%) | 23 (14,0%) | 39 (14,1%) |
| Стать дитини: | | | |
| – жіноча | 25 (41,0%) | 85 (51,8%) | 135 (48,9%) |
| – чоловіча | 36 (59,0%) | 79 (48,2%) ¹ | 141 (51,1%) ² |
| Грудне вигодовування: | | | |
| – до 3 міс. | 13 (21,3%) | 37 (22,6%) | 60 (21,7%) |
| – до 6 міс. | 21 (34,3%) | 65 (39,6%) | 95 (34,4%) |
| – >6 міс. | 27 (44,4%) | 62 (37,8%) | 121 (43,9%) |
| Антибіотикотерапія на першому році життя | 18 (29,5%) | 51 (31,1%) | 35 (12,7%) ^{2,3} |
| Прояви ХА на першому році до: | | | |
| – БКМ | 5 (8,2%) | 15 (9,1%) | 34 (12,3%) ^{2,3} |
| – яйця | 5 (8,2%) | 11 (7,5%) | 23 (8,3%) |
| – інше | 2 (3,3%) | 5 (3,4%) | 15 (5,4%) |
| Часті респіраторні захворювання на першому році життя | 25 (41,0%) | 65 (39,6%) | 59 (21,4%) ^{2,3} |
| Сухість шкіри | 7 (11,4%) | 17 (10,3%) | 33 (11,9%) |

Примітки: ¹ – p<0,05 – достовірна різниця показників між пацієнтами з ізольованою БА та БА з коморбідною патологією; ² – p<0,05 – достовірна різниця показників між пацієнтами з ізольованою БА та з іншою алергопатологією; ³ – p<0,05 – достовірна різниця показників між пацієнтами з БА з коморбідною патологією та іншою алергопатологією.

Логістичний регресійний аналіз анамнестичних і катамнестичних показників

| Фактор | OR | S | CI | P |
|---|------|-------|-----------|-------|
| Атопія в одного з батьків | 1,35 | 0,221 | 0,88–2,09 | 0,341 |
| Атопія в обох батьків | 1,85 | 0,266 | 1,10–3,12 | 0,043 |
| Атопія у сестри/брата | 1,1 | 0,243 | 0,68–1,77 | 0,309 |
| Тварини | 0,96 | 0,189 | 0,66–1,39 | 0,301 |
| Тютюнопаління лише матері | 1,12 | 0,274 | 0,66–1,92 | 0,415 |
| Тютюнопаління лише батька | 1,00 | 0,212 | 0,66–1,51 | 0,271 |
| Тютюнопаління обох батьків | 1,84 | 0,263 | 1,10–3,08 | 0,038 |
| Скрутне матеріальне становище | 2,05 | 0,206 | 1,36–3,07 | 0,031 |
| Загроза переривання вагітності | 1,01 | 0,273 | 0,59–1,72 | 0,201 |
| Гормони під час вагітності | 1,91 | 0,243 | 1,19–3,08 | 0,027 |
| Передчасні пологи | 1,05 | 0,294 | 0,59–1,88 | 0,312 |
| Кесарів розтин | 0,97 | 0,259 | 0,58–1,61 | 0,521 |
| Жіноча стать | 0,99 | 0,18 | 0,70–1,42 | 0,311 |
| Грудне вигодовування >6 міс. | 0,83 | 0,182 | 0,58–1,19 | 0,231 |
| Антибіотики на 1-му році життя | 3,04 | 0,232 | 1,93–4,75 | 0,015 |
| ХА до БКМ | 0,69 | 0,297 | 0,38–1,24 | 0,192 |
| ХА до яйця | 0,84 | 0,339 | 0,43–1,63 | 0,317 |
| ХА до інших продуктів | 0,55 | 0,467 | 0,22–1,39 | 0,167 |
| Часті респіраторні захворювання на першому році життя | 2,45 | 0,2 | 1,66–3,63 | 0,029 |
| Сухість шкіри | 0,88 | 0,285 | 0,50–1,53 | 0,097 |

дихання, малопродуктивний кашель, збільшення частоти дихання, розвиток втоми дихальних м'язів та зниження парціальної напруги кисню крові з частотою три або більше епізодів протягом року.

Залежно від віку діти були розподілені на групи: 1-я група – 0–1 рік (47 осіб), 2-а група – 1–3 роки (297 осіб) і 3-я група – 3–7 років (1156 осіб). Дослідження включало декілька етапів. На першому етапі для виконання поставленої мети нами проведений аналіз поширеності та особливостей формування алергопатології у 501 дитини у трьох визначених вище групах.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Для проведення статистичного аналізу використовувався пакет SPSS (version 23) та процедура `svu:logit` була використана для оцінки логістичної регресії.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати показали, що у дітей від народження до року найпоширенішою пато-

логією став ізольований РСБО, який спостерігався у 24,5% пацієнтів, друге місце посіла ХА, що складала 17,96% і формувалася переважно за рахунок алергії до білків коров'ячого молока (БКМ) (74,44%), третє місце між собою розділили персистуючий алергічний риніт (ПАР) і поєднання ХА з АД (по 12,97%) (рис. 1).

У подальшому, в періоди від року до трьох та від трьох до семи років, змінюються як розподіл, так і характер алергічної патології (рис. 2–3).

Так, у дітей 2-ї групи найчастіше, у 17,96% випадків, визначався РСБО, у 11,77% дітей – ізольований ПАР та у 11,17% випадків – поєднання БА з АР. Водночас у дітей 3-ї досліджуваної групи домінувало поєднання БА з АР (27,75%), на другому місці – ізольований ПАР (19,56%) і на третьому – ізольована БА (12,17%).

Для подальшого виконання поставленої мети і виявлення ймовірних предикторів формування БА та коморбідних станів використовувався наступний дизайн дослідження: був проведений детальний аналіз катамнестичних і анамнестичних показників у дітей, які досягли віку 7 років (6 років 11 місяців 30 днів) та були розподілені на три групи: 1-а група – діти з ізольованою БА (n=10),

2-а група — діти з БА та коморбідними станами (n=41), 3-я група — діти з іншою алергопатологією (n=46).

Аналіз наведених у табл. 1 даних не показав достовірної різниці у трьох групах дослідження за наступними показниками: наявність у матері загрози переривання вагітності, передчасні пологи, характер пологів, наявність тварин у помешканні та стать дитини. Проте було встановлено, що ізольована БА частіше відмічається серед осіб чоловічої статі (p<0,05). За наявності atopічних захворювань в обох батьків і раннього відлучення від грудей (до шести місяців) достовірно (p<0,05) частіше порівняно з дітьми з ізольованою БА та іншими atopічними захворюваннями формується БА із коморбідними станами. Визначена більш висока частота (p<0,05) формування ізольованої БА та БА із коморбідними станами порівняно з дітьми 3-ї групи під впливом наступних факторів: тютюнопаління обох батьків, скрутне матеріальне становище, приймання у період вагітності препаратів дидрогестерону та естрадіолу, часті респіраторні захворювання та антибіотикотерапія у дітей на першому році життя.

За допомогою логістичного регресійного аналізу встановлено, що предикторами розвитку БА у пацієнтів виступали наявність atopії в обох батьків (OR 1,85; CI:1,10–3,12, p=0,043), тютюнопаління обох батьків (OR 1,84; CI:1,10–3,08, p=0,038), скрутний матеріальний стан (OR 2,05; CI:1,36–3,07, p=0,031), гормональний супровід під час вагітності (OR 1,91; CI:1,19–3,08, p=0,027), антибіотикотерапія на першому році життя (OR 3,04; CI:1,93–4,75, p=0,015) і часті респіраторні захворювання на першому році життя (OR 2,45; CI:1,66–3,63, p=0,029) (табл. 2).

Висновки

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про сучасні особливості формування та перебігу астми у дітей.

Визначено, що маніфестація БА найчастіше припадала на вік від 3-х до 7-ми років (35,32%)

і корелювала з наявністю у дітей першого року життя поєднання РСБО+АР+АД (71,42%), поєднання РСБО та АР (54,00%) і ХА+АД (53,85%). Найбільш поширеним коморбідним станом у дітей раннього віку з БА є АР — у 11,17% дітей віком від 1-х до 3-х років, і ця тенденція у подальшому зберігається — 27,75% дітей віком від 3-х до 7-ми років.

За результатами дослідження за допомогою логістичного регресійного аналізу визначені предиктори розвитку БА у дітей дошкільного віку: наявність atopії в обох батьків (p=0,043), тютюнопаління обох батьків (p=0,038), скрутне матеріальне становище (p=0,031), гормональний супровід під час вагітності (p=0,027), антибіотикотерапія (p=0,015) і часті респіраторні захворювання (p=0,029) на першому році життя.

Перспективи подальших досліджень

Слід зазначити, що у дослідженнях, які проводилися у європейських країнах та Китаї, теж вказується на значну роль таких чинників, як матеріальний та соціальний стан родини, тютюнопаління, наявність atopії та респіраторних захворювань [3,4,9–13,16]. Водночас існує обмежена кількість робіт, які присвячені впливу естрогенів та прогестеронів на перебіг вагітності та розвиток астми [6,8]. А розвиток алергічною патології в майбутньому у дітей вивчався та описаний в одиничних [18]. Тому отримані дані щодо зв'язку між розвитком БА та коморбідності із призначенням дидрогестеронів під час вагітності потребують подальших досліджень.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Автор дякує колективу кафедри педіатрії №1 та особисто науковому консультанту професору О.М. Охотніковій за допомогу у зборі та аналізі даних; співробітникам НДСЛ «ОХМАТДИТ» та консультативної поліклініки, зокрема О.М. Грищенко, О.Ф. Зарудней, О.С. Шестаковій, а також усім, хто сприяв залученню пацієнтів у дослідження.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Korostovtsev DS, Makarova IV, Orlov AV i dr. (2002). Organizatsionnyye voprosy lecheniya detey, bolnykh bronhialnoy astmoy (planovogo i v ostrom periode). Pulmonologiya. 1: 77–82 [Коростовцев ДС, Макарова ИВ, Орлов АВ и др. (2002). Организационные вопросы лечения детей, больных бронхиальной астмой (планового и в остром периоде). Пульмонология. 1: 77–82].
2. Kabinet Ministriv Ukrainy (2015). Pro zatverdzhennia Natsionalnogo planu zakhodiv z implementatsii ta realizatsii zasad yevropeiskoi polityky «Zdorov'ia Yevropeiskoi polityky v pidtrymku dii derzhavy i suspilstva v interesakh zdorov'ia i blahopoluchchia» shchodo neinfektsiinykh zakhvoriuvan na period do 2020 roku: proekt rozporiadzhennia. [Кабінет Міністрів України (2015). Про затвердження Національного плану

- заходів з імплементації та реалізації засад європейської політики «Здоров'я Європейської політики в підтримку дій держави і суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя» щодо неінфекційних захворювань на період до 2020 року: проект розпорядження]. https://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20150311_0.html
- Almqvist C, Pershagenz G et al. (2005). Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 35: 612–618.
 - Bai C, Jiang D, Wang L, Xue F, Chen O. (2019). A high blood eosinophil count may be a risk factor for incident asthma in population at risk. *Respir Med*. 151: 59–65.
 - Bugiani M, Carosso A, Migliore E et al. (2005). Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy*. 60(2): 165–170.
 - Forbes L. (1999). Do exogenous oestrogens and progesterone influence asthma? *Thorax* 54: 265–2.
 - Forno E, Ting Wang, Cancan Qi et al. (2019). DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *The Lancet: Respiratory medicine*. 7(4): 336–346.
 - Haggerty CL, Ness R. (2003). The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Allergy Asthma Immunol*. 90(3): 284–91.
 - Hallita S, Raheerison C et al. (2018). The AAA Risk Factors Scale: A New Model to Screen for the Risk of Asthma, Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis in Children. *Med Princ Pract*. 27: 472–480.
 - Huang K, Yang T. (2019). Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *The Lancet*. 394(10196): 407–418.
 - Lina J, Wanga W et al. (2018). Prevalence and risk factors of asthma in mainland China: The CARE study. *Respiratory Medicine*. 137: 48–54.
 - Peters U, Dixon AE et al. (2018). Obesity and asthma. *Allergy Clin Immunol*. 141(4): 1169–1179.
 - Tormanen S, Lauhkonen E et al. (2018). Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy*. 73(4): 916–922.
 - Sarnowski Ch, Granell R, Laprise C et al. (2019). Genome-wide interaction study of early-life smoking exposure on time-to-asthma onset in childhood. *Clin Exp Allergy*. 49: 1342–1351.
 - Sears MR, Justina M. (2003). Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *Engl J Med*. 349: 1414–1422.
 - Simpson BM, Custovic A et al. (2001). NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy*. 3: 391–399.
 - Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J et al. (2018, Jan 10). Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun*. 9(1):141. doi: 10.1038/s41467-017-02573-2.
 - Vedel C, Larsen H et al. (2016). Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 48: 382–389.

Відомості про авторів:

Шарикадзе Олена Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>
Стаття надійшла до редакції 25.07.2019 р., прийнята до друку 05.11.2019 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.