ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

На правах рукописи

Бутабаева Жанна Булатовна

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ГРУДНОГО МОЛОКА ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ

Специальность: 14.00.09. - Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель-
доктор медицинских наук,
профессор Козлова С.Н.

Екатеринбург - 2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ.....5

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....13

1.1. Цитомегаловирусная инфекция.....13

1.1.1. Этиология цитомегаловирусной инфекции.....13

1.1.2. Патогенез цитомегаловирусной инфекции.....16

1.1.3. Клиника врожденной и приобретенной цитомегаловирусной инфекции.18

1.1.4. Методы диагностики цитомегаловирусной инфекции.....20

1.2. Секреторный иммуноглобулин А.....21

1.3. Биологическое значение лактоферрина.....23

1.4. Цитокины.....26

1.5. Биологическая роль микроэлементов и проявления недостаточности эссенциальных микроэлементов в формировании патологии человека...29

1.6. Микроэлементы в женском молоке.....35

1.7. Профилактические мероприятия при микроэлементной недостаточности у лактирующих матерей и их детей.....38

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....42

2.1. Материалы исследования.....42

2.2. Диагностические методы исследования.....42

2.3. Статистическая обработка результатов.....43

ГЛАВА III. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ГРУДНОГО МОЛОКА.....45

3.1. Течения беременности у женщин с CMV-инфекцией.....45

3.2. Роль инфекционного фактора в развитии патологии у детей.....47

3.2.1. Частота экскреции вирусов в грудном молоке.....47

3.2.2. Влияние экскреции CMV в грудном молоке на здоровье детей.....48

3.2.3. Цитокиновый состав крови детей с цитомегаловирусной ифнекцией.....54

3.3. Иммунобиологический состав грудного молока.....61

ГЛАВА IV. МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА У МАТЕРЕЙ И КРОВИ ДЕТЕЙ.....71
4.1. Перинатальные аспекты течения беременности у матерей при микроэлементозах.....71
4.1.1. Характеристика течения беременности при дефиците цинка.....71
4.1.2. Особенности течения беременности при дефиците магния.....72
4.1.3.Течения беременности у женщин с избытком иммунотоксических микроэлементов.....73
4.2. Микроэлементный состав грудного молока.....77
4.3. Влияние эссенциальных микроэлементов грудного молока на физическое развитие и здоровье детей.....79
4.3.1. Уровень цинка, селена и состояние здоровья детей раннего возраста.....79
4.3.2. Клиническое значение магния.....89
4.4. Содержание микроэлементов в грудном молоке, крови матерей и детей с CMV-инфекцией.....91
ГЛАВА V. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ МИКРОНУТРИЕНТНОГО ДЕФИЦИТА.....95
5.1. Роль витаминно-минеральной профилактики и противовирусного лечения у кормящих матерей с CMV-инфекцией.....95
5.2. Сравнительная характеристика противовирусной терапии фамвиром и ацикловиром у кормящих матерей с CMV-инфекцией.....102
5.3. Микроэлементный состав крови детей, рожденных от матерей, получавших превентивно микронутриентную профилактику.....102
5.4. Состояние здоровья детей, получавших противовирусную терапию.....108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....111
ВЫВОДЫ.....118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....121

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....122
АКТ ВНЕДРЕНИЯ.....145

Введение

Проблемы здоровья и качества жизни детей являются приоритетными в профилактической педиатрии. Поиск причинно-следственных факторов и роли оппортунистических инфекций в развитии отклонений в состояние здоровья детей позволяет разрабатывать и внедрять превентивные здоровьесберегающие технологии в педиатрии.

Рациональное питание ребенка с первых дней его жизни является важным фактором в системе профилактических мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья детей, снижение заболеваемости [11,15,27].

После принятия соответствующих постановлений ВОЗ проводится активная пропаганда грудного вскармливания, так как именно молоко матери является наиболее легкоусвояемым и сбалансированным видом питания новорожденных и в то же время способствует иммунной защите ребенка [131]. Женское молоко обладает исключительно высокими питательными свойствами полностью обеспечивает ребенка всеми необходимыми питательными веществами в течение 4-6 месяцев жизни [112,169]. На протяжении последних лет проводилось изучение состава грудного молока у лактирующих женщин, влияния его качества и количества на развитие и состояние здоровья ребенка, исследовались зависимость качества молока от состояния здоровья женщины, течения ее беременности, характера питания [65,104,130].

В последние годы внимание клиницистов, инфекционистов и иммунологов обращено на рост оппортунистических герпесвирусных инфекций [33,55,72,90,102,117,119,125] в мире и Уральском регионе [53,54,55], среди которых особую значимость приобретает цитомегаловирусная инфекция. По данным ряда отечественных и зарубежных публикаций частота диагностики внутриутробной CMV-инфекции составляет 0,5-14% у новорожденных [55,113,115,184,211,222]. Выделение цитомегаловируса с грудным молоком приводит к инфицированию 69% детей [169].

В предыдущих работах установлена закономерность нарушений обмена железа в системе «мать-дитя» при репликативной форме CMV в виде развития анемии у 84,8% матерей и у 85,9% их потомства, у кормящих женщин ухудшались качественные показатели грудного молока со снижением железа и лактоферрина [134].

Исследования последних лет свидетельствуют о широком распространении белковой и минеральной недостаточности у женщин детородного возраста, в том числе беременных и кормящих [8,20,58]. Аналогичные тенденции зарегистрированы в г.Екатеринбург и Свердловской области: установлена высокая частота встречаемости дефицита йода, цинка, магния, селена и витаминов у беременных, кормящих матерей и их детей [15].

В пищевом статусе беременных установлены выраженные нарушения микроэлементного состава в виде дисбаланса по йоду и селену у 100%, недостаточности цинка у 96,9%, дефицита кальция у 84,4% и железа у 78,1% [53]. Обеспеченность кормящих женщин эссенциальными нутриентами во многом определяет состояние пластических процессов и темпы роста, уровень морфо-функциональной зрелости и степень адаптационных возможностей ребенка [63,141]. Исходные дефициты питания у женщин влекут за собой неадекватность пищевого обеспечения и депонирования во время беременности, что, в дальнейшем, обуславливает низкую биологическую ценность грудного вскармливания, приводящую к снижению потребления младенцами из грудного молока большинства микронутриентов [22,67,165,212,217,219].

Из вышеизложенного возникает необходимость дополнительного изучения иммунологического и микроэлементного состава грудного молока в системе «мать-дитя» с цитомегаловирусной инфекцией, влияния на качественные показатели здоровья детей раннего возраста, разработать превентивные и профилактические технологии, что определяет актуальность и цель настоящей работы.

Цель работы:

Оценить влияние микроэлементного и иммунологического состава грудного молока лактирующих женщин с цитомегаловирусной инфекцией в формировании здоровья детей раннего возрастаи разработать информативные критерии прогноза здоровья ребенка.

Задачи:

1. Уточнить течение беременности у лактирующих женщин с экскрецией DNA CMV с грудным молоком в послеродовом периоде и мониторированием показателей здоровья потомства.
2. Изучить состояние здоровья детей первого года жизни, находящихся на вскармливании PCR CMV-позитивным грудным молоком.
3. Оценить иммунологический состав грудного молока по содержанию цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-4), sIgA, лактоферрина у женщин с молекулярно-генетическими и серологическими маркерами CMV-инфекции.
4. Изучить микроэлементный состав грудного молока по содержанию эссенциальных (Zn,Fe,I,Se) и иммунотоксических микроэлементов (Cd, Pb, Cr) в зависимости от обеспеченности микронутриентами и индикации DNA CMV в грудном молоке.
5. Определить формирование иммунного ответа по уровню продукции IFN-γ, TNF-α, IL-4 и продукции антител к цитомегаловирусу при дефиците эссенциальных микроэлементов (Zn,Se) у детей раннего возраста.
6. Оценить эффективность комбинированной противовирусной терапии и витаминно-минеральной профилактики у лактирующих женщин по влиянию на состав грудного молока и качественные показатели здоровья детей.

Научная новизна:

Впервые проведено комплексное изучение взаимосвязи клиники постнатального инфицирования цитомегаловирусом, характера адаптивного и секреторного иммунного ответа, микронутриентного состава в системе «мать-

дитя» и выделены информативные критерии в прогнозе здоровья детей раннего возраста.

Течение беременности у женщин, выделявших DNA CMV с грудным молоком в послеродовом периоде характеризовалось увеличением риска угрозы невынашивания с 36,73% во втором до 51,02% в третьем триместрах, развитием ОРВИ в первом и втором триместрах гестации (46,93%).

Установлено снижение содержания sIgA в грудном молоке женщин с индикацией DNA CMV, снижение иммунобиологических антиадгезивных свойств грудного молока, что поддерживает репликацию вируса и повышает риск контаминации кишечника условно-патогенной микрофлорой с формированием дисбактериоза у 51% детей раннего возраста.

Получены данные об уровне микроэлементов (Zn,Fe,Se,I) в грудном молоке лактирующих женщин с маркерами CMV-инфекции, и показаны более низкие показатели содержания Zn,Fe,I против значений у женщин с отсутствием экскреции DNA CMV в грудном молоке.

Установлена высокая частота встречаемости дефицита микроэлементов в грудном молоке матерей в послеродовом периоде и констатировано, что дефицит железа выявлен у 93%, цинка и селена - у 85%, кальция – у 87%, магния – у 65%, меди – у 61% матерей. Полимикронутриентный дефицит по четырем и пяти макро- и микроэлементам встречался у 52% лактирующих женщин с маркерами цитомегаловирусной инфекции.

Изучение уровня продукции цитокинов в грудном молоке матери и крови детей расширило понимание роли IFN-γ, TNF-α, IL-4 в формировании иммунного ответа по Th1 и Th2-хелперному ответу во взаимосвязи с состоянием обеспеченности эссенциальными микронутриентами (Zn,Fe,Mg,Se), репликацией герпесвирусов, выявлением молекулярно-генетических маркеров CMV-инфекции и продукции антител класса IgG к CMV.

Установлены особенности дисбаланса продукции IL-4 в крови детей и изменением иммунного ответа в сторону Th2-хелперного типа при дефиците

цинка и селена в крови детей раннего возраста. Доказано что при при избыточном содержании кадмия и меди в крови у детей усиливается дефицит цинка. Дети, рожденные от матерей с дефицитом цинка, отличались более низкими антропометрическими показателями при рождении.

Определены общие закономерности формирования иммунного ответа по продукции IFN-γ при активной репликации с экскрецией DNA CMV в грудном молоке лактирующих женщин и крови детей, подтверждаемые превалированием по Th1-хелперному типу с повышением IFN-γ у 80% женщин и 91.9% детей.

Выявлена высокая корреляционная взаимосвязь между индикацией DNA CMV и содержанием IFN-γ в крови детей ($r=0,96$, $p<0,01$) и обнаружением специфических IgG к CMV ($r=-0,73$, $p<0,01$).

Выделены варианты интенсивности продукции IFN-γ и уровня образования специфических IgG к CMV: низким значениям IFN-γ у детей соответствовали низкие значения титров IgG к CMV.

Показано увеличение риска формирования перинатальной патологии ЦНС: гипертензионного синдрома (71,4%), диссомнии (51%), анемии I степени (38,7%) у детей, находящихся на вскармливании грудным молоком с экскрецией DNA CMV.

Выделены прогностические значения уровня IFN-γ в крови детей в формировании группы часто болеющих детей (39,45±4,47пг/мл), при которых в 2,5 раза увеличивается кратность и продолжительность острых респираторных вирусных инфекций.

Назначение противовирусной терапии детям раннего возраста снижает частоту развития перинатального поражения ЦНС с 72,4% до 34,5%, риска развития анемии I степени в 2 раза с 37,9% до 14,5%, ($p<0,05$), улучшение качественных показателей здоровья детей.

Практическая значимость

Комплексный подход позволил уточнить значимость инфекционного, микроэлементного и иммунологического состава грудного молока лактирующих женщин с цитомегаловирусной инфекцией в формировании здоровья детей раннего возраста. Предложена программа обследования и наблюдения за лактирующими женщинами с CMV-инфекцией и их потомством с применением методов молекулярно-генетической и иммуноферментной диагностики, что позволило оценить инфицированность грудного молока герпесвирусными инфекциями, и определить показания к назначению противовирусной терапии кормящим женщинам.

Доказано ухудшение иммунологических защитных свойств грудного молока по содержанию sIgA, лактоферрина и микроэлементного состава со снижением Fe,Zn,I в грудном молоке при индикации DNA CMV в грудном молоке лактирующих женщин.

Подтверждено ухудшение качественных показателей здоровья детей, находящихся на естественном вскармливании с индикацией DNA CMV в грудном молоке. Установлены особенности иммунного ответа по продукции цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-4) у детей с репликацией CMV в крови и выделены прогностические критерии дефицита цинка, селена и низких показателей IFN-γ в крови детей в формировании группы часто болеющих детей.

Применение противовирусной терапии с дотацией витаминно-минеральными комплексами обеспечивает подавление репликации цитомегаловируса и экскреции с грудным молоком до 7% у лактирующих матерей, восстановление микроэлементного состава грудного молока (Zn,Fe,,I,Se) крови в системе «мать-дитя».

Внедрение результатов исследования

Комплексный подход в наблюдении за лактирующими женщинами с CMV-инфекцией и их потомством с применением современных методов PCR

диагностики и ИФА внедрены в работу АМЦ «Семья и здоровое поколение» ГОУ ВПО УГМА (директор, д.м.н., профессор С.Н.Козлова).

Разработаны оптимальные схемы противовирусной терапии и коррекция дефицитов микронутриентов витаминно-минеральными комплексами в системе «мать-дитя», которые внедрены в преподавание курсантам на кафедре профилактической педиатрии, инфекционной патологии и клинической иммунологии, ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА на циклах усовершенствования врачей «Патология детей раннего возраста», «Внутриутробные и перинатальные инфекции у детей раннего возраста», «Актуальные вопросы профилактики в педиатрии в амбулаторно-поликлинических условиях», «Превентивная педиатрия с основами нутрициологии».

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции – «Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения» (Санкт-Петербург, 2004), Российской научно-практической конференции "Рациональное использование лекарств" (Пермь, 2004), III международной научно-практической конференции Регионального Уральского отделения Академии инженерных наук им. А.М.Прохорова - «На передовых рубежах науки и инженерного творчества» (Екатеринбург, 2004), региональной научно-практической конференции «Качественные и безопасные продукты - залог здоровья нации» (Екатеринбург, 2004), межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 2005,2006), IV конференции иммунологов Урала (Уфа, 2005), международной научно-практической конференции «Современные технологии охраны материнства и детства» (Екатеринбург, 2005).

По теме диссертации в печати опубликовано 13 работ.

Положения, выносимые на защиту

1. Дефициты микронутриентов (Zn,Fe) в грудном молоке лактирующих женщин увеличивает риск реактивации CMV-инфекции и частоту индикации DNA CMV в грудном молоке.
2. Реактивация цитомегаловирусной инфекции в системе «мать-дитя» характеризуется активацией иммунного ответа по Th1-хелперному типу с повышением IFN-γ, TNF-α и Th2-хелперному типу (IL-4) в системе адаптивного и местного иммунитета.
3. Раннее назначение противовирусной терапии и коррекция дефицитов микронутриентов витаминно-минеральными комплексами в системе «мать-дитя» улучшает прогноз здоровья детей.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 56 таблицами, 21 рисунками, 2 выписками из историй болезни. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, акта внедрения, списка литературы, включающего отечественных [146] и иностранных [78] авторов.

ГЛАВА I. Обзор литературы

1.1. Цитомегаловирусная инфекция.

1.1.1. Этиология, эпидемиология и патогенез цитомегаловирусной инфекции

Цитомегаловирус относится к ДНК-содержащим вирусам, к семейству Herpesviridae, подсемейству Betaherpesvirinae, роду Cytomegalovirus.

Вирус состоит из четырех основных структурных компонентов: электронноплотной, непрозрачной сердцевины, окружающей сердцевину белковой оболочки – капсида, ассиметрично расположенного вокруг капсида электроноплотного материала, получившей название tegument, и наружной оболочки, окружающей капсид и тегумент, называемой также суперкапсидом [128]. На поверхности вирусной оболочки расположены гликопротеины, которые содержат контактные участки для связывания вируса с рецепторами клетки-мишени, некоторые из них расшифрованы. Гликопротеин В (gB, gpUL55) является главным антигеном для индукции вируснейтрализующих антител и наиболее привлекательной молекулой для создания активной и пассивной иммунопрофилактики; гликопротеин Н (gH) обеспечивает адгезию вириона к клеточному рецептору.

Вирус цитомегалии термолабилен, инактивируется при температуре 56°С, но хорошо сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании. Оптимальными условиями для его жизнедеятельности в биологических объектах являются величина pH 7,2-8,0 и температура 4°С. ЦМВ обладает строгой видовой специфичностью. Выделяют следующие штаммы цитомегаловируса: Davis, AD169, Kerr.

Возможными путями заражения цитомегаловирусной инфекцией являются трансплацентарный, интранатальный, воздушно-капельный, фекально-оральный [93,132], при этом от 5 до 10% детей инфицируются в раннем неонатальном периоде при трансфузии препаратов крови [196,214].

Резервуаром и источником ЦМВ является человек, больной или вирусоноситель. ЦМВ содержится в крови, цервикальном и вагинальном секрете, сперме, грудном молоке, моче, слюне, слезной жидкости, смывах из носоглотки больного. Цитомегаловирус обнаруживается в различных органах, используемых в качестве трансплантантов [168]. Имеются публикации о наличие ЦМВ в грудном молоке у 20% серопозитивных матерей, и от 30% до 69% их детей оказываются инфицированными [101,115,119,182,214]. ЦМВ в молочных железах наиболее часто определяется между 2-й и 12-й неделями, то есть, в период снижения у ребенка уровня трасплацентарных антител [115]. По данным американских авторов у 39% женщин в послеродовом периоде наблюдается реактивация цитомегаловирусной инфекции и обнаружение вируса в грудном молоке, вагинальном секрете, моче и слюне. Выделение цитомегаловируса с грудным молоком приводит к инфицированию 69% детей [204].

ЦМВИ – наиболее частая среди передающихся трансплацентарно инфекция, однако точных данных о частоте внутриутробного инфицирования цитомегаловирусом нет [186].

Заболеваемость ЦМВИ детей до 14 лет в г. Москве увеличилась с 0,7 на 100 тыс. населения в 1992г. до 7,4 на 100 тыс. в 2004г. С 1992 по 2004г. заболеваемость детей увеличилась в 10,7 раза. Наибольшие показатели заболеваемости регистрируются у детей до 1 года (45,8 случаев на 100 тыс. детей данной группы в 2003г) [6]. Эпидемий ЦМВИ до настоящего времени не зарегистрировано. Однако, в 1988 году в Калмыкии был отмечен по сравнению с 1987г подъем заболеваемости дизентерией, сальмонеллезами, вирусными гепатитами. На этом фоне в лечебных учреждениях Элисты произошла вспышка ВИЧ-инфекции. Одновременно был отмечен рост детской смертности от цитомегаловирусной инфекции: если в 1985г. она составила 8,7%, то в 1988г. – 21,4%. В 1985г. было зарегистрировано 50% генерализованных форм ЦМВИ, в 1988г. – 76,6% [91].

Популяционный скрининг частоты инфицирования ЦМВ-инфекцией 1388 беременных женщин г. Екатеринбурга (1995г) выявил отсутствие IgG к CMV у 51,5%, наличие антител класса IgG (1:100-1:400) – 45,9% и высокие титры IgG (1:500 и выше) – 2% обследованных [129] - (таблица 1).

Таблица 1

Популяционный скрининг частоты инфицирования беременных женщин цитомегаловирусной инфекцией в % (г. Екатеринбург, 1995г)

Возрастная группа (годы)	Уровень IgG к CMV			
	0	100-400	>500	Всего обследовано
До 20	55,9	42,9	1,2	177
20-30	50,7	47,1	1,2	951
31-40	51,8	43,4	4,8	251
41 и старше	55,6	44,4	0	9
Всего	716	637	35	1388
%	51,6	45,9	2	

Известно, что цитомегаловирусом инфицировано от 0,5% до 2,5% новорожденных. Во время родов инфицируется от 5 до 30% новорожденных [16,108,115,132,222]. Установлено, что интранатальная и ранняя постнатальная передача цитомегаловирусной инфекции происходит в 10 раз чаще, чем трансплацентарная [125].

Так, по данным ВОЗ, 40-60% всех новорожденных были инфицированы CMV интранатально и только 0,5-2,5% (в среднем 1,5%) – антенатально. Численность врожденно инфицированных детей в мире составляет 1,5% от всего населения, или примерно 1,2 млн. новорожденных в год [186].

В России при среднем количестве рождений в год 5 млн. человек, число CMV-инфицированных детей соответствует – 75 тыс. детей [81]. В Англии ежедневно рождаются около 400 новорожденных инфицированных

цитомегаловирусом [181]. Около 90% детей, у которых после рождения обнаруживается ЦМВ, являются асимптоматичными носителями, 5-15% из них относятся к группе риска, в дальнейшем у них наблюдались различные нарушения, главным образом поражение головного мозга и слуха [151,172].

Внутриутробное инфицирование плода чаще происходит при первичном инфицировании женщин во время беременности, в этом случае вирус передается более чем в 50% наблюдений [164]. При реактивации и вторичной ЦМВИ в период беременности частота передачи вируса плодом значительно ниже, менее 2% [176].

По данным литературы, при обследовании здоровых детей на первом году жизни, наиболее часто (81%) антитела класса G к ЦМВ обнаруживались у новорожденных, снижались к 9-11 месяцам до 29%. У детей старше 1 года частота выявления IgG-антител к ЦМВ вновь быстро нарастала, особенно значимо в возрасте 1-5 лет (66%) и далее увеличивалась в среднем на 10% каждые 5 лет, достигая у детей в возрасте 11-14 лет 93,9%. Антитела IgM к ЦМВ были обнаружены только у новорожденных (2,8%) [72].

1.1.2. Патогенез цитомегаловирусной инфекции

Входными воротами для ЦМВ в антенатальном и постнатальном периодах могут быть повреждения плаценты, плодных оболочек и внешних покровов плода, дыхательные пути и пищеварительный тракт.

Проникший в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в системе мононуклеарных фагоцитов или персистирует в лимфоидных органах [40,101]. При развитии в организме врожденной или приобретенной иммунодепресии, включающей резкое угнетение функции нормальных киллеров [127,199], вирус выходит в жидкую среду и разносится током крови в различные органы. Вирионы его адсорбируются на клеточных мембранах и проникают в цитоплазму путем пиноцитоза или виропексиса, индуцируя цитомегалический метаморфоз клеток.

Проникновение цитомегаловируса в клетку обусловлено взаимодействием гликопротеида gB (gpUL55) с рецепторами на мембране клетки-мишени. Связывание вируса с рецепторами на мембране клетки-мишени приводит к слиянию вирусной оболочки и плазматической мембраны клетки.

Для ЦМВ показана роль гликопротеинового комплекса, состоящего из двух белков (gH и gL), усиливающих процесс слияния оболочки вируса и клеточной мембраны, инициируемый другими агентами [194]. Оболочка вируса остается на цитоплазматической мембране, а нуклеокапсид попадает в цитоплазму клетки. На следующем этапе с помощью клеточных ферментов происходит "раздевание" вируса, в результате чего остается лишь ДНК вируса. ДНК вируса далее попадает в ядро клетки-мишени через поры ядерной оболочки [98]. Транскрипция и репликация вирусной ДНК, а также сборка капсида происходит в ядре. Сформировавшиеся в ядре ДНК-содержащие капсиды прилегают изнутри к ядерной мембране, из которой формируется наружная оболочка вируса. Одетые вирусы накапливаются в пространстве между внутренним и внешним слоем ядерной мембраны, мигрируют в цитоплазматический ретикулум, либо находятся в везикулах, осуществляющих транспорт вируса к поверхности клетки.

Синтез вирусной ДНК начинается лишь через 12 часов, при этом достигает максимума и через 24-36 часов после инфицирования. Структурные белки вируса синтезируются лишь через 36-48 часов, а инфекционный вирус определяется не раньше 48-72 часов после инфицирования [177].

В противовирусной защите организма участвует четыре системы клеток: 1) цитотоксические Т-лимфоциты; 2)естественные клетки-киллеры; 3) мононуклеарные фагоциты и 4) В-лимфоциты и их производные – плазматические клетки. Все эти клеточные системы присутствуют в узелковых инфильтратах и доказывают их иммунную природу. В эксперименте на мышах было показано [199], что наибольшей чувствительностью к ЦМВ обладают животные с бежевой мутацией, в крови которых обнаружен дефект естественых

клеток-киллеров Существованием дефекта в клеточном звене иммунного ответа R.Gehrz и соавт.(1981) объясняют длительную персистенцию цитомегаловируса в присутствии специфических антител. Наибольшее значение клеточного иммунитета в возникновении ЦМВИ указали Г. И. Савицкой и соавт.(1984). Они выявили корреляцию между экскрецией ЦМВ и показателями клеточного иммунитета [39].

При ЦМВИ отмечается угнетение Т-клеточного иммунитета, развивается Т-лимфоцитопения, снижается функциональная активность Т-лимфоцитов, повышается активность Т-супрессоров, угнетается гуморальное звено иммунитета, развивается вторичный иммунодефицит [49]. Формирующаяся недостаточность системы иммунитета в раннем постнатальном периоде является условием для дальнейшей репродукции вируса и фоном для размножения рецидивирующих заболеваний различной локализации. Длительно персистируя в организме ребенка, ЦМВ способствует поликлональной активации В-лимфоцитов, формированию аутоантител и иммунных комплексов, что реализуется в дальнейшем развитием аллергических заболеваний [38].

Необходимым условием ЦМВИ является первичное или вторичное состояние иммунодефицита, который может быть обусловлен различными экзо- и эндогенными причинами [208]. К экзогенным причинам иммунодефицита исследователи относят нарушения экологического равновесия среды обитания человека, а также ятрогенные воздействия. Причинами эндогенных нарушений иммунного статуса являются различные заболевания, способствующие развитию иммунодефицита, в том числе беременность. Эндогенный иммунодефицит характерен для ребенка в первые месяцы жизни.

1.1.3. Клиника врожденной цитомегаловирусной инфекции

ЦМВИ характеризуется чрезвычайным многообразием клинических проявлений и довольно однотипной морфологической картиной, специфичность которой определяют своеобразные клетки с включениями,

похожими на «совиный глаз» (цитомегалические клетки), и лимфогистиоцитарные инфильтраты в органах [101].

Общепринятой классификации ЦМВИ на сегодняшний день не существует. Наиболее приемлемой для практического врача является классификация, предложенная А.П. Казанцевым и Н.И. Поповой. Авторы выделяют приобретенную (латентная, острая, мононуклеозоподобная и генерализованная формы) и врожденную цитомегалию (острую и хроническую формы) [101].

Коллективом авторов Ижевской государственной медицинской академии (Ожегов А.М., Мальцев С.В., Шакирова Э.М.) предложена новая классификация, которая предусматривает выделение периода возникновения (внутриутробный, постнатальный), формы (локализованная, генерализованная), фазы (активная, неактивная, резидуальная), течения (острое, хроническое, латентное), осложнений и исходов патологического процесса [78].

Клинические симптомы цитомегаловирусной инфекции выявляются у 5-10% детей, а полный симптомокомплекс отмечается менее, чем у одного на 3000 новорожденных, инфицированных цитомегаловирусом [26].

Клиника врожденной ЦМВИ характеризуется гепатоспленомегалией, желтухой, тромбоцитопенией с петехиальной сыпью и пурпурой, поражением ЦНС, задержкой внутриутробного развития, интерстициальной пневмонией, изменениями формулы крови, в частности, нейтропенией [26,101,207]. Патология почек отмечается у 34,5% детей, описаны случаи врожденной цитомегаловирусной инфекции в виде выраженного нефротического синдрома [115].

Проявлениями врожденной цитомегалии могут быть различные пороки развития внутренних органов [101,132,173]. Поражения ЦНС проявляются в виде синдрома угнетения, спастического гемипареза, поражения черепно-мозговых нервов [196]. Развитие ЦМВ-энцефалита колеблется, по данным разных авторов, от 3% до 37,3% детей [72,115].

Существуют данные, свидетельствующие, что частота возникновения врожденной симптоматической цитомегаловирусной инфекции не отличается у детей, рожденных от матерей с первично возникшей во время беременности инфекцией, и детей, рожденных от матерей с реактивацией инфекции [151].

Имеются сведения о том, что 90-95% детей при ЦМВИ у их матерей могут рождаться здоровыми и лишь позже, к 5-7 годам у них могут наблюдаться неврологические расстройства с частотой от 15-17% и до 70-80% [16,151,200].

У значительной части детей, перенесших ЦМВИ в первые месяцы жизни, в раннем и дошкольном возрасте выявляются существенные отклонения в состоянии здоровья: патология центральной нервной системы (65,3%), анемия (47,7%), задержка нервно-психического (40,7%) и физического развития (38,1%), поражение сердечно-сосудистой системы (36,4%), хроническая патология со стороны печени (11,4%), почек (9,1%) и легких (4,5%). Снижение иммунологической реактивности у детей способствует возникновению частых ОРВИ и бронхолегочных заболеваний, а также развитию фоновых состояний, таких как рахит, дисбактериоз кишечника [78].

Приобретенная ЦМВИ у младенцев может быть связана с заражением от матери при прохождении через родовые пути (12,5-26%) или вскармливанием материнским молоком (58%). Заболевание развивается чаще в возрасте до 2 лет [44].

При внутриутробном инфицировании плода цитомегаловирусом нарушается формирование микробиоценоза кишечника. У таких детей оставался высоким (25%) удельный вес таких микроорганизмов, как энтеробактерии, стафилококки, дрожеподобные грибы рода Кандида; отмечалась большая частота выделения из фекалий детей кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью и гемолитического стафилококка, причем количество детей, у которых обнаруживались эти микроорганизмы, увеличивалось после 1-го месяца жизни [9].

1.1.4. Методы диагностики цитомегаловирусной инфекции

Основными методами, применяемыми для диагностики ЦМВИ, являются морфологический, вирусологический, серологический.

В основе морфологического метода лежит определение в материалах от больных (слюна, моча, грудное молоко) типичных цитомегалических клеток [40,51,125].

Вирусологический метод остается "золотым стандартом" лабораторной диагностики [177]. Он состоит в изоляции вируса на клеточной культуре эмбриональных фибробластов или линии диплоидных клеток из эмбрионов легких человека с последующей идентификацией вируса по его цитопатическому эффекту, что требует длительного (2-3 недели) времени.

Большое распространение получила серологическая диагностика, основанная на реакциях нейтрализации, связывания комплемента, непрямой гемагглютинации. Значительные преимущества имеют методы иммунофлюоресцентного и иммуноферментного анализа, реакция агглютинации латекса, позволяющие определить антитела М и G к ЦМВ [40,43,62,93,125].

Метод молекулярной гибридизации позволяет без применения культуры тканей обнаружить вирусную ДНК непосредственно в исследуемых образцах [40,119].

Полимеразная цепная реакция, выявляющая нуклеотидную специфическую последовательность ДНК вируса в биологических жидкостях и тканях, позволяет определить число копий возбудителя в пробе, что дает возможность следить за изменением вирусной нагрузки в процессе болезни и при проведении специфической терапии [18,88,120,138].

1.2. Секреторный иммуноглобулин А

Ведущая защитная роль в женском молоке принадлежит иммуноглобулину А, представленному, в основном, секреторным IgA (sIgA).

Источником IgA-продуцирующих клеток грудного молока является лимфоидная ткань кишечника и респираторного тракта лактирующй женщины [83].

Передачу пассивного иммунитета от матери ребенку обеспечивают иммуноглобулины молозива и молока трех основных классов: IgA, IgM, IgG, причем молозиво содержит наибольшую концентрацию всех классов иммуноглобулинов. После 5-6-го дня лактации их уровень в единице объема молока заметно снижается, что рассматривается не как истинное уменьшение количества иммунных белков, а как "феномен разведения" вследствие возрастающего объема лактации [83]. В связи с этим полагают, что общее количество иммуноглобулинов, поступающих в желудочно-кишечный тракт ребенка, на протяжении всего периода кормления грудным молоком достаточно стабильно и находится на высоком уровне. Однако точных сведений по этому вопросу пока нет. Так, среднесуточное поступление иммунных белков с молоком матери по данным Н.Г. Максимовой [69] составляет IgA – 0,1 г.

Сведения о содержании иммуноглобулинов в женском молоке также неоднородны. По данным разных авторов, оно колеблется в большом диапазоне. В молозиве содержится IgA от 2,1 до 18,6 г/л; в зрелом молоке – от 0,25 до 1 г/л [69,83].

Своеобразие строения молекулы sIgA обеспечивает защиту от разрушения его протеолитическими ферментами желудка и кишечника, определяет устойчивость к изменениям pH. Благодаря этим свойствам характерная активность sIgA сохраняется на протяжении всего желудочно-кишечного тракта ребенка, о чем свидетельствует высокая корреляция между его показателями в молоке матери и фекалиях грудного ребенка [83].

Секреторный иммуноглобулин А, взаимодействуя и связываясь с антителами, препятствует прикреплению патогенных микроорганизмов и пищевых антигенов к рецепторам эпителиальных клеток, тем самым усиливает элиминацию вирусов из кишечника [83]. Во фракции sIgA женского молозива и

молока обнаружены в определенных титрах антитела против энтеропатогенных штаммов кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, стафилококков, пневмококков, ротавирусы.

Таким образом, sIgA в желудочно-кишечном тракте защищает организм ребенка от бактериальной и вирусной инфекции, ингибирует действие макромолекул пищи, поступающих в кишечник, играет важную роль в формировании нормальной микрофлоры кишечника, что особенно важно у детей периода новорожденности, когда выработка собственных иммуноглобулинов практически отсутствует [83].

1.3. Биологическое значение лактоферрина

Лактоферрин человека продуцируется клетками железистого эпителия и костного мозга [114]. Известно, что кроме молока, он встречается в слюне, слезной жидкости, ликворе, моче, сперме, цервикальной слизи, бронхиальном секрете [145].

Лактоферрин относится к β-глобулинам с молекулярной массой 75 500±500, каждая молекула которого связывает по 2 атома трехвалентного железа [145].

Особенно много ЛФ содержится в женском молоке, при этом концентрация лактоферрина варьирует в зависимости от срока лактации. Концентрация его в молозиве довольно высокая – до 7 г/л. Однако со 2-й недели лактации до 9 месяцев уровень лактоферрина в женском молоке снижается и составляет в среднем 1 г/л. В коровьем молоке содержание лактоферрина значительно ниже – от 0,02 до 0,2 г/л. При сравнении уровня ЛФ в молоке родильниц после своевременных и преждевременных родов достоверной разницы его содержания не выявлено [145].

В первые месяцы жизни ребенок получает железо с материнским молоком. Среднее содержание железа в женском молоке колеблется от 0,35 мг/л до 1,5 мг/л. При этом процент утилизации железа составляет от 38 до 50%, в то время как из коровьего молока усвоение железа не превышает 10%.

Поэтому, железо-дефицитное состояние чаще развивается и тяжелее протекает у детей, находящихся на искусственном вскармливании [31].

Интенсивность всасывания железа из грудного молока обусловлена его формой: ненасыщенной (апо-ЛФ) и насыщенной атомами биоактивного железа: одним (ЛФ1) или двумя (ЛФ2). Соотношение различных форм лактоферрина изменяется в динамике лактации [86].

В течение первых 1-3 месяцев жизни превалирует насыщенная железом транспортная форма ЛФ, являющаяся важным физиологическим механизмом адаптивного процесса гемопоэтических системы у новорожденных и грудных детей. В последующие сроки, начиная с 3-го месяца, определяется лишь общий ЛФ, выполняющий иммунозащитные функции [84].

Насыщение ЛФ грудного молока ионами железа катализирует лактокупреинмедьсодержащий белок, обладающий ферроксидазными свойствами [84]. Наличие специфических рецепторов на эпителиальных клетках слизистой кишечника способствует адгезии ЛФ на них и более полной его утилизации. Кроме того, лактоферрин, связывая «лишнее», не всосавшееся в кишечнике железо, лишает условно-патогенную микрофлору необходимого для ее жизнедеятельности микроэлемента и запускает неспецифические бактерицидные механизмы [3,28,71,149,150].

Дефицит лактоферрина сказывается, прежде всего, на бактериостатической активности женского молока, что в свою очередь приводит к снижению местного иммунитета в желудочно-кишечном тракте у грудных детей и повышению возможности микробной инвазии.

Бактерицидная функция sIgA реализуется только в присутствии лактоферрина [192,209,216].

Железосвязывающий белок лактоферрин встречается практически во всех биологических жидкостях организма и выполняет ряд важных функций, являясь антимикробным фактором бактерицидной системы фагоцитов, и участвует в регуляции миелопоэза [152,153].

На ранних этапах изучения лактоферрина основное внимание исследователей привлекала его антибактериальная активность. Гликопротеиду присущи бактериостатические и бактерицидные свойства [150,155].

Ранее считалось, что бактериостатический эффект обусловлен металлохелатными свойствами лактоферрина и связан с лишением микроорганизмов железа, необходимого для жизнедеятельности микробной клетки [220].

Избыток железа при этом расценивался как фактор риска возникновения инфекционных заболеваний. Более поздние исследования показали, что рост микробов не возобновляется в среде, насыщенной железом, в присутствии лактоферрина, что свидетельствует о наличии иного бактериостатического действия лактоферрина. По-видимому, лактоферрин, связываясь с клеточной поверхностью бактериальной стенки, приводит к необратимой блокаде транспортной функции клеточной мембраны, что, в свою очередь, вызывает резкое ослабление захвата и утилизации глюкозы, аминокислот, оснований [150].

Заслуживает внимание роль лактоферрина в регуляции системы иммунитета и реактивации клеток, ответственных за фагоцитоз. Показано, что моноциты имеют рецепторы к лактоферрину. Благодаря рецепторному взаимодействию лактоферрин модулирует фагоцитарную и киллерную активность моноцитов, усиливает как фагоцитоз, так и киллинг микроорганизмов макрофагами [211].

Большой интерес представляет выявление рецепторов к лактоферрину на иммунокомпетентных клетках. R. Bennett (1983) показал, что лактоферрин стимулирует экспрессию рецепторов для Fc-фрагмента IgM и IgG на лимфоцитах [220].

Приведенные данные позволяют предположить, что содержание лактоферрина характеризует состояние неспецифической резистентности,

реактивность фагоцитирующих и секреторных клеток, изменения в иммунной системе.

1.4.Цитокины

В настоящее время проводится интенсивное изучение роли цитокинов при различных формах патологии [35,36,121]. Цитокины – это белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы, лишенные специфичности в отношении антигенов и являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе, воспаления, а также межсистемных взаимодействий. Цитокины включаются практически в каждое звено иммунитета и воспаления – презентацию антигена, дифференциацию клеток костного мозга, острой фазы [35].

Цитокины традиционно разделяют на несколько групп: интерлейкины – факторы взимодействия между лейкоцитами; интерфероны – цитокины с противовирусной активностью; факторы некроза опухоли; колониестимулиющие факторы – гемопоэтические цитокины; хемокины – хемотоксические цитокины [146].

В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток. Только при патологии содержание цитокинов в сыворотке крови повышается: так при интенсивных и длительных воспалительных процессах в крови накапливается провоспалительные цитокины (IL-1, TNF-α , IL-6) [34].

Известно, что с началом развития инфекционного процесса формируется иммунный ответ. Он начинается с макрофага, который с одной стороны, фагоцитирует микробную клетку и переваривает с помощью лизосомальных ферментов, а с другой – презентирует антиген в виде комплекса пептид-HLA Т-лимфоцитам. Если преобладает активация Т-хелперов 1-го типа (Th1), эффективным становится клеточный тип иммунного ответа с продукцией IL-2, IFN-γ, которые усиливают пролиферацию цитотоксических лимфоцитов, убивающих возбудитель и пораженные клетки. Такой тип ответа необходим

при внутриклеточном паразитировании микроорганизмов и прежде всего при вирусных инфекциях.

При активации Th2 превалирует гуморальный тип иммунного ответа, усиливается продукция IL-4, а затем и IL-10, что инициирует полноценное антителообразование. Такой ответ эффективен при внеклеточном паразитировании микроорганизмов и проявляется через антителозависимый фагоцитоз, эндоцитоз иммунных комплексов через Fc-рецепторы с последующей деградацией поглощенного иммунного комплекса, антителозависимую цитотоксичность [121,123,146].

Характерными для вирусных и ряда других заболеваний являются нарушения систем иммунитета и ИФН [34,123]. Интерфероновая система реагирует на вирусную инфекцию быстрее, чем иммунная. Для полной активации системы интерферона требуется всего несколько часов.

Из числа провоспалительных цитокинов наше внимание привлекли TNF-α и IFN-γ, которые являются синергистами в стимуляции функций макрофагов и других провоспалительных эффектов.

Интерфероны – это высокоактивные белки, способные вызывать антивирусное состояние клетки, а также обладающие иммунорегулятивными и антипролиферативными свойствами. Среди интерферонов выделяют три класса: альфа-интерфероны, образующиеся, в основном, в лейкоцитах, бета-интерфероны - синтезируются в фибробластах, и гамма-интерфероны, или «иммунные», продуцируемые стимулированными Т-лимфоцитами.

Установлена способность многих клеток организма, вырабатывать интерфероны. Синтез интерферонообразования активируется, в первую очередь, при действии вирусных агентов. Интерферон активирует макрофаги и ЕК-клетки, которые затем синтезируют IFN-γ, IL-1,2,4,6, TNF-α , в результате макрофаги и ЕК-клетки приобретают способность лизировать вирус-инфицированные клетки [7,40,111].

Доказано, что источником IFN-γ являются активированные Т-лимфоциты и NK-клетки. Образование IFN-γ может быть индуцировано действием вирусов. IFN-γ представляет собой важнейший цитокин активации макрофагов, который стимулирует фагоцитоз, киллинг нейтрофилов и естественных киллеров и обладает противовирусным действием [122].

TNF-α являясь продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных клеток, обладает противовирусным свойством. Индукторами образования TNF-α рассматриваются микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Секреция TNF-α регистрируется через 40 минут, максимум ее достигает через 1,5-3 часа после стимуляции [122]. В сыворотке крови здоровых людей TNF-α практически не определяется.

Данные литературы [23] свидетельствуют, что ряд вирусов, в частности, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, способны подавлять продукцию интерферона лейкоцитами за счет повреждающего действия на интерферонсинтезирующий механизм клетки, в первую очередь, за счет инактивации протеинкиназы и синтеза вирусспецифического продукта пораженными клетками, который обеспечивает резистентность вируса к интерферону.

У больных герпесом снижены общее количество Т-лимфоцитов, число Т-хелперов, а также угнетена активность естественных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, способность клеток крови к продукции эндогенного ИФН [23,41,89,95].

Из числа противовоспалительных цитокинов был исследован IL-4, который является гликопротеином с молекулярной массой 19000-22000 продуцирующийся активированными Т-клетками (Th2) [122]. IL-4 представляет собой необходимый компонент для продукции IgE. Способность Т-клеточных клонов поддерживать продукцию плазматическими клетками IgE прямо пропорционально продукции IL-4. Подавляя функции макрофагов и секрецию клетками IL-1, TNF-α и IL-6, IL-4 оказывает противовоспалительное действие.

В то же время, IL-4 повышает цитотоксическую активность макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов, усиливает выработку колониестимулирующих факторов [122].

Как известно, наиболее распространенной причиной нарушений ИФН-статуса являются острые и хронические заболевания вирусной природы, приводящие к стойкому подавлению интерфероногенеза. В связи с вышеизложенным, большее значение приобретает мониторинг состояния систем ИФН и цитокинов [48,80,92].

1.5. Биологическая роль микроэлементов и проявление недостаточности эссенциальных микроэлементов в формировании патологии человека

По классификации, основанной на количественном признаке, все минеральные элементы делят на три группы в соответствии с их содержанием в организме: макроэлементы, микроэлементы и ультрамикроэлементы.

Микроэлементы – это группа химических элементов, которые содержатся в организме человека в животных и очень малых количествах, в пределах 10^{-3}-10^{-12}% [73]. Среди всех микроэлементов в особую группу выделяют, так называемые, незаменимые микроэлементы, к которым относятся железо, йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром, фтор.

Макроэлементами принято считать те химические элементы, содержание в организме которых составляет более 0,005% массы тела. К макроэлементам относятся водород, углерод, кислород, азот, натрий, магний, фосфор, сера, хлор, калий, кальций.

Среди эссенциальных микроэлементов особое значение отводится содержанию цинка. Цинк входит в структуру нескольких дегидрогеназ, альдолаз, ДНК- и РНК-полимераз, пептидаз, фосфотаз, циклической фосфодиэстеразы, что свидетельствует об его участии в обмене белков, нуклеиновых кислот, углеводов, жиров. Цинк играет важную роль в иммунных процессах. Его дефицит приводит к атрофии тимико-лимфатической системы,

снижению функции макрофагов и Т-лимфоцитов, депрессии клеточного иммунитета и уменьшению уровня иммуноглобулинов [45].

В процессе обмена цинк вступает в сложные взаимоотношения с кальцием, медью, железом, кадмием [73].

Основным регуляторным механизмом гомеостаза цинка является его всасывание, которое происходит в тонкой кишке: 40-65% всасывается в двенадцатиперстной кишке, в тощей и повздошной кишке - 15-21%; только 1-2% микроэлемента усваивается на уровне желудка и толстой кишки. Цинк усваивается с помощью металлотионеина, вырабатываемого в слизистой оболочке кишечника, почках и печени. По мнению G.W. Ewans и E.C. Johnson (1980), этот белок имеет панкреатическое происхождение; а у грудных детей в абсорбции цинка принимает участие простогландин E^2, содержащийся в материнском молоке, но отсутствующий в коровьем.

Наиболее частыми причинами недостаточности цинка у детей являются внутриутробный дефицит, и несбалансированное питание будущей матери. Отсутствие дополнительного применения препаратов цинка у кормящих женщин сопровождается сохранением у родившихся детей дефицита цинка [77,142].

В периоде новорожденности признаками цинк-дефицита являются низкая масса тела при рождении, наличие признаков незрелости, низкие показатели по шкале Апгар, нарушение мозгового кровообращения, сепсис, неонатальная смертность. В постнеонатальном периоде при дефиците цинка наблюдаются замедление прибавок в массе и длине, дисгармоничность физического развития, задержка появления моторных, познавательных навыков, повышенная инфекционная заболеваемость, дерматиты, анемии, снижение интеллектуального потенциала и адаптационных возможностей организма [50,66,77,96,142,204].

Ряд исследователей приводят клинические наблюдения детей с энтеропатическим акродерматитом, причиной которого является низкое

содержание в грудном молоке цинка при его нормальном содержании в сыворотке крови кормящих женщин. Данное явление обусловлено, как предполагают авторы, блоком на пути передачи цинка от материнской сыворотки к грудному молоку [213,223,224].

Основными белками грудного молока, связывающими цинк, являются лактоферрин и альбумин, тогда как в коровьем молоке этот элемент преимущественно связан с казеином. Исходя из этого большая доступность цинка из грудного молока, объясняется лучшей перевариваемостью данных белков и меньшей прочностью связываниями ими микроэлемента [73].

Диагноз «цинкдефицитное состояние» ставится в том случае, если содержание цинка в крови менее 13 мкмоль/л, еще более низкая концентрация этого элемента в сыворотке крови (8,2±0,9 мкмоль/л) является неблагоприятным прогностическим признаком [45].

На уровень антенатального поступления микроэлемента в организм плода, а значит, и на создание эндогенных депо цинка влияют микронутриентный статус матери, состояние маточно-плацентарного кровотока, наличие токсикоза и угрозы прерывания беременности, гипоксического синдрома, обострение соматических и инфекционных заболеваний, функциональная активность плаценты [17,99,175].

У здоровых доношенных детей имеются достаточные запасы железа в организме, наиболее активное потребление депонированного железа наблюдается впервые 4-5 месяцев жизни [66,103]. Поэтому развитие ЖДС у детей, вскармливающихся женским молоком, маловероятно впервые 6 месяцев [179,185,187]. В ряде исследований показано, что потребление железа из грудного молока младенцами было существенно ниже рекомендуемой нормы [203]. Поэтому даже у детей, находящихся на естественном вскармливании, начинает развиваться дефицит железа в возрасте от 4 до 6 месяцев жизни [64].

Железо играет важную роль в поддержании высокого уровня иммунной резистентности организма. Адекватное содержание элемента способствует

полноценному функционированию факторов неспецифической защиты, клеточного и местного звеньев иммунитета. Имеются данные, свидетельствующие, что дефицит железа приводит к росту заболеваемости ОРВИ и кишечным инфекциям в 3-4 раза, при этом бактериальные инфекции приобретают затяжное течение [13,25,70,75,144,148].

Нормальное содержание железа в организме необходимо для полноценного фагоцитоза, высокой активности естественных киллеров и бактерицидной способности сыворотки, а также достаточного синтеза пропердина, комплемента, лизоцима, интерферона, sIgA [25].

Распространенность дефицита магния в популяции составляет от 16 до 42% [171]. Нормальный уровень магния (Mg) в организме признан основополагающей константой, определяющей здоровье человека [2,107,183]. Физиологический баланс магния является обязательным условием для нормального развития нервной системы ребенка на всех этапах роста, начиная с внутриутробного периода. Среди патологии элементного статуса у детской популяции населения России недостаточность магния занимает лидирующую позицию наряду с распространенностью дефицита йода, кальция и цинка [29,110].

По рекомендации ВОЗ (2002), нормальное содержание магния в сыворотке крови у детей 0,74-1,15 ммоль/л [183]. Ряд авторов указывает на отсутствие корреляции между уровнем сывороточного и даже внутриэритроцитарного магния с внутритканевым его содержанием [210].

Дефицит магния вызывает изменение состояния ЦНС и ведет к снижению концентрации внимания и ухудшению памяти, депрессии, повышению активности глубоких сухожильных рефлексов, атаксии, тремору, дезориентации, судорожным состояниям, нистагму, парестезии [136].

В России до 30-50% новорожденных, родившихся в тяжелой асфиксии смешанного генеза, от матерей с сахарным диабетом, возникает транзиторная гипомагнеземия (уровень магния в сыворотке крови менее 0,5 ммоль/л),

которая проявляется гипервозбудимостью, тремором, кишечными спазмами, ригидностью мышц или гипотонией, остановкой дыхания, генерализованными отеками, клоническими и тоническими судорогами [118].

Распространенность йоддефицитных заболеваний у детей разных регионов России достаточно высока и колеблется от 10% до 45%, что свидетельствует о низкой йодной обеспеченности детей данными микроэлементом [30,46,47,60,79,85,105,106,124,135].

Йодный дефицит ведет к хронической гиперстимуляции щитовидной железы, повышает риск развития гипотиреоза, генитальной, экстрагенитальной патологии, акушерских осложнений у матери, нарушений состояния плода здоровья детей в постнатальном периоде [37,82,162,163,178,198,193,195,201,205].

С йодным дефицитом во время беременности связаны развитие гипогалактии, а низкое содержание йода в грудном молоке матери является важнейшим механизмом ухудшения здоровья новорожденного и ребенка первого года жизни [140,202].

Важным фактором здоровья ребенка является полноценная обеспеченность его йодом после рождения для профилактики отставания в развитии познавательной сферы, а также когнитивных функций, которые наиболее интенсивно развиваются до 2-х лет [139,143,174].

Селен принадлежит к числу эссенциальных микроэлементов. Селен необходим для функционирования иммунной системы. Дефицит селена увеличивает риск развития аллергических, аутоиммунных состояний, стимулирует активность ЕК и блокирует репликацию СПИД [189].

Дефицит селена имеет четко выраженную эпидемиологию и зависит от содержания селена в почве [32,96]. Дефицит селена возникает при низком поступлении микроэлемента в организм, хронической интоксикации тяжелыми металлами. Пищевой дефицит селена приводит к угнетению (до 40-80%) активности селензависимых ферментов в тканях эпителиального, железистого и

лимфоидного происхождения [96]. Выявлена положительная связь между содержанием селена в сыворотке крови рожениц, пуповинной крови и у новорожденных. Низкое потребление селена беременной и кормящей женщиной приводит к уменьшению содержания селена в материнской плазме, в крови пуповины, грудном молоке [170].

Дети, рожденные от женщин с дефицитом селена, имеют низкую массу при рождении. У новорожденных с врожденными пороками развития, бронхолегочной дисплазией, синдромом дыхательных расстройств, у детей с низким мышечным тонусом, с увеличением щитовидной железы часто и длительно болеющих детей обнаруживается низкий уровень селена в крови [56,87,96,97]. Женское молоко является практически единственным источником селена для ребенка первых 4-6 месяцев жизни и содержание в нем микроэлемента определяется уровнем селена в организме матери, поэтому становится очевидной необходимость осуществления коррекции обеспеченности микроэлементом Se женщин в период беременности. По данным литературы, нормальный уровень селена в крови составляет 115-120 мкг/л [97].

Многочисленные исследования, проведенные российскими и зарубежными авторами, показывают, что кадмий является серьезным загрязнителем окружающей среды и неблагоприятно действует на организм человека [10,94,126,156,157,166]. Основными источниками поступления кадмия в организм человека признаются продукты питания, питьевая вода, курение, однако в производственных условиях наибольшее значение имеет ингаляционный путь [157]. При беременности и лактации усиливается отложение кадмия в почках, в двенадцатиперстной кишке и в молочных железах. У новорожденных детей уровень всасывания кадмия в кишечнике значительно выше, чем у взрослых [73]. Изучение концентрации кадмия в крови и плаценте матерей и их новорожденных подтвердило наличие трансплацентарного проникновения кадмия [73]. Способность кадмия (Cd)

проникать через плаценту имеет серьезное значение для здоровья ребенка, поскольку Cd в известных дозах обладает выраженным тератогенным свойством, и нарушает поступление других эссенциальных элементов в организме [221]. При недостаточности цинка, железа, меди, кальция, витамина D и белка резко возрастает токсичность кадмия, а также его накопление в тканях [73]. Установлено, что кадмий изменяет состояние иммунной системы, воздействуя на активность клеточных факторов иммунитета. Повреждение неспецифических факторов иммунной защиты под воздействием кадмия связано с нарушением активности полиморфноядерных лейкоцитов [94]. Нелетальные дозы кадмия вызывают уменьшение массы и длины тела, почек и печени плода без видимого поражения плаценты [73].

В настоящее время свинец вызывает повышенный интерес как ведущий загрязнитель окружающей среды. Загрязнение свинцом окружающей среды городов происходит в результате деятельности промышленных предприятий и работы автомобильного транспорта, использующего этилированный бензин. По данным Б.А. Ревич и Р.Е.Сает, в городах с преобладанием машиностроительной промышленности содержание свинца в волосах детей в 13% случаев превышает БДУ, тогда как в незагрязенном районе превышение БДУ отмечается у 6,6% детей [160].

Ежегодные промышленные и транспортные выбросы свинца превышают 400000т, угрожают здоровью миллионов людей, особенно детей [289]. Всасывание свинца из пищеварительного тракта у детей происходит в 3 раза интенсивнее, чем у взрослых. На обмен свинца оказывают влияние множество факторов и прежде всего элементы, близкие к нему по физико-химическим свойствам. К их числу относятся, в первую очередь, кальций и железо, в меньшей степени цинк, медь, магний и кадмий.

Согласно опубликованным данным отечественной и зарубежной литературы нормальное содержание свинца в крови человека не превышает 1,9 мкмоль/л [94,166].

1.6. Микроэлементы в грудном молоке

Дефицит микронутриентов у женщин в период кормления грудью ведет к недостаточному поступлению микронутриентов через грудное молоко в организм ребенка, отрицательно влияя на показатели его здоровья [165,217].

Доношенный новорожденный начинает постнатальную жизнь без запасов цинка в организме в отличие от наличия запасного железа и меди [215]. Для новорожденного, находящегося на естественном вскармливании, грудное молоко является главным источником цинка. В молозиве концентрация цинка составляет до 20 мг/л, к концу 1-го месяца лактации – 3 мг/л, к концу 3-го месяца – 2 мг/л, далее следует постепенное снижение этого элемента, составляющее в конце 1-го года жизни 0,65 мг/л. Общепризнано, что биодоступность цинка женского молока выше, чем коровьего. У здоровых женщин уровень цинка в молоке может иметь низкие значения [161]. Поэтому важно, чтобы женщина в период кормления грудью была обеспечена дополнительно препаратами цинка [142].

Характер вскармливания в течение первых 6 месяцев жизни определяет необходимость тщательного подхода к макро- и микронутриентному обеспечению кормящей женщины с целью профилактики алиментарно-зависимых «дефицитных» состояний у грудных детей. В этой связи исследование обмена железа в системе «мать-грудное молоко-ребенок» чрезвычайно актуальны [14,15,53,59].

В первые месяцы жизни ребенок получает Fe с материнским молоком. Среднее содержание Fe в женском молоке колеблется от 0,35 мг/л до 1,5 мг/л. При этом процент утилизации железа составляет от 38 до 50%, в то время как из коровьего молока усвоение железа не превышает 10% [31]. По данным шведских ученых, в молоке европейских женщин-матерей, получающих богатую железом пищу, содержание лактоферрина и соответственно железа значительно выше. В другой работе те же авторы [147] сообщают о высоком уровне железа в молоке анемичных индийских матерей. Вышеуказанные

положения свидетельствуют о регуляторной роли лактоферрина в метаболизме железа, гарантирующей поступление достаточного его количества ребенку, несмотря на дефицит данного микроэлемента у матери.

Пониженная концентрация железа в молоке родильниц с гестозом и ЖДА обусловлена значительной активацией процессов ПОЛ при сочетании двух тяжелых патологических состояний и участием лактоферрина как антиоксиданта, что повышает риск развития ЖДА в первые месяцы жизни у детей, рожденных от матерей с гестозом и ЖДА. Уровень меди, кобальта, цинка, никеля, кальция, калия и фосфора регистрируется ниже у матерей с анемией [53].

В неэндемичных районах грудное молоко является единственным физиологичным источником йода для ребенка первых 6-ти месяцев жизни [74,163]. При недостаточном йодобеспечении уровень йода в женском молоке может иметь большие колебания (2,8-45 мкг/л), но, как правило, не достигает нормы [74]. Медиана содержания йода в женском молоке составляет от 60 до 90 мкг/л [20,74,215]. Уровень йодной обеспеченности ребенка прямо зависит от содержания йода в грудном молоке [100]. По литературным данным, 47-92% новорожденных не получают адекватного количества йода уже в раннем неонатальном периоде, при этом у 28,8% детей потребление йода с молозивом составляет менее половины от долженствующей нормы вследствие низкого содержания йода в молоке [116,215,218].

В женском молоке содержится в среднем 30 мг/л магния, в коровьем – 12-мг/л, однако при вскармливании ребенка коровьим молоком и молочными смесями на его основе всасывание магния из кишечника ограничено. Об этом свидетельствует тот факт, что при грудном вскармливании уровень магния в сыворотке крови достоверно выше, чем при искусственном [137,167].

Дети, находящиеся на естественном вскармливании в течение первых 3-х месяцев жизни, достаточно обеспечены селеном [56,57,191]. Анализ результатов изучения содержания селена в женском молоке показывает, что

значение Se колеблятся в широких пределах (от 12,1 до 30,0 мкг/л), составляя в среднем 19,2 мкг/л. Эти величины согласуются с результатами исследований других авторов, согласно которым уровень селена в зрелом женском молоке составляет от 6 до 28 мкг/л [57,190].

Установлено снижение концентрации кальция в грудном молоке плохо питающихся женщин. Резорбция кальция из женского молока выше по сравнению с коровьим, что объясняется высокой концентрацией лактозы, составом и структурой жирных кислот в женском молоке, а также низким pH желудочно-кишечного тракта ребенка [147].

С молоком выделяется очень незначительное количество кадмия. В женском молоке в среднем содержится 0,1 мкмоль/л (колебания от 0,08 до 1,19 мкмоль/л), что установлено в 23 образцах, собранных у 14 доноров. Более поздние исследования, проведенные в ФРГ, показали, что у матерей, проживающих в сельской местности, содержание кадмия в молоке равно 0,15±0,04 мкмоль/л, а у жительниц городов - 0,22±0,06 мкмоль/л [73].

Однако остаются нерешенными вопросы по содержанию эссенциальных микроэлементов и иммунологического состава грудного молока лактирующих женщин с маркерами цитомегаловирусной инфекцией, и их роли и влияния на потомства.

1.7. Профилактические мероприятия при микроэлементной недостаточности у лактирующих женщин и детей

Возрастание частоты ЖДА среди детей раннего возраста, в первую очередь, рассматривается состоянием здоровья их матерей, неблагоприятным течением беременности, развитием анемии беременных [5]. Поэтому одним из основных направлений профилактики и лечения ЖДА является улучшение качества здоровья беременных и коррекция ЖДС в этот период.

Существует несколько путей коррекции дефицита железа: первый представлен немедикаментозным этапом и достигается с помощью пищевых продуктов и/или специализированных смесей с повышением содержанием в

них железа; второй – это путь профилактического назначения витаминно-минеральной дотации и третий подход – применение лекарственных средств, содержащих железо.

Изучение пищевого рациона беременных г. Екатеринбурга выявило белковую недостаточность у 78,1% обследованных женщин, нарушения микроэлементного состава в виде дисбаланса по йоду и селену у 100%, недостаточности цинка у 96,9%, кальция 84,4% и железа 78,1% [53].

Витамины и минералы обычно поступают в организм беременной женщины с продуктами питания, однако, учитывая, что современные рационы не обеспечивают потребность женщины в микронутриентах, возникает необходимость использования в качестве коррекции витаминно-минеральной недостаточности и ЖДС сбалансированных молочных смесей: Фемилак, Берламин модуляр, Энфа Мама и витаминно-минеральных комплексов: Матерна, Прегнавит, Элевит, Витрум пренатал форте [1,11,14,15,52,68,76].

Для детей первых месяцев жизни естественной профилактики ЖДА является сохранение и поддержка грудного вскармливания, особенно в первые 4-5 месяцев жизни, когда наблюдается наиболее активное потребление депонированного в антенатальном периоде жизни Fe [220].

Использование ферропрофилактики у беременных женщин и после родов позволяет достоверно улучшить показатели обмена железа у беременных женщин, новорожденных и детей вплоть до 3 лет, снизить вероятность рождения маловесных детей и мертворождений [21,42].

В первые месяцы жизни практически единственным источником селена для малышей служит женское молоко или его заменители. Содержание селена в женском молоке матерей в США, Германии и Японии превышает 15 мкг/л; в Финляндии и Новой Зеландии, характеризующихся низким уровнем селена в почве и растениях, его уровень в женском молоке ниже и составляет 6-12 и 8-15 мкг/л соответственно. Исследование, проведенное в 1995 году в г. Москве, показало, что содержание селена в грудном молоке составляет, в среднем, 19

мкг/л (12-31 мкг/л), что соответствовало физиологической потребности ребенка [175].

Прием беременными женщинами в течение 3-х месяцев 30 мкг селена в день предотвращало снижение концентрации селена на поздних сроках беременности и приводило к повышению активности селензависимой глутатионпероксидазы в эритроцитах, что указывало на целесообразность дополнительного приема селена в физиологических дозах беременными женщинами [133]. Адекватное потребление женщинами селена оказывает влияние на селеновый статус новорожденных. Назначение кормящим женщинам селена в форме дрожжей и селината натрия, приводило к значительному увеличению концентрации селена в сыворотке крови у матерей, детей и в грудном молоке (с 8,9 до 16 мкг/л) через месяц их применения, увеличению эритроцитов у детей и повышению потребления селена детьми от 6,1 до 11-13 мкг в день [197].

Пищевые рационы беременных женщин в III триместре должны содержать больше Zn, так как у многих женщин в этом периоде беременности развивается его дефицит. Установлено, что одной только диеты недостаточно, чтобы возместить дефицит Zn [45]. Назначение сульфата цинка беременным женщинам с анемией способствовало стабилизации гемоглобина к концу III триместра, не влияя при этом на уровень сывороточного железа, предупреждало осложнения в родах и имело положительное влияние на иммунный статус новорожденного [61].

Назначение беременным женщинам сульфата цинка с 14-й недели беременности уменьшило количество акушерских осложнений, у 63% женщин роды протекали нормально, новорожденные имели нормальный рост и массу тела по сравнению с 48% в контрольной группе, не леченной сульфатом цинка [45].

Коррекция цинкдефицитных состояний у беременных женщин способствует уменьшению заболеваемости у детей. Коррекция

цинкдефицитных состояний у детей путем использования препаратов цинка в количестве 5 мг в возрасте 1-6 месяцев и 10 мг в 6-12 месяцев приводила к ликвидации цинкдефицита, большим прибавкам в массе тела и длине, снижала риск инфекционной заболеваемости и ОРВИ в 3 раза [45].

Для обеспечения младенца адекватным количеством меди важно учитывать не только ее содержание в рационе, но и взаимодействие с другими металлами, из которых наибольшее значение придается железу. Доказано, что терапевтические дозы цинка способствуют развитию дефицита меди, а также известно успешное использование препаратов цинка для лечения болезни Вильсона [19].

Широкий спектр витаминно-минеральных комплексов, рекомендованных без мониторирования эссенциальных микроэлементов, активности инфекционного процесса не позволяют разработать профилактические мероприятия.

Из вышеизложенного возникает необходимость дополнительного изучения иммунологического и микроэлементного состава грудного молока в системе «мать-дитя» с цитомегаловирусной инфекцией для разработки превентивных и прогностических критериев по внедрению здоровьесберегающих технологий в педиатрии.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Материалы исследования.

Работа выполнена на базе Академического медицинского центра ГОУ ВПО УГМА «Семья и здоровое поколение» (директор, д.м.н., профессор С.Н. Козлова) в 2003-2006гг.

Под наблюдением в Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» находилось 105 пар в системе «мать-дитя».

В первую группу (n=49) включены лактирующие матери с индикацией в PCR DNA CMV в грудном молоке и их потомство. Вторая группа (n=38)- женщины с отсутствием экскреции вируса в грудном молоке. Третью группу (n=18) составили женщины с отсутствием маркеров TORCH-комплекса и их дети.

Оценка состояния здоровья женщин предусматривала ретроспективный анализ течения беременности и родов, профилактики микронутриентного дефицита в период беременности и лактации. Всем матерям определяли специфические антитела IgG и IgM CMV и экскрецию вируса с грудным молоком, одновременно определяли уровень эссенциальных и токсических микроэлементов в сыворотке крови, грудном молоке и содержание sIgA, лактоферрина в грудном молоке.

У детей проведена комплексная оценка состояния здоровья. Программа обследования включала: характеристика физического и нервно-психического развития и заболеваемость детей.

2.2. Диагностические методы исследования

2.2.1. Иммуноферментная диагностика.

Этиологическая расшифровка цитомегаловирусной инфекции проводилось в Академическом медицинском центре УГМА «Семья и здоровое поколение». Определение антител класса IgG и IgM к цитомегаловирусу

осуществлено сендвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате «Stat Fax 303+».

Содержание микроэлементов (Zn, Fe, Ca, Se, Mg, I, Cd, Pb, Cr) в сыворотке крови и грудном молоке изучены в институте высокотемпературной электрохимии УрО РАН атомно-эмиссионным методом оптической спектрометрии (ICP-OES) на спектрометре Optima 4300DV фирмы Perkin Elmer (США) с высокостабильно индуктивно-связанной плазмой (ICP) в качестве источника атомизации и возбуждения спектров.

Определение лактоферрина, sIgA, IFN-γ, TNF-α, IL-4 в грудном молоке выполняли двух-сайтовым твердофазным иммуноферментным анализом с помощью тест систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате «Stat Fax 303+».

2.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования.

Индикация DNA CMV в сыворотке крови, грудном молоке выполнена молекулярно-генетическим методом с определением DNA цитомегаловируса в крови пи грудном молоке с помощью диагностических тест-систем «Ампли Сенс-CMV» (Москва) на аппарате «Терцик МС-2».

2.3. Функциональные методы исследования.

Функциональные методы исследования представлены ультразвуковым исследованием головного мозга с помощью многофункционального ультразвукового аппарата «Aloka-SSD 1700» датчиком на 3,5 мегагерц.

2.4. Статистическая обработка результатов исследования.

Обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратичного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми величинами использовали компьютерную программу статистического анализа данных Statistica 6,0 для Windows 98. Обработка полученных результатов проведена на компьютере Pentium III 600E. Проверка

гипотезы о равенстве двух средних произведена с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических методов. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций программы статистического анализа Statistica 6,0. В случае отсутствия соответствия рассматриваемых данных нормальному распределению и малых групп выборки использовали методы непараметрической статистики. Из непараметрических критериев выбран ранговый U-критерий Манна-Уитни [24]. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Исследование зависимостей между переменными проведено с помощью непараметрического аналога коэффициента корреляции Пирсона, парного коэффициента ранговой корреляции Спирмена R. Коэффициент ранговой корреляции оценивает величину зависимости между переменными, измеренными в порядковых шкалах, то есть между порядковыми переменными. Сравниваемые величины в ряду Xi и Yi ранжируются по возрастанию от меньшего к большему, номер величины в ряде называется рангом. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена вычисляется как обобщенный коэффициент парной корреляции с заменой наблюдений их рангами [12].

ГЛАВА III

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

3.1. Особенности течения беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией

Всего под наблюдением в Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» (директор, д.м.н., профессор С.Н. Козлова) находилось 105 кормящих женщин. С целью определения прогностической значимости маркеров цитомегаловирусной инфекции у матерей и их влияния на качественные показатели здоровья детей проведено лабораторное обследование 105 лактирующих женщин. Диагноз цитомегаловирусная инфекция установлен на основании иммуноферментной диагностики с определением IgG и IgM к CMV, полимеразной цепной реакции с определением DNA CMV в грудном молоке. В контрольную группу включены женщины, не имеющие маркеры TORCH-комплекса (n=18).

Обследование 105 лактирующих женщин на ЦМВИ методом ИФА позволило выявить антитела к CMV класса IgG у 74 (85,05%). Антитела к CMV класса IgM не выявлены ни у одной из лактирующих женщин. При обнаружении IgG анти-CMV и позитивных результатах PCR DNA CMV грудного молока у кормящих матерей, инфекция расценивалась как реактивированная. Группу женщин, у которых были обнаружены только IgG анти-CMV при отсутствии экскреции CMV с грудным молоком, расценивали как пациентов с латентной формой ЦМВИ. В контрольной группе у женщин не было серологических и молекулярно-генитических маркеров цитомегаловирусной инфекции.

Для оценки антенатального периода у детей, рожденных матерями с экскрецией в послеродовом периоде CMV с грудным молоком, ретроспективно изучены анамнестические данные о заболеваниях, предшествующие данной

беременности, наличии патологии у женщин, осложнениях течения беременности.

Данные о течение беременности у женщин с молекулярно-генетическими маркерами цитомегаловирусной инфекцией, индикацией DNA CMV в грудном молоке и контрольной группы представлены в табл. 2.

Таблица 2

Течение беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией, %

Симптомы	PCR CMV + гр.молоко n=49	PCR CMV – гр. молоко, n=38	Контр. группа n=18	p^1	p^2	p^3
Гестоз в I тр-ре	41,85	34,21	22,22	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Гестоз в II тр-ре	36,73	39,47	16,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Гестоз в III тр-ре	44,69	44,73	16,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Анемия I ст-ни	30,61	42,1	22,22	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Угроза прерывания в:						
I триместре	48,97	28,94	16,6	< 0,01	> 0,05	< 0,05
II триместре	36,73	21,05	11,11	< 0,001	> 0,05	> 0,05
III триместре	51,02	23,68	11,11	< 0,001	> 0,05	< 0,05
ОРВИ в						
I, II триместре	46,93	15,78	5,55	< 0,001	> 0,05	< 0,01
III триместре	24,48	10,52	11,11	< 0,05	> 0,05	< 0,05

Примечание: P1- достоверность различий показателей при сравнении данных с PCR CMV + грудным молоком и контрольной группой; P2 - достоверность различий показателей при сравнении данных с PCR CMV - грудным молоком и контрольной группой; P3 - достоверность различий показателей при сравнении данных с PCR CMV + и PCR CMV - грудным молоком

У лактирующих матерей, выделявших CMV с грудным молоком в послеродовом периоде, в I триместре беременности отмечено увеличение частоты угрозы прерывания (48,97%) по сравнению со значениями матерей без экскреции CMV в грудном молоке и контрольной группой – 28,94% и 16,6% соответственно (табл.2, рис.1). Второй триместр беременности у пациенток основной группы осложнен угрозой невынашивания у 36,73% и регистрировался в 3 раза чаще чем в контрольной группе – 11,11% (табл.2, рис.2).

Характеризуя течение беременности в III триместре беременности у женщин, выделявших CMV с грудным молоком в послеродовом периоде, и женщин с PCR CMV - грудным молоком, выделены следующие особенности: угроза прерывания беременности у женщин основной группы встречалась в 2 и 3 раза чаще, чем в группе сравнения и контрольной соответственно (табл.2, рис.3).

Более высокая встречаемость острых респираторных заболеваний в анамнезе, выявлена у матерей основной группы по сравнению с женщинами без маркеров CMV в грудном молоке и контрольной группой ($p<0,05$). Статистически достоверных различий по развитию анемии, гестоза между группами не установлено.

Таким образом, у кормящих женщин с экскрецией DNA CMV в грудном молоке в послеродовом периоде отмечались осложнения во время беременности в виде угрозы прерывания и появления симптомов ОРВИ.

3.2. Роль инфекционного фактора в развитии патологии в системе «мать-дитя»

3.2.1. Частота экскреции вирусов с грудным молоком

При изучении частоты индикации вирусов в грудном молоке лактирующих женщин методом PCR установлено, что моноинфекция (CMV) выявлена у 37 %, HSV- у 14 %, микст-инфекция (CMV+HSV) - у 6 %,

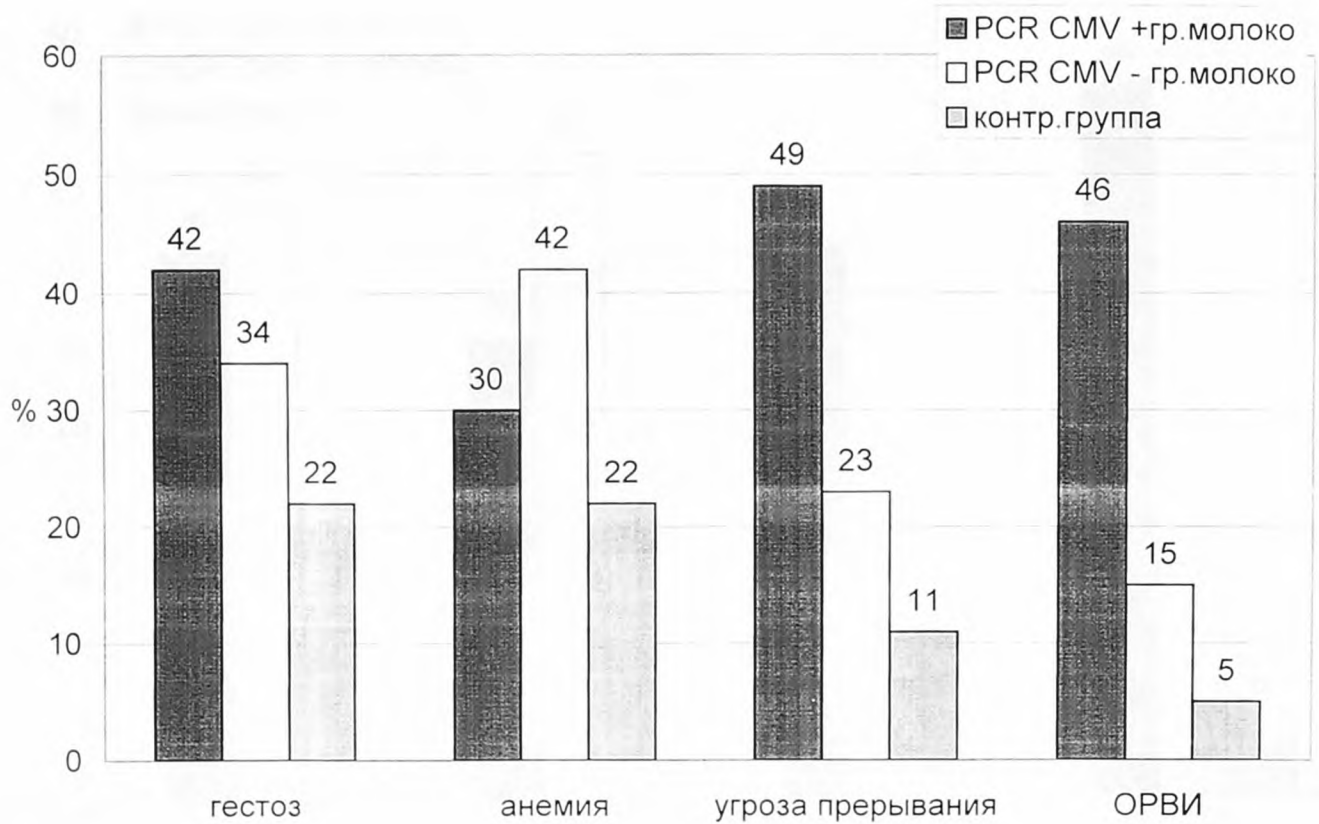

Рисунок 1. Течение I триместра беременности у женщин с CMV-инфекцией, %

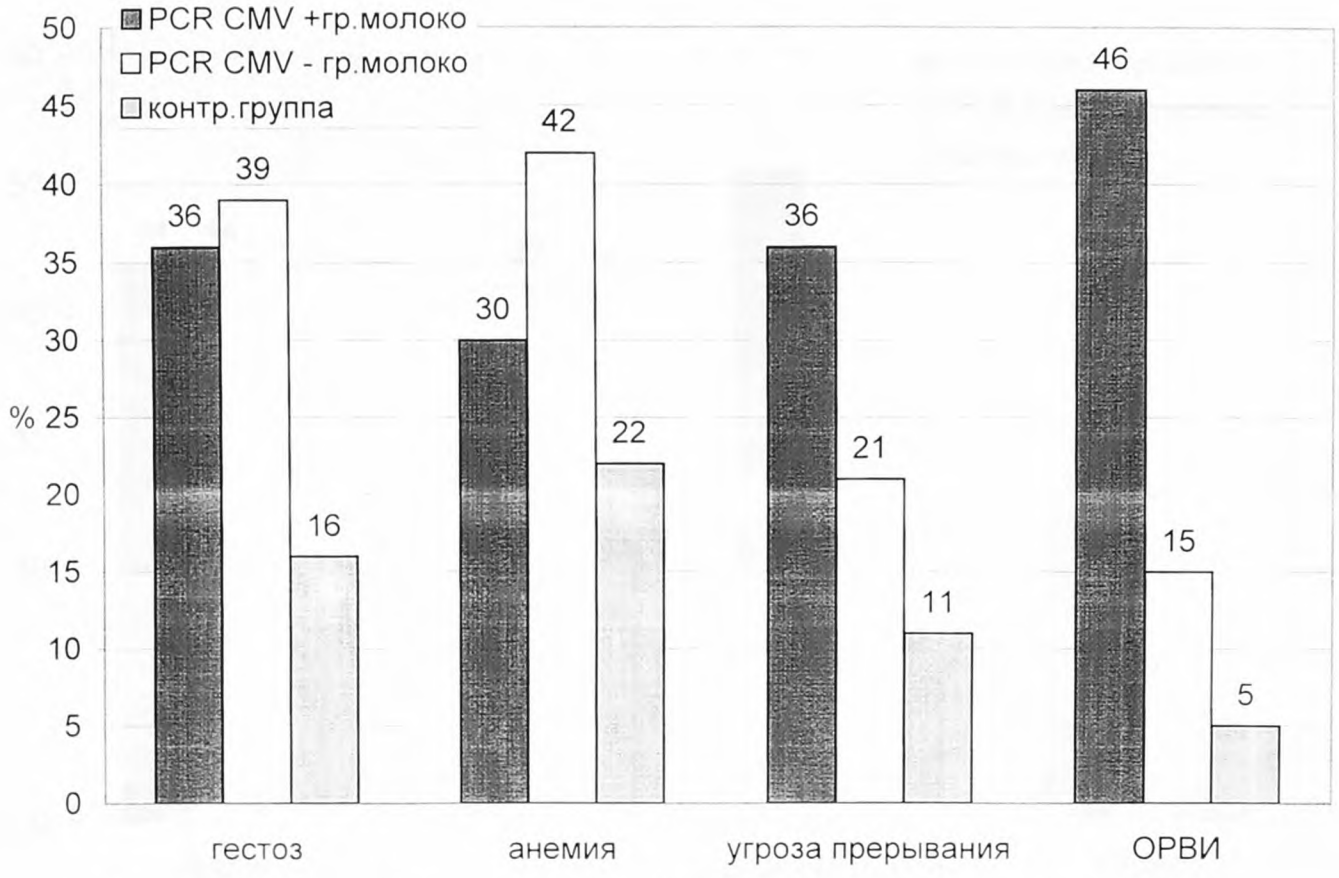

Рисунок 2. Течение беременности во II триместре беременности, %

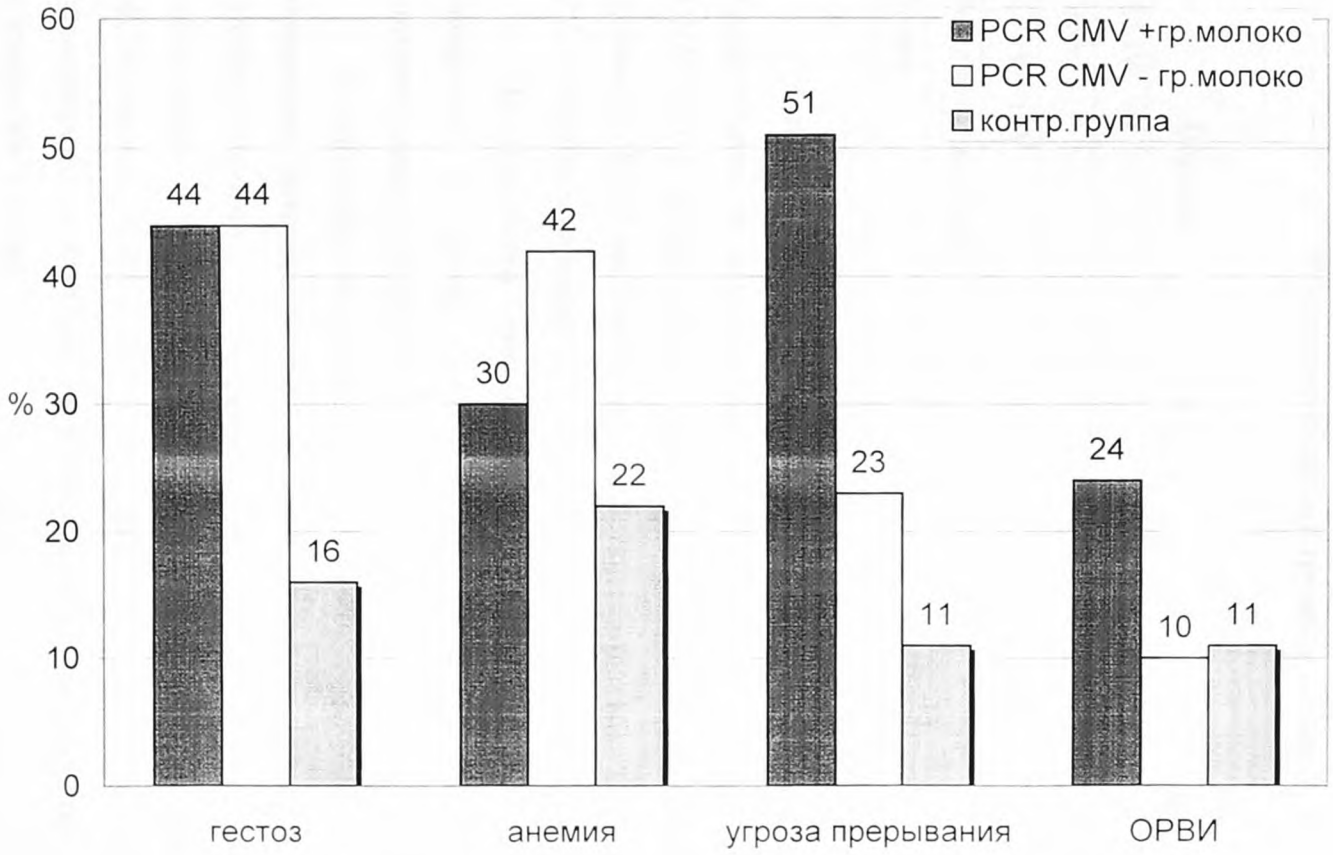

Рисунок 3. Течение III триместра беременности у женщин с CMV-инфекцией, %

отсутствие экскреции CMV в грудном молоке отмечено у 43 % лактирующих женщин (табл.3, рис.4).

Таблица 3

Выделение вирусов с грудным молоком, %

Вирусы	Количество	
	n	%
CMV	32	37
HSV	12	14
CMV+HSV	5	6
Без экскреции вируса	38	43
Всего	87	100

Частота экскреции вирусов с грудным молоком достоверно увеличивалось с возрастанием возраста лактирующих женщин. Индикация DNA CMV в грудном молоке чаще регистрировалась у женщин 28,15±0,46 лет против 24,68±0,5 лет у матерей с отсутствием индикации CMV ($p< 0,05$).

3.2.2. Влияние экскреции CMV в грудном молоке на здоровье детей

На следующем этапе исследования изучены клинические симптомы и синдромы у детей, получающих грудное молоко с экскрецией цитомегаловируса, результаты в табл.4, рис.5.

В структуре патологии детей, получающих грудное молоко матерей с экскрецией цитомегаловируса, на первое место выходит поражение ЦНС, которое отмечено у 71,4% детей, формирование гипертензионного синдрома наблюдалось у 71,4% пациентов, диссомнии у 51%, мышечная дистония у 69,3%, частые ОРВИ у 38,7%, что значительно превышает соответствующие показатели детей, находящихся на вскармливании молоком без экскреции CMV и контрольной групп.

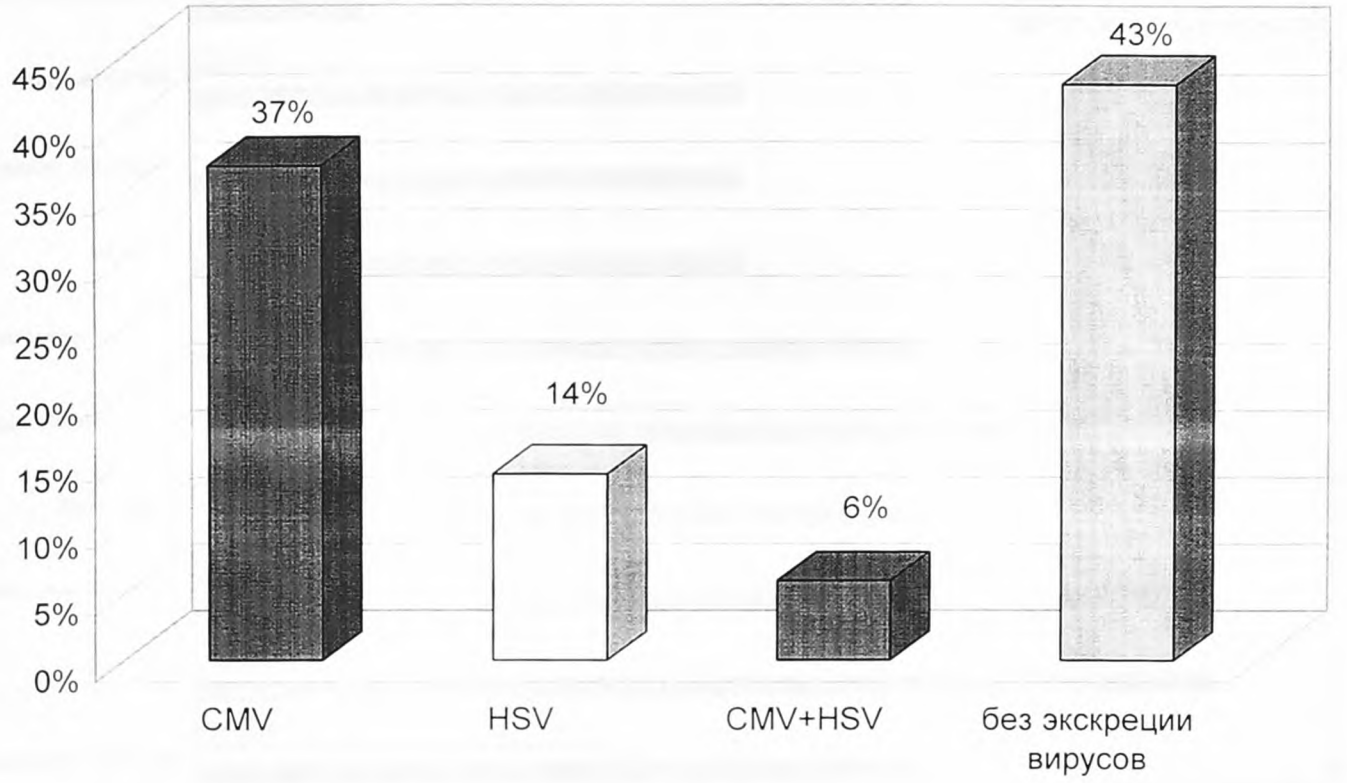

Рисунок 4. Частота выделения DNA герпесвирусов с грудным молоком лактирующих женщин методом PCR, %

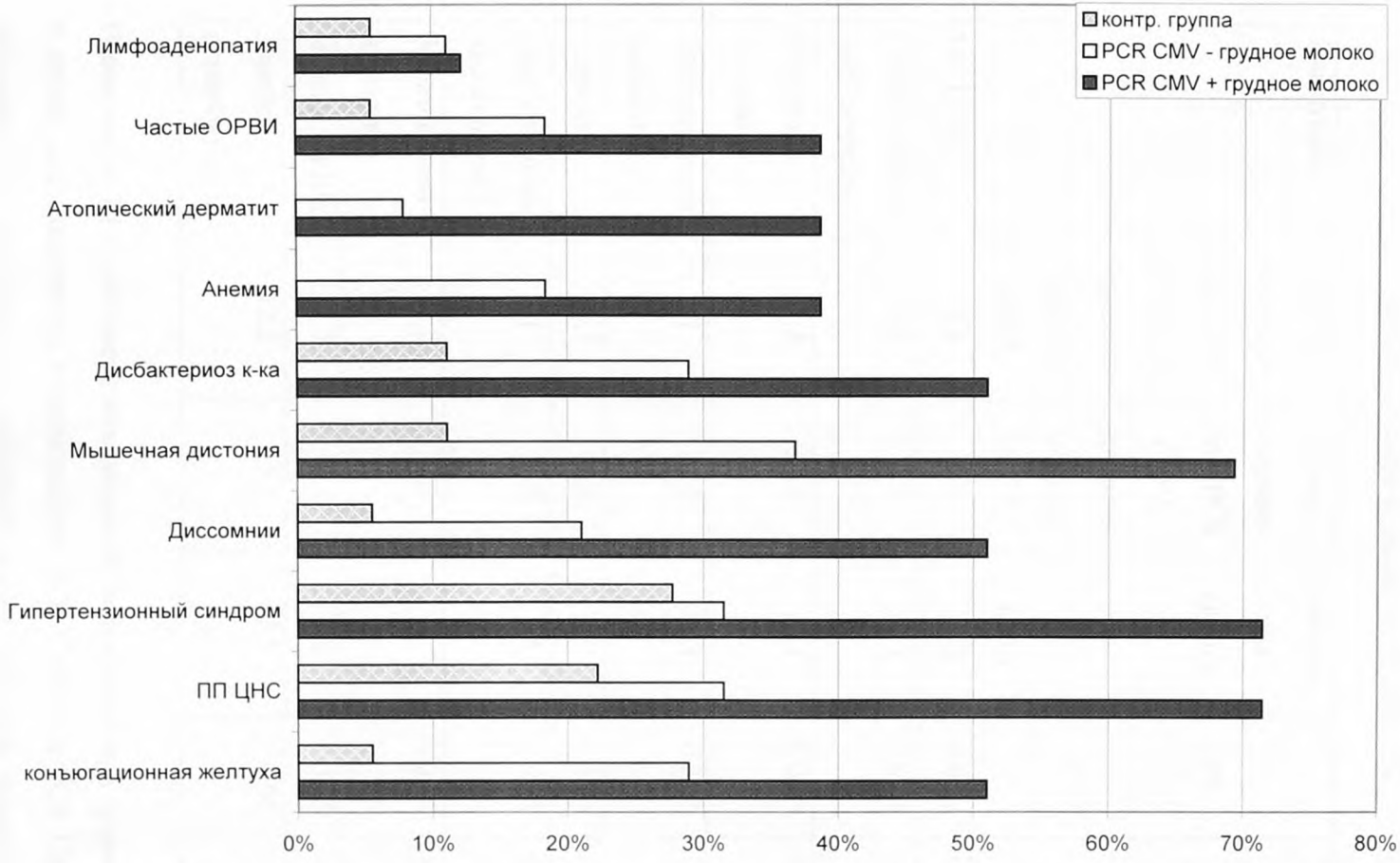

Рисунок 5. Частота клинических симптомов у детей, находящихся на грудном вскармливании с экскрецией CMV

Таблица 4

Частота клинических симптомов у детей, находящихся на грудном вскармливании с экскрецией CMV, %

Симптомы	Дети, получающие PCR CMV + грудное молоко n=49	Дети, получающие PCR CMV- грудное молоко n=38	Контрольная группа n=18	P1	P2	P3
ПП ЦНС	71,4	31,5	22,2	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Гипертензионный синдром	71,4	31,5	27,7	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Мышечная дистония	69,3	36,8	11,1	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Дисбактериоз кишечника	51	28,9	11,1	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Анемия	38,7	18,4	0	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Конъюгационная желтуха	31	28,9	5,5	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Атопический дерматит	10,2	7,89	0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Частые ОРВИ	38,7	18,4	5,5	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Лимфоаденопатия	12,2	11,1	5,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: P1 – достоверность различий показателей при сравнении клиники у детей, находящихся на вскармливании PCR CMV + и PCR CMV - грудным молоком; P2 - достоверность различий показателей при сравнении клиники у

детей, находящихся на вскармливании PCR CMV + грудным молоком и контрольной группой детей; Р3 - достоверность различий показателей при сравнении клиники у детей, получающих грудное молоко без экскреции вирусов и здоровых детей.

Показана роль CMV-инфекции в формировании анемии у 38,7% детей, дисбактериоза кишечника у 51% пациентов основной группы. Таким образом, дети, находящиеся на вскармливании PCR CMV+ грудным молоком, имеют ухудшение показателей здоровья с увеличением частоты поражения нервной системы и развитием синдромов: гипертензионный ($p<0,05$), мышечной дистонии ($p<0,05$), диссомнии ($p<0,05$), дисбиоза кишечника ($p<0,05$), анемии ($p<0,05$), ОРВИ ($p<0,05$), в отличие от контрольной группы здоровых детей.

Реактивация CMV-инфекции и экскреция CMV с грудным молоком лактирующих женщин, ведет к ухудшению качественных показателей здоровья ребенка (табл.5, рис.6). Установлено, что у детей, вскармливающиеся инфицированным грудным молоком, отмечается низкая ежемесячная прибавка в весе во втором полугодии жизни. Так, в возрасте 9 месяцев, дети, вскармливающиеся PCR CMV+позитивным грудным молоком, имеют низкую массу тела (8266±208,6грамм), в отличие от детей, вскармливающиеся PCR CMV-негативным грудным молоком (9100±257,5грамм) и контрольной группой (9650±174,3грамм), $p<0,05$. В возрасте 1-го года дети, находящиеся на вскармливании PCR CMV+позитивным молоком имеют низкий вес (9010±225,3грамм), в сравнении с детьми, получающих PCR CMV-негативное грудное молоко-10050±249,7грамм, ($p<0,05$), и детьми контрольной группы-10600±154,6, ($p<0,001$).

Полученные результаты, свидетельствуют о значимости экскреции цитомегаловируса в грудном молоке, как фактора риска в формировании гипотрофии у детей до года.

Таблица 5

Динамика массы тела у детей до года, M±m

Возраст, месяцы	Дети до 1-го года			p^1	p^2	p^3
	Получающие PCR CMV+грудное молоко, n=30	Получающие PCR CMV-грудное молоко, n=30	Контрольная группа n=18			
Вес при рождении	3000±256,8	3154±221,5	3360±110,2	>0,05	>0,05	>0,05
1 месяц	3550±262,7	3745±228,9	4050±102,1	>0,05	>0,05	>0,05
3 м есяца	5100±211,5	5345±229,7	5650±221,6	>0,05	>0,05	>0,05
6 месяцев	6900±217,5	7445±228,7	7750±137,6	<0,05	>0,05	>0,05
9 месяцев	8266±208,6	9100±257,5	9650±174,3	<0,001	>0,05	<0,05
12 месяцев	9010±225,3	10050±249,7	10600±154,6	<0,001	<0,05	<0,01

Примечание: p^1, p^2 - сопоставление показателей между изучаемыми и контрольной группами; p^3 - достоверность показателей между PCR-негативной и PCR-позитивной группами.

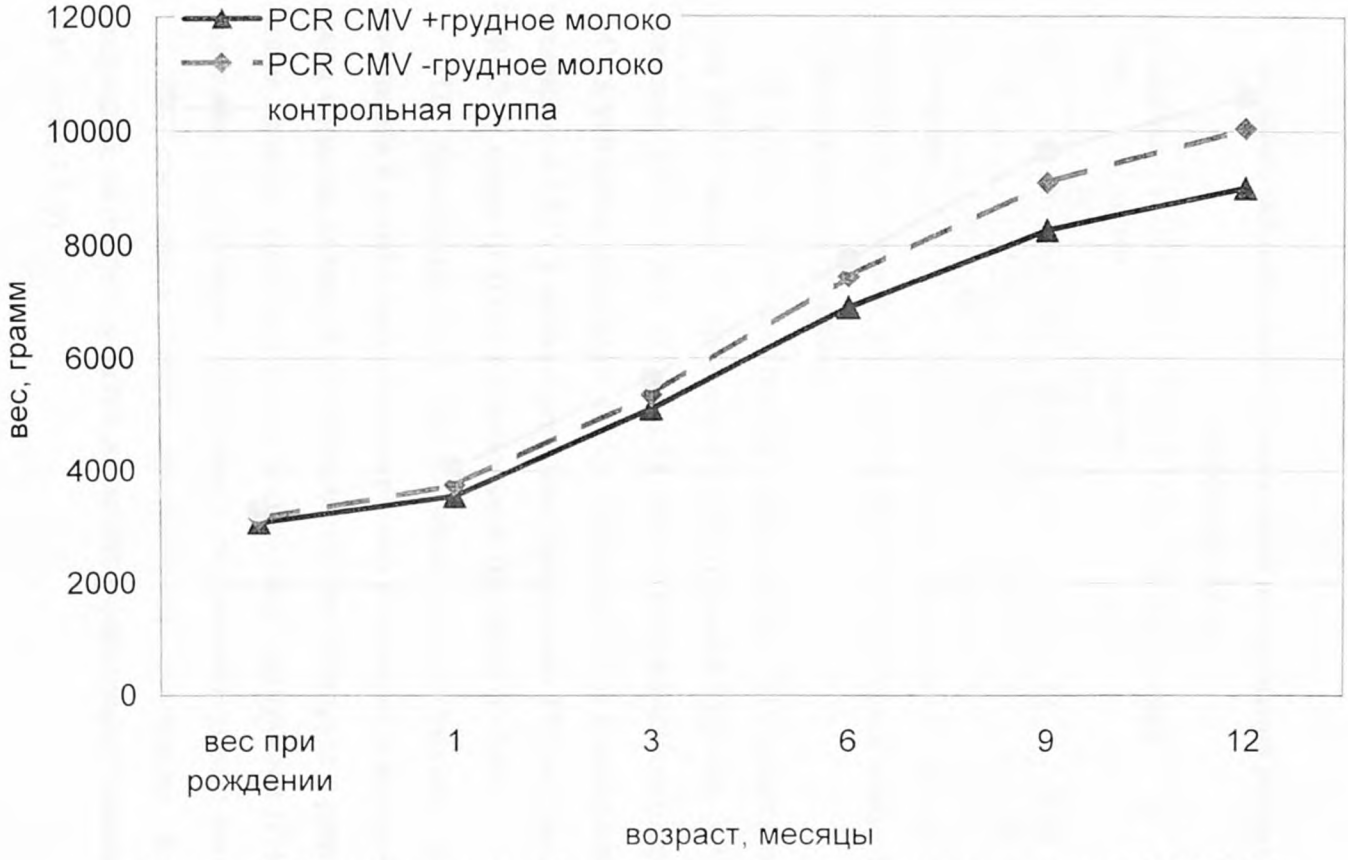

Рисунок 6. Динамика весовой кривой у детей до года, получающих PCR CMV +позитивное грудное молоко

3.2.3. Цитокиновый состав крови детей с цитомегаловирусной инфекцией

Одновременно изучено содержание цитокинов в сыворотке крови детей с активной репликацией CMV-инфекции (табл.6, рис.7).

Таблица 6

Содержание цитокинов в крови детей при активной репликации CMV-инфекции (M±m)

Цитокины, пг/мл	PCR CMV+ крови, n=15	PCR CMV– крови, n=15	Контрольная группа, n=18	p^1	p^2	p^3
IFN-γ	87,83±15,95	48,86±2,78	23,21±5,84	<0,05	<0,05	<0,05
TNF-α	7,7±0,46	5,57±0,73	4,46±1,18	<0,05	>0,05	<0,05
IL-4	1,66±1,23	3,27±1,1	2,88±1,18	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p^1, p^2 - сопоставление показателей между изучаемыми и контрольной группами; p^3 - достоверность показателей между PCR-негативной и PCR-позитивной группами.

В группе детей с активной репликацией CMV содержание в сыворотке крови IFN-γ выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$) и группой сравнения (PCR CMV -) ($p<0,05$), что подтверждает значимость репликации CMV в усилении продукции IFN-γ. Уровень TNF-α в сыворотке крови детей с репликацией CMV в крови превышает продукцию TNF-α у детей негативных в PCR CMV крови ($p<0,05$) и контрольной группами ($p<0,05$).

По продукции IL-4 не выявлено статистических различий между значениями у детей с цитомегаловирусной инфекцией и контрольной группами. Таким образом, активная репликация цитомегаловируса в раннем возрасте, по нашим данным, сопровождается повышенной продукцией IFN-γ и TNF-α, по сравнению со здоровыми, что согласуется с литературными данными [101].

На следующем этапе исследования проведено изучение между продукцией цитокинов у детей и частотой определения специфических IgG к CMV (табл.7,8,9).

Таблица 7

Содержание IFN-γ в крови детей

Уровень IFN-γ в крови детей, пг/мл	Дети раннего возраста, n=37		Частота обнаружения указанных титров IgG к CMV в ИФА у детей			Частота обнаружения высоких титров IgG CMV у детей (1/12800-1/25600)		% позитивных результатов PCR DNA CMV крови у детей		% позитивных результатов PCR DNA CMV грудного молока	
	Абс. число	%	IgG к CMV	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
0-60	15	40,54	1/100-1/400	11	73,3	2	13,33	9	60	9	60
61-100	12	32,43	1/800-1/1600	7	58,3	1	8,33	4	33,3	9	75
101-213	10	27,03	1/3200-1/12800	6	60	1	10	6	60	8	80

Таблица 8

Содержание TNF-α в крови детей

Уровень TNF-α в крови детей, пг/мл	Дети раннего возраста, n=36		Частота обнаружения указанных титров IgG к CMV в ИФА у детей			Частота обнаружения высоких титров IgG CMV у детей (1/12800-1/25600)		% позитивных результатов PCR DNA CMV крови у детей		% позитивных результатов PCR DNA CMV грудного молока	
	Абс. число	%	IgG к CMV	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
3-8	25	69,44	1/100-1/400	17	68	4	16	11	44	17	68
9-13	8	22,22	1/800-1/1600	3	37,5	2	25	3	37,5	5	62,5
17-31	3	8,34	1/3200-1/6400	1	33,33	1	33,33	1	33,33	2	66,66

Таблица 9

Содержание IL-4 в крови детей

Уровень IL-4 в крови детей, пг/мл	Дети раннего возраста, n=36		Частота обнаружения указанных титров IgG к CMV в ИФА у детей			Частота обнаружения высоких титров IgG CMV у детей (1/12800-1/25600)		% позитивных результатов PCR DNA CMV крови у детей		% позитивных результатов PCR DNA CMV грудного молока	
	Абс. число	%	IgG к CMV	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
0-5	22	61,1	1/100-1/400	12	54,5*	8	36,4**	3	22,7*	15	68,2
6-12	8	22,2	1/200-1/800	3	37,5	1	12,5	4	50	4	50
23-31	6	16,7	1/100	1	16,7*	0	0**	4	66,7*	3	50

Примечание: * - $p<0,05$, **-$p<0,01$

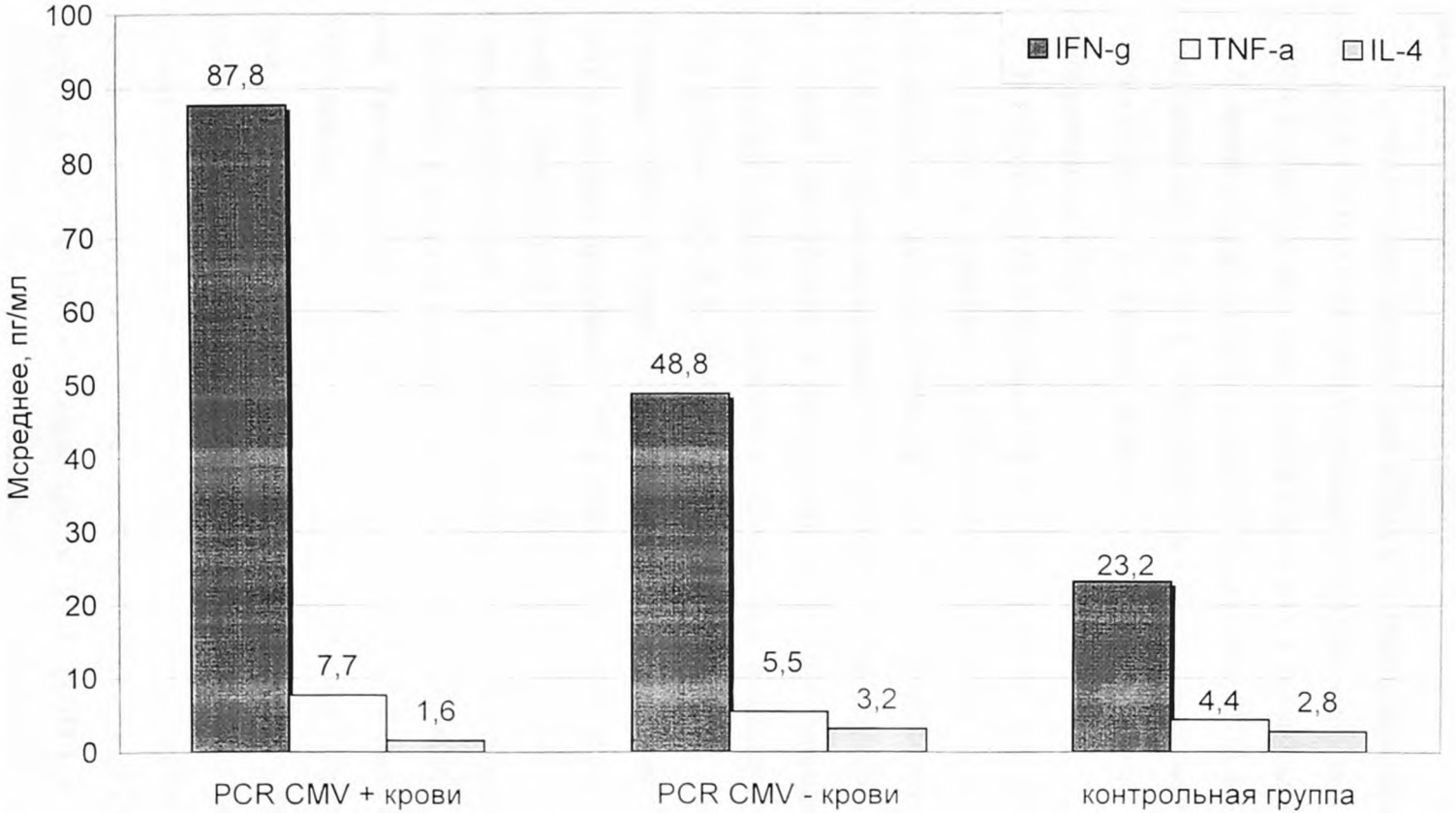

Рисунок 7. Содержание цитокинов в крови детей при активной CMV-инфекции

По нашим данным, у 40,54% детей отмечена низкая продукция IFN-γ в сыворотке (0-60 пг/мл), у 32,43% - средняя (61-100 пг/мл), а высокая продукция IFN-γ (101-213 пг/мл) - у 27,03% детей.

У детей с низкой продукцией IFN-γ, в 73,3% случаев определялись низкие титры IgG к CMV (1/100-1/400) и только у 13,33% - высокие титры IgG к CMV (1/12800-1/25600), в 60% определялся DNA CMV в крови (табл.7).

У детей со средней продукцией IFN-γ методом ИФА в 58,3% выявлялись низкие титры IgG к CMV (1/800-1/1600), а в 8,33% - высокие титры IgG к CMV (1/12800-1/25600). В данной группе 75% детей получали грудное молоко, инфицированным CMV.

В группе детей с высокой продукцией IFN-γ у 60% детей определялись IgG к CMV в пределах 1/3200-1/6400, и только у 1 ребенка (10%)-обнаруживались высокие титры IgG к CMV (1/25600). При этом индикация DNA CMV в крови выявлено в 60% случаев. Таким образом, установлено, что чем слабее способность к продукции IFN-γ, тем меньше способность к антителообразованию. Аналогичное иследование проведено по отношению к TNF-α и IL-4 (табл.8,9). У большинства детей (69,44%) установлена низкая продукция TNF-α в крови (3,0-8,0 пг/мл), в 22,22% случаев – средняя (9,0-13 пг/мл), а высокая продукция TNF-α отмечена у 8,34% детей. В группе детей с низкой продукцией TNF-α отмечена низкая способность к антителообразованию, т.е. у 68% детей IgG к CMV опрделялись в пределах 1/100-1/400, а высокие титры IgG к CMV (1/12800-1/25600) – выявлены у 16% детей. Тогда как у детей со средней продукцией TNF-α чаще выявлялись IgG к CMV в пределах 1/800-1/1600 – 37,5%, а в 25% случаев - определялись высокие титры IgG к CMV. У детей с высокой продукцией TNF-α одинаково в 33,33% случаев определялись низкие (1/3200) и высокие титры IgG к CMV (1/12800). По содержанию IL-4 группы поделены на 3 подгруппы: слабая продукция (0-5,0 пг/мл) отмечена у 61,1% детей, средняя (6,0-12 пг/мл) – у 22,2%, сильная (23-31 пг/мл) – у 16,7%. Низкие титры IgG к CMV (1/100) у детей со слабой

продукцией IL-4 определялась в 54,5% случаев, по сравнению с группой детей с сильной продукцией IL-4, где низкие титры выявлены у 16,7% детей ($p<0,05$). Тогда как высокие титры IgG к CMV не определялись в последней группе, по сравнению с группой детей со слабой продукцией IL-4, где в 36,4% - определялись высокие IgG к CMV (1/12800-1/25600).

Изучение корреляционных связей между продукцией цитокинов в сыворотке и индикацией DNA CMV выявило высокий уровень взаимосвязи между содержанием IFN-γ и определением DNA CMV в крови ($r=0,96$; $p<0,05$). Получена прямая зависимость между уровнем IFN-γ и TNF-α в сыворотке детей ($r=0,48$; $p<0,01$). Определена отрицательная корреляционная связь между индикацией DNA CMV в сыворотке и обнаружением специфических IgG к CMV ($r=-0,73$; $p<0,01$).

Клинический случай, иллюстрирующий роль активной цитомегаловирусной инфекции в ухудшении качественных показателей здоровья детей, представлен ниже:

Ребенок Д.П., 1 год, обратились на прием в АЦМ "Семья и здоровое поколение" с жалобами на задержку физического развития-дефицит веса,прерывистый сон. Ребенок от II беременности, отягощенная в сроке 6 недель токсикозом в виде тошноты, ОРВИ в 14 недель, угрозы невынашивания в сроках 17-18, 32, 36 недель гестации. Роды в сроке 38-39 недель. Вес при рождении 2740 гр., длина тела-49 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Грудное вскармливание до 6 месяцев, с 6 месяцев-ввели прикормы, до настоящего времени получала дополнительно грудное молоко. До 4 месяцев пребывала достаточно в весе, после 4 месяцев стали отмечать задержку. В возрасте 4 и 7 месяцев позитивный результат PCR CMV в моче, но дальнейшего обследования не проводилось, этиотропную терапию ребенок не получил. Из перенесенных заболеваний 3 эпизода ОРВИ. Осмотр ребенка в возрасте 1-го года показал, что девочка негативна на осмотр. Кожные покровы бледные, чистые. Пониженного питания (вес фактический-8200 гр.).

*Пальпируются мелкие множественные заднешейные лимфатические узлы до 0,5-0,8 см, безболезненные, не спаянные с окружающей тканью. Живот мягкий, печень +1,0 см из-под края реберной дуги, край эластичен, селезенка не пальпируется. Стул, диурез-адекватны. В сыворотке крови у ребенка обнаружены маркеры цитомегаловирусной инфекции: IgG CMV-1/800, IgM CMV-не обнаружены, PCR CMV мочи-позитивный результат. В ОАК: Hb-108 г/л, эритроциты-3,97*10¹²/л, L-5,6*10⁹/л, п/я-1%, с/я-14%, лимфоциты-72%, моноциты-10%, СОЭ-5мм/ч. Биохимический анализ крови в пределах возрастной нормы. Уровень содержания цитокинов в сыворотке: IFN-γ-39 пг/мл, TNF-α-3 пг/мл, IL-4-5,9 пг/мл. У матери в крови выявлены высокие титры IgG к CMV-1 25600, IgM CMV-не обнаружены, и наличие индикации DNA CMV в грудном молоке. Уровень содержания цитокинов в грудном молоке: IFN-γ-212 пг/мл, TNF-α-13 пг/мл, IL-4 пг/мл. Таким образом, на основании клинических и лабораторных данных ребенка была констатирована Цитомегаловирусная инфекция, репликативная форма. Дефицитная анемия 1 степени. Девочке рекомендован курс противовирусной и иммунотропной терапии: фамвиром и «Виферoном» 150000 МЕ в ректальных свечах по схеме: 2 свечи ежедневно с 12 часовым интервалом в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю по 2 свечи в сутки с 12 часовым интервалом в течение 3-х недель. Учитывая позитивный результат в PCR на CMV, женщине рекомендован курс противовирусной терапии-фамвиром 250 мг три раза в день курсом 7 дней. Через 2 месяца после завершения курса противовирусной и иммунотропной, рекомендовано контрольное обследование сыворотке крови, мочи, грудного молока. После проведения курса противовирусной и иммунотропной терапии отмечена положительная динамика: девочка стала лучше спать, начала пребывать в весе. В динамике отмечено снижение маркеров цитомегаловирусной инфекции: IgG CMV-1/400, IgM-не обнаружены, PCR DNA CMV мочи-отрицательный результат. У матери в ИФА снижение IgG CMV до 1 12800, PCR DNA CMV грудного молока-отрицательный результат. Таким*

образом, показана роль ЦМВ в ухудшении качественных показателей здоровья и эффективность противовирусной терапии.

Проанализировано влияние содержания IFN-γ в крови на частоту и продолжительность течения ОРВИ.

Таблица 10

Уровень IFN-γ в крови и частота и длительность эпизодов ОРВИ за год у детей раннего возраста, M±m

Уровень IFN-γ в крови, пг/мл	Частота ОРВИ за год	Длительность заболевания, дни
39,45±4,47	4,0±0,2	8,5±0,4
65,1±8,53	1,6±0,12	6,0±0,31
P	<0,001	<0,01

Примечание: p-сопоставление показателей между низкими и высокими значениями IFN-γ

Содержание IFN-γ в крови часто болеющих детей (4 и более раз в год) достоверно ниже (39,45±4,47 пг/мл), чем у детей, болеющих реже (65,1±8,53 пг/мл), $p<0,05$. Выявлена четкая тенденция к сокращению длительности заболевания с увеличением IFN-γ в крови. В группе детей с низким содержанием IFN-γ в крови продолжительность заболевания была достоверно дольше (6,0±0,31), чем в группе детей с высоким его содержанием (8,5±0,4), $p<0,01$-табл. 10, рис.8.

Таким образом, сопоставление показателей IFN-γ в крови детей в возрасте 1-1,5 лет показало низкую способность к интерферонообразованию, что способствует частому возникновению и длительному течению ОРВИ.

Низкая активность цитокинового ответа на цитомегаловирус является патогенетическим основанием для заместительного введения интерферонов у детей с активной цитомегаловирусной инфекцией.

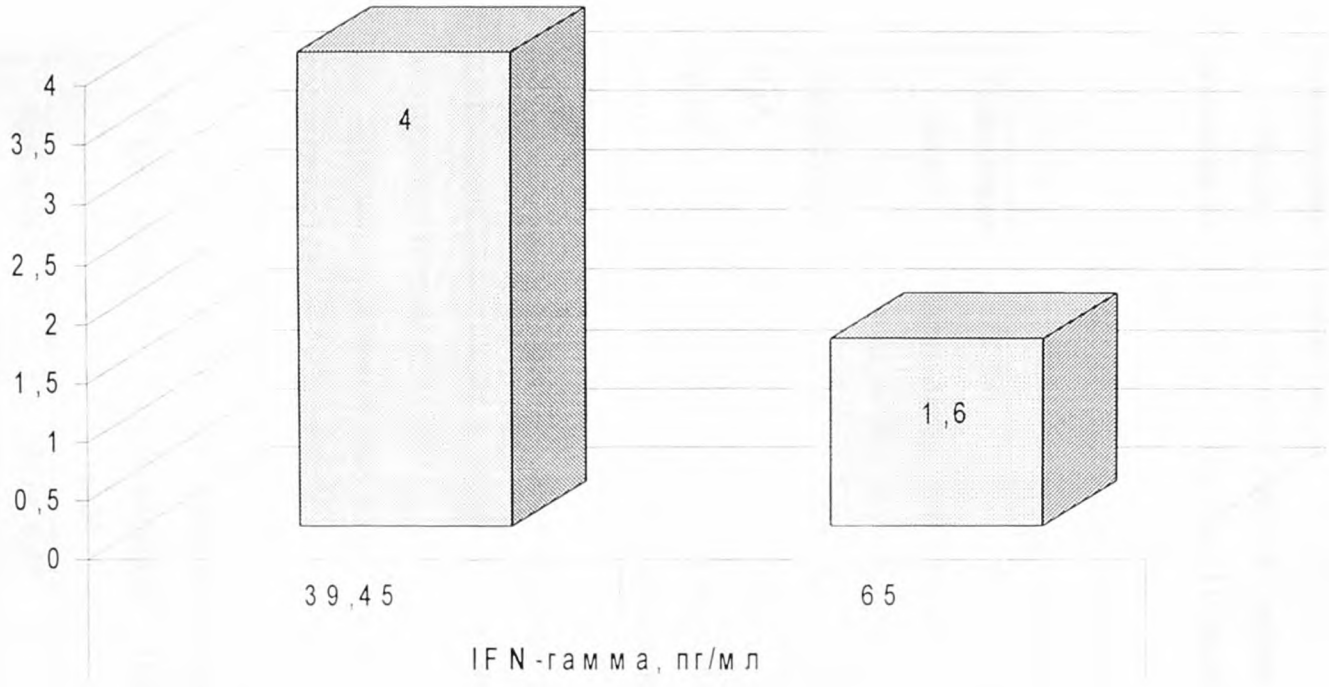

Рисунок 8. Уровень IFN-гамма и частота ОРВИ у детей до года

3.3. Иммунобиологический состав грудного молока.

3.3.1. Содержание лактоферрина и sIgA в грудном молоке матерей с цитомегаловирусной инфекцией

Исследован иммунологический состав грудного молока матерей с цитомегаловирусной инфекцией (табл.11, рис.9).

Таблица 11

Содержание лактоферрина, sIgA в грудном молоке матерей с цитомегаловирусной инфекцией (M±m)

Показатели (мг/л)	PCR+ Позитивная группа, n=20	PCR- негативная группа, n=17	Контрольная группа, n=18	P^1	P^2
Лактоферрин	207,8±12,04	215±7,42	680,76±35,4	<0,01	<0,01
sIgA	226,8±29,5	231,52±42,3	518,5±34,02	<0,001	<0,001

Примечание: P^1- достоверность показателей между PCR-позитивной и контрольной группами, P^2- достоверность показателей между PCR-негативной и контрольной группами.

Изучение показателей лактоферрина, sIgA в грудном молоке выявило достоверное снижение их в обеих группах при сопоставлении с параметрами контрольной группы (p<0,01).

Изучено содержание sIgA в грудном молоке в зависимости от кратности родов (табл.12).

Таблица 12

Содержание sIgA и лактоферрина у первородящих матерей, M±m

Показатели	Первородящие n=24	Повторнородящие n=13	p
sIgA,мг/л	261±36,45	140±27,7	p<0,01
Лактоферрин, мг/л	230±9,09	212±8,6	p>0,05

Примечание: p- сопоставление различий показателей

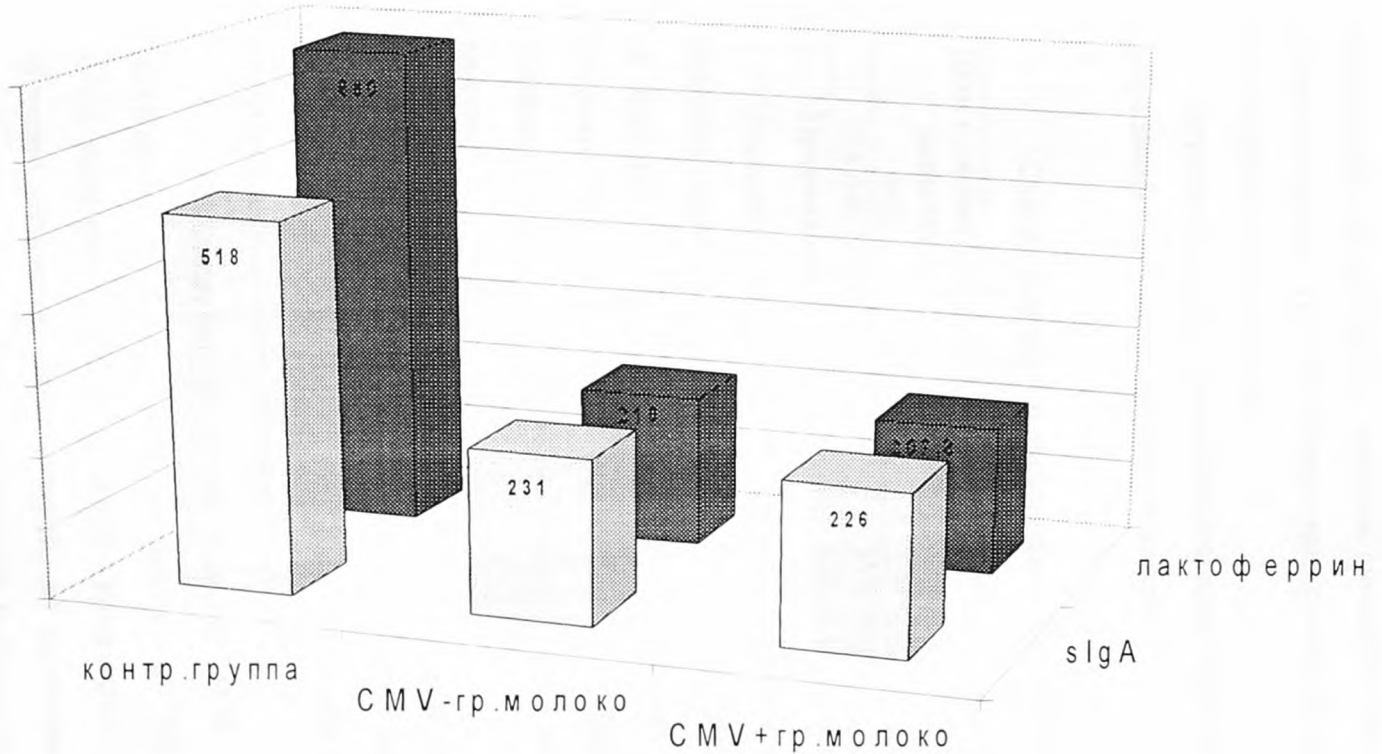

Рисунок 9. Уровень лактоферрина и sIgA в грудном молоке лактирующих женщин при экскреции DNA CMV, мг/л

Выявлено статистически достоверное снижение количества sIgA в грудном молоке повторнородящих женщин ($p<0,01$). Следовательно, с увеличением числа родов у женщин снижается иммунологическая ценность молока по уровню sIgA, что может отрицательно повлиять на восприимчивость новорожденных к инфекциям.

Изучено развитие дисбактериоза кишечника у детей во взаимосвязи с содержанием sIgA в грудном молоке матери.

Таблица 13

Содержание sIgA и дисбактериоз кишечника у детей (M±m)

Дети с дисбактериозом кишечника n=22	Дети без дисбактериоза кишечника n=22	p
188,04±29,34	358±38,04	< 0,05

Примечание: p- сопоставление различий показателей

Выявлено, что группа детей с развитием дисбактериоза кишечника получала грудное молоко с низким содержанием sIgA, по сравнению с детьми, не имевших дисбиоза кишечника и получавших грудное молоко с более высокими показателями sIgA ($p < 0,05$). Таким образом, у детей, получающих материнское молоко с низким уровнем sIgA, чаще формируется дисбиоз кишечника (табл.13).

По данным литературы при внутриутробном инфицировании плода цитомегаловирусом нарушается формирование микробиоценоза кишечника [73]. С этих позиций изучен микроэкологический состав кишечника у детей, получающих PCR CMV+позитивное молоко.

У большинства детей, получающих PCR CMV+позитивное молоко, наблюдались нарушения микробиоценоза. У 51% детей, получающих PCR CMV+позитивное молоко, снижено количество бифидобактерий, в 11% - снижено количество лактобактерий, по сравнению с данными контрольной группы. У детей на фоне сниженной бифидофлоры, отмечается повышение количественного уровня условно-патогенной микрофлоры: у 35%-высевался

золотистый стафилококк, у 27% детей дисбактериоз кишечника был смешанной этиологии (золотистый стафилококк с энтерококком, дрожжевыми грибами рода Кандида, клебсиеллой), у 24%-высевалась кишечная палочка гемолитическая и со сниженной ферментативной активностью, у 22%-энтерококки (табл. 14).

Таким образом, при вскармливании PCR CMV+позитивным грудным молоком, у детей нарушается формирование микробиоценоза кишечника. Глубокие нарушения микроэкологии кишечника сопровождаются нарушением многих звеньев обмена веществ и снижение резистентности организма, тем самым в свою очередь усугубляет течение вирусных инфекций.

Также изучено содержание цитокинов в грудном молоке женщин при дефиците sIgA.

Таблица 15

Содержание цитокинов в грудном молоке при низких значениях sIgA, M±m

Уровень sIgA в гр.молоке, мг/л	Содержание цитокинов в грудном молоке, пг/мл		
	IFN-γ	TNF-α	IL-4
62-347, n=19	140,1±20,5	9,48±0,84	11,63±4,5
348-632, n=8	80,6±22,8	16,11±6,14	27,45±14,7
P	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p- сопоставление различий показателей

Установлено, что в грудном молоке с низкими значениями sIgA содержание IFN-γ достоверно выше, по сравнению с показателями грудного молока с высокими значениями sIgA ($p<0,05$) – табл.15.

3.3.2. Содержание цитокинов в грудном молоке лактирующих женщин с экскрецией DNA CMV.

На следующем этапе изучено содержание цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-4) в грудном молоке с экскрецией DNA CMV в молоке лактирующих матерей (табл.16, рис.10).

Таблица 14

Частота микроэкологических нарушений у детей с герпетическими инфекциями, %

Микроорганизмы	Пределы колебаний	Биоценоз кишечника у детей, получающих PCR CMV+позитивное молоко, n=45	Биоценоз кишечника у детей контрольной группы, n=18	p
Бифидобактерии	10_4-10_6 (↓)	51	11,2	<0,05
Лактобактерии	10_5(↓)	11	5,6	>0,05
Общее количество кишечных палочек, из них: -гемолитические	10_7 (↑)	24	0	<0,01
-со слабой ферментацией	Более 10%	24	11,2	>0,05
Протеи	Не обнаружены	0	0	>0,05
Клебсиеллы	10_4-10_6 (↑)	13	0	<0,05
Прочие (энтеробактер, циторобактер)	10_7-10 (↑)	13	0	<0,05
Стафилококк золотистый	10_4 (↑)	35	0	<0,01
Энтерококки	10_7-10 (↑)	22	0	<0,05
Кокковые формы	Не обнаружены	0	11,2	>0,05
Дрожжевые грибы рода Кандида	Более 10_4 (↑)	11	0	>0,05
Синегнойная палочка и др. неферментирующие палочки	Не обнаружены	0	0	>0,05
Смешанной этиологии:				
- St. aureus+Ent.faecalis	Обнаружены	9	0	<0,05
- St. aureus+Candida	Обнаружены	9	0	<0,05
- St. aureus+Klebsiella	Обнаружены	9	0	<0,05

Таблица 16

Содержание цитокинов в грудном молоке лактирующих женщин с экскрецией DNA CMV (M±m)

Цитокины, пг/мл	PCR CMV+ n=15	PCR CMV– n=15	Контроль-ная группа, n=18	p^1	p^2	p^3
IFN-γ	128,6±42,32	67,83±5,98	4,82±2,68	<0,001	<0,001	>0,05
TNF-α	7,62±0,43	6,37±0,59	3,5±0,2	<0,001	<0,001	>0,05
IL-4	4,5±1,52	4,7±1,49	3,11±2,51	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p^1, p^2 - сопоставление показателей между изучаемыми и контрольной группами; p^3 - достоверность показателей между PCR-негативной и PCR-позитивной группами.

В группе матерей с экскрецией цитомегаловируса в грудном молоке содержание IFN-γ и TNF-α выше по сравнению с показателями контрольной группой, ($p<0,001$). В грудном молоке у матерей, являющихся носителями цитомегаловирусной инфекцией, но не экскретировавших CMV с грудным молоком, уровень IFN-γ и TNF-α выше, по сравнению с данными контрольной группы, ($p<0,001$). Установлена обратная корреляционная связь между содержанием провоспалительного цитокина TNF-α в грудном молоке лактирующих матерей и весом ребенка ($r=-0,54$, $p<0,01$). По уровню IL-4 в грудном молоке лактирующих женщин не выявлено статистических различий между изучаемыми группами.

На следующем этапе изучено содержание цитокинов в грудном молоке у лактирующих матерей в зависимости от активности (табл. 17,18,19).

У большинства женщин (77,8%) отмечается низкий уровень IFN-γ в грудном молоке, при этом частота индикации DNA CMV в молоке составила 37%, по сравнению с группой женщин с высоким содержанием IFN-γ в грудном

молоке, у которых в 100% определялись DNA CMV в молоке ($p<0,001$). При этом в грудном молоке женщин с низким содержанием IFN-γ в молоке, отмечены высокие титры IgG к CMV в 82,14% случаев в сравнении с группой матерей, имеющих средние значения IFN-γ, у которых высокие титры IgG к CMV определялись у 25% ($p<0,001$). По содержанию TNF-α и IL-4 в грудном молоке женщин не выявлено статистических различий.

Таким образом, установлены изменения продукции неспецифических белков (лактоферрина, sIgA) у женщин, экскретировавших CMV с грудным молоком, что снижает иммунобиологические защитные свойства женского молока, тем самым поддерживая репликацию вируса и создавая условия для контаминации условно-патогенной флорой кишечника. Изучение уровня цитокинов в системе «мать-дитя» показало идентичность иммунологических сдвигов по уровню IFN-γ при активной цитомегаловирусной инфекции у лактирующих женщин и их детей.

Таблица 17

Содержание IFN-γ в грудном молоке матерей с CMV-инфекцией

Уровень IFN-γ, пг/мл	Число кормящих матерей n=36		% позитивных результатов PCR DNA CMV грудного молока		Частота обнаружения высоких титров IgG CMV у матерей (1/12800-1/25600)		Частота обнаружения низких титров IgG CMV у матерей (1/100-1/3200)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
30-95	28	77,8	16	37**	23	82,14**	5	17,86*
114-196	4	11,1	2	50	1	25	3	75
212-320	4	11,1	4	100**	4	100**	0	0*

Примечание: * - $p<0,05$, **-$p<0,001$

Таблица 18

Содержание TNF-α в грудном молоке матерей с CMV-инфекцией

Уровень TNF-α, пг/мл	Число кормящих матерей n=35		% позитивных результатов PCR DNA CMV грудного молока		Частота обнаружения высоких титров IgG CMV у матерей (1/12800-1/25600)		Частота обнаружения низких титров IgG CMV у матерей (1/100-1/3200)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
5,0-9,5	25	71,4	15	60	29	82,86	6	17,14
10-14	6	17,1	2	33,3	4	66	2	34
15-25	4	11,5	4	75	3	75	1	25

Таблица 19

Содержание IL-4 в грудном молоке матерей с CMV-инфекцией

Уровень IL-4, пг/мл	Число кормящих матерей n=35		% позитивных результатов PCR DNA CMV грудного молока		Частота обнаружения высоких титров IgG CMV у матерей (1/12800-1/25600)		Частота обнаружения низких титров IgG CMV у матерей (1/1001/400)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
0-8,0	19	54,28	10	52,63	16	84,21	3	15,79
10-29	11	31,42	6	54,54	8	72,73	3	27,27
56-87	5	14,3	4	80	4	80	1	20

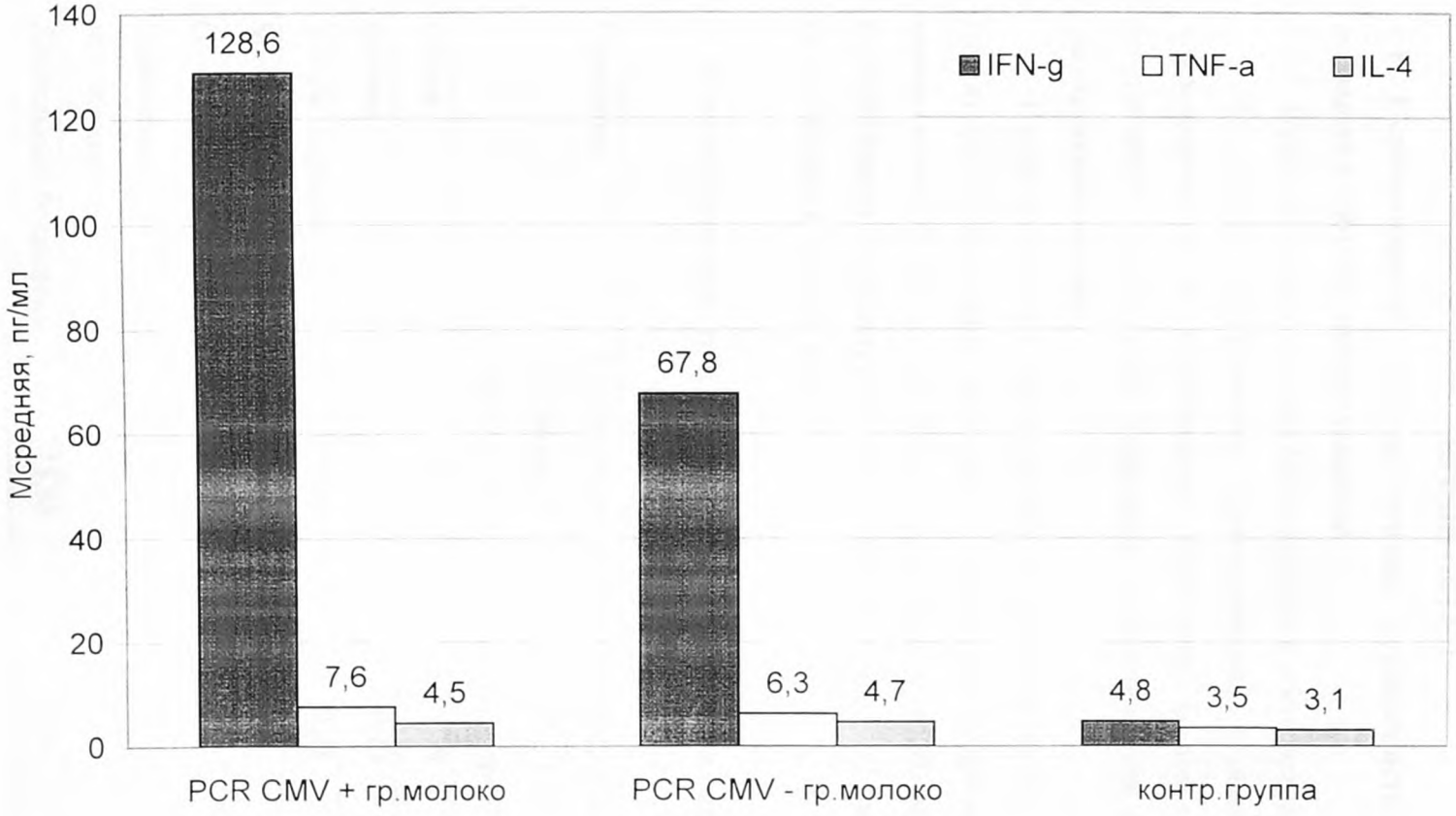

Рисунок 10. Содержание цитокинов в грудном молоке женщин с CMV-инфекцией

ГЛАВА IV

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА У МАТЕРЕЙ И КРОВИ ДЕТЕЙ

4.1. Перинатальные аспекты течения беременности у матерей при дефиците и избытке микроэлементов

4.1.1. Характеристика течения беременности и родов при дефиците цинка

С целью определения прогностической значимости дефицита микронутриентов на качественные показатели здоровья детей проведено лабораторное обследование содержание микроэлементов в сыворотке крови лактирующих женщин.

Изучение течения беременности и родов проведено в 2-х группах: I группу (n=26) составили женщины с дефицитом содержания сывороточного цинка (менее 13 мкмоль/л), II группа сравнения (n=29) включала женщин с нормативными параметрами Zn в крови (более 13 мкмоль/л). Данные представлены в табл.20, рис. 11.

Таблица 20

Течение беременности и интранатального периода у женщин с дефицитом сывороточного цинка, %

Симптомы	Содержание Zn в крови, мкмоль/л		P
	Дефицит Zn, <13 мкмоль/л, n=26	Норма Zn, >13 мкмоль/л, n=29	
Гестоз	38,46	13,79	< 0,05
Анемия	65,38	24,13	< 0,01
Угроза прерывания	38,46	34,48	> 0,05
Многоводие	7,69	0	> 0,05
Обострение хронических заболеваний	19,23	6,89	> 0,05
Длительный безводный	15,38	6,89	> 0,05

период			
Гипоксия	38,46	13,79	< 0,05
Кесарево сечение	15,38	13,79	> 0,05
Преждевременные роды	30,76	6,89	< 0,05

Примечание: р- сопоставление различий показателей

Дефицит цинка в крови был отмечен у 47% лактирующих матерей, а нормальные показатели имели 52% обследованных женщин.

У женщин с дефицитом цинка в крови ретроспективно гестоз диагносцирован в 3 раза чаще ($p<0,05$), в 2,5 раза чаще развивалась анемия ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой (табл.20, рис.11). При сопоставлении данных интранатального периода у женщин с дефицитом цинка и контрольной группы получены статистически значимые различия по частоте встречаемости преждевременных родов ($p<0,05$) и рождения детей с внутриутробной гипоксией ($p<0,05$), табл.20.

4.1.2. Особенности течения беременности при дефиците магния.

В большей степени страдают от дефицита магния беременные женщины, так как потребность в магнии возрастает в 2-3 раза. Нормальный рацион у беременных не в состоянии удовлетворить потребность в элементе. Наиболее распространенным клиническим проявлением дефицита магния при беременности является патологически повышенный тонус матки. Чем тяжелее гестоз, тем глубже дефицит магния в крови беременной и, как следствие, у плода [2]. С этих позиций мы ретроспективно изучили течение беременности у женщин с дефицитом магния в крови (табл.21).

Таблица 21

Течение беременности у женщин с дефицитом магния, %

Осложнения беременности	Содержание Mg в крови, ммоль/л		P
	Дефицит Mg, <0,75 ммоль/л, n=29	Норма Mg, >0,75 ммоль/л, n=26	
Гестоз	58,62	7,69	< 0,05

Анемия	31,03	30,76	> 0,05
Угроза прерывания	48,27	3,84	< 0,05
Многоводие	3,44	3,84	> 0,05
Обострение хронических заболеваний	13,79	6,89	> 0,05

Примечание: р- сопоставление различий показателей

По нашим данным, у женщин с дефицитом магния в крови в 6 раз достоверно чаще развивался гестоз во время беременности ($p<0,001$) и в 14 раз чаще наблюдалась угроза прерывания ($p<0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы с нормативными значениями содержания магния в сыворотке крови (табл.21).

4.1.3. Особенности течения беременности у женщин при избытке иммунотоксических микроэлементов

Определено значение иммунотоксических микроэлементов в развитии осложнений беременности. У лактирующих матерей в послеродовом периоде с высокими значениями кадмия в грудном молоке в 2,5 раза чаще развивалась угроза прерывания ($p<0,05$), в 3 раза чаще наблюдается фетоплацентарная недостаточность ($p<0,05$) по сравнению с показателями матерей, имевших низкие уровень кадмия в грудном молоке (табл.22). У женщин с высокими значениями свинца в грудном молоке в 4 раза чаще развивалась угроза прерывания во время беременности ($p<0,01$) по сравнению с женщинами, имевшими низкие значения содержания свинца в грудном молоке.

У женщин с осложненным течением беременности (угроза прерывания, ФПН) в грудном молоке выявлено повышенное содержание кадмия и свинца ($p<0,05$), что возможно связано с нарушением барьерной функции плаценты в отношении тяжелых металлов с последующим накоплением их в организме женщины, загрязнением окружающей среды (табл.23).

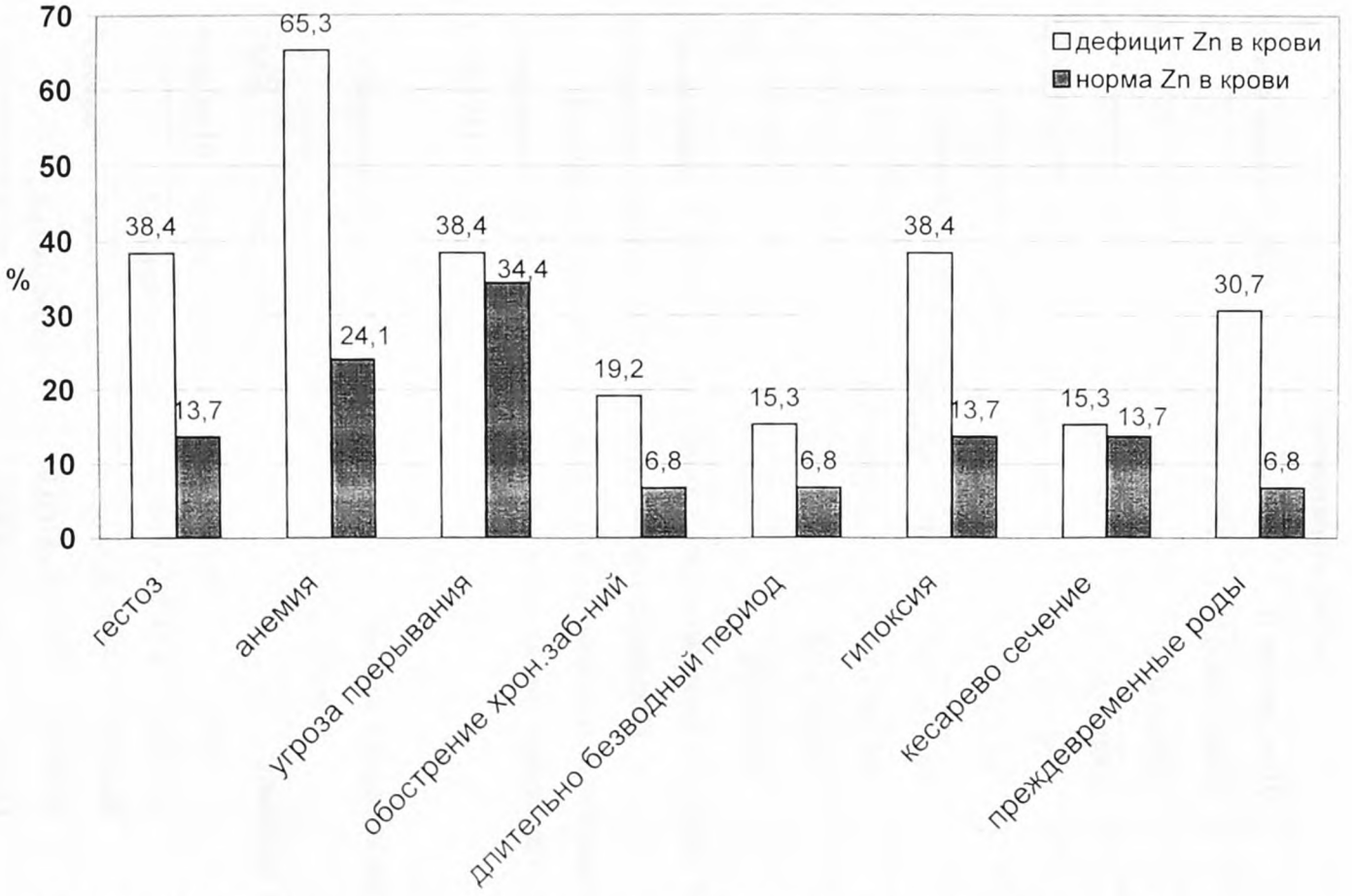

Рисунок 11. Течение беременности у женщин с дефицитом цинка в крови, %

Таблица 23

Уровень микроэлементов в грудном молоке женщин с осложненным течением беременности (M±m)

Микроэлементы,мг/л	I группа, n=21	II группа, n=10	p
Cd	0,0016±0,0004	0,0006±0,0003	< 0,05
Pb	0,011±0,002	0,004±0,002	< 0,05
Cr	0,006±0,001	0,004±0,0006	< 0,05
Zn	0,88±0,19	0,8±0,27	> 0,05
Fe	0,24±0,02	0,21±0,02	> 0,05
Ca	198,23±11,29	209,8±15,65	> 0,05
I	0,071±0,01	0,033±0,006	> 0,05
Se	0,012±0,002	0,012±0,001	> 0,05
Mg	34,47±2,05	35,5±0,84	> 0,05

Примечание: I группа – женщины с осложнениями во время беременности (угроза прерывания, ФПН), II группа – без осложнений

Согласно большинству данных отечественной и зарубежной литературы, нормальное содержание свинца (Pb) в крови не превышает 1,9 мкмоль/л [156,171].

Таблица 24

Уровень содержания токсических микроэлементов в грудном молоке, крови матерей и их детей, (M±m)

ТМЭ, мг/л, n=16	Биологическая среда	M±m	Диапазон значений min	max
Кадмий	Грудное молоко	0,0019±0,00052	0,00011	0,0053
	Кровь матери	0,0015±0,0003	0,00049	0,0048
	Кровь ребенка	0,0018±0,00042	0,00038	0,0066
Свинец	Грудное молоко	0,01±0,0026	0,00064	0,024
	Кровь матери	0,011±0,004	0,0009	0,008

	Кровь ребенка	0,0065±0,0012	0,0014	0,019
Хром	Грудное молоко	0,0069±0,00085	0,0015	0,16
	Кровь матери	0,0082±0,001	0,0024	0,16
	Кровь ребенка	0,0075±0,0011	0,0033	0,022

По нашим данным в группе матерей (n=16) уровень Pb был в пределах допустимого, а в группе детей у 25% (т.е. у 4 из 16 детей) содержание Pb в сыворотке крови был выше допустимого значения, т.е. превышал значение 1,9 мкмоль/л. Нами проведено изучение содержания токсических микроэлементов (ТМЭ) в зрелом женском молоке лактирующих женщин в сроке лактации от 1 до 6 месяцев. Более половины лактирующих женщин имели молоко с допустимым уровнем кадмия и свинца (табл.24,25).

Таблица 25

Частота избытка ТМЭ в грудном молоке лактирующих женщин, %

ТМЭ, мг/л	Количество женщин, n=21	
	Абс.кол-во	%
Кадмий, >0,0046 мг/л	3	14,28
Свинец, >0,03 мг/л	2	9,52

У 14,28% кормящих матерей в грудном молоке выявлены более высокое значение кадмия (>0,0046 мг/л), и у 9,52% - повышенное содержание свинца в грудном молоке (>0,03мг/л). При этом в сыворотке крови этих женщин уровень кадмия был в пределах допустимых значений, т.е. не более 0,0052 мг/л. А у 1 ребенка (4,76%) отмечалось повышенное содержание кадмия в сыворотке крови, у остальных – уровень кадмия был в пределах нормы (табл.24).

Таблица 22

Течение беременности у женщин и содержание токсических микроэлементов в грудном молоке, %

Симптомы	Микроэлементы в грудном молоке, мг/л								
	Кадмий (Cd)		p	Свинец (Pb)		p	Хром (Cr)		p
	высокие показатели > 0,0016 мг/л n=13	низкие показатели < 0,0006 мг/л n=12		Высокие показатели > 0,011 мг/л n=12	низкие показатели < 0,004 мг/л n=13		высокие показатели > 0,006 мг/л n=17	низкие показатели < 0,004 мг/л n=7	
Гестоз	24	16	> 0,05	20	20	> 0,05	25	16	> 0,05
Анемия	16	16	> 0,05	12	20	> 0,05	20	12	> 0,05
Угроза прерывания	68	28	< 0,05	52	12	< 0,05	29	16	> 0,05
Многоводие	4	4	> 0,05	4	4	> 0,05	4	4	> 0,05
ФПН	61		> 0,05	44	38	>0,05	44	38	> 0,05

Примечание: p- сопоставление различий показателей

4.2. Микроэлементный состав грудного молока.

Изучение микроэлементного состава грудного молока проведено у 67 лактирующих матерей. В качестве нормативных параметров были использованы значения медианы для микроэлементов, рекомендуемые Воронцовым И.М. (1999г) и ВОЗ МАГАТЭ (1991г).

По нашим данным в грудном молоке лактирующих женщин дефицит железа отмечен у 93%, цинка - у 85%, кальция – у 87%, цинка – у 80%, магния – у 65%, меди – у 61% матерей (табл.26).

Таблица 26

Частота дефицита микроэлементов в грудном молоке лактирующих женщин, %

Микроэлементы, мг/л, n=46	Количество женщин, %
Железо, <0,45 n=43	93
Селен, <0,019 n=39	85
Кальций, <255 n=40	87
Цинк, <1,6 n=37	80
Магний, <30 n=30	65
Медь, <0,35 n=28	61

Уточнение структуры полинутриентной недостаточности выявил, что дефицит 2 микроэлементов регистрировался у 4,3%, 3-х у 8,7%, 4-х - у 28%, 5-ти - у 52% и 6-ти микроэлементов у 6,6% лактирующих матерей (табл.27).

Таблица 27

Дефицит микроэлементов в грудном молоке лактирующих матерей, %

Характеристика Микроэлементного дефицита	Абсолютное количество, n=46	%
Дефицит 1-го микроэлемента	0	0

Дефицит 2-х микроэлементов	2	4,3
Дефицит 3-х микроэлементов	4	8,7
Дефицит 4-х микроэлементов	13	28,2
Дефицит 5-ти микроэлементов	24	52,2
Дефицит 6-ти микроэлементов	3	6,6

На следующем этапе, уточнена структура полинутриентной недостаточности в грудном молоке матерей при экскреции CMV в грудном молоке (табл.28, рис.12).

Таблица 28

Экскреция CMV с грудным молоком матерей и дефицит микроэлементов, %

Микроэлементный состав грудного молока	PCR CMV+ грудное молоко n=29	PCR CMV – грудное молоко n=20	Контр. группа n=18	p^1	p^2	p^3
Дефицит 1-го МЭ	0	0	11,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Дефицит 2-х МЭ	0	9,5	0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Дефицит 3-х МЭ	8	9,5	0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Дефицит 4-х МЭ	36	19,5	0	> 0,05	<0,01	<0,05
Дефицит 5-ти МЭ	52	52	0	> 0,05	<0,001	<0,001
Дефицит 6-ти МЭ	4	9,5	0	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: p^1- достоверность показателей между PCR-негативной и PCR-позитивной группами; p^2, p^3 - сопоставление показателей между изучаемыми группами и контрольной

Персистенция цитомегаловируса в организме лактирующей матери и экскреция вируса с грудным молоком, сопровождалась достоверным

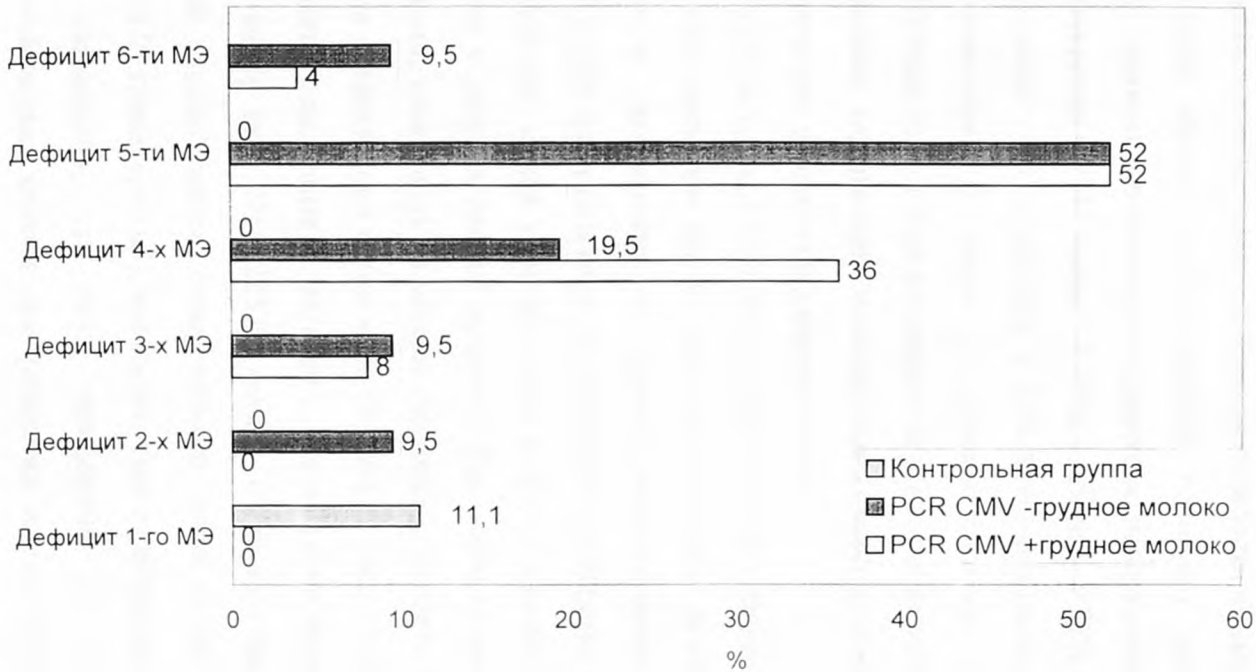

Рисунок 12. Экскреция CMV в грудном молоке матерей и дефицит микроэлементов, %

увеличением дефицита по 4 и 5 макро- и микроэлементам по сравнению с показателями микронутриентов в грудном молоке здоровых женщин ($p<0,01$). Однако достоверных различий по частоте встречаемости дефицита между микронутриентами в грудном молоке женщин с PCR-позитивными и негативными параметрами CMV грудного молока не выявлено (табл.28).

Таким образом, у большинства кормящих женщин в послеродовом периоде выявлена полимикронутриентная недостаточность: дефицит железа диагностирован у 93%, цинка - у 85%, кальция – у 87%, цинка – у 80%, магния – у 65%, меди – у 61% матерей. У 52% женщин выявлен дефицит по 5 макро- и микроэлементам. В связи с вышеуказанными данными, необходимы превентивные технологии коррекции на этапе предконцепционной подготовки.

4.3. Влияние содержания эссенциальных микроэлементов грудного молока на физическое развитие и здоровье детей.

4.3.1. Уровень цинка и состояние здоровья детей раннего возраста.

Нами проведен анализ состояния здоровья детей в возрасте от 1 до 6 месяцев в зависимости от уровня микроэлементов в грудном молоке лактирующих матерей и наличия дефицита в сыворотке крови детей.

Дефицит цинка у матери ведет к формированию задержки физического развития у детей в раннем возрасте. Так, нами установлено, что сниженное содержание цинка в крови матери увеличивает вероятность рождения ребенка с низкими показателями массы и роста (табл.29, рис. 13,14).

Дети, рожденные от матерей с низким уровнем цинка (менее 8 мкмоль/л) имели массу тела 2765±225,83 грамм. Тогда как, вес детей, рожденных от матерей с содержанием сывороточного цинка более 13 мкмоль/л, составил 3393±54,91 грамм ($p<0,05$), что согласуется с литературными данными [19].

Установлено, что дети, рожденные от матерей с достаточной обеспеченностью цинком при рождении имели длину тела больше, чем у матерей с дефицитом цинка. Соответствующие показатели составили 52,05±0,51 и 47,5±0,64 ($p<0,05$).

Выявлено, что окружность головы у детей не зависит от обеспеченности цинком матери. Окружность головы у детей, рожденных от матерей с критическими значениями цинка не отличались от возрастной нормы детей.

Окружность грудной клетки детей, рожденных матерями с содержанием цинка в крови менее 8 мкмоль/л составили 31,47±0,59 в сравнении с детьми, чьи матери имели нормальные показатели цинка (> 13 мкмоль/л) 34,16±0,47 ($p<0,01$).

О тесноте взаимосвязи уровня Zn у матери и параметров физического развития ребенка (табл.30) свидетельствуют полученные нами высокие коэффициенты корреляции цинкобеспеченности матери с массой тела новорожденного ребенка ($r=0,94$; $p<0,05$), ростом ($r=0,98$; $p<0,05$).

Таблица 30

Корреляции между содержанием цинка в крови детей и клиническими симптомами

Симптомы	Цинк в крови	
	корреляции	P
СПНРВ	-0,37	P >0,12
Тремор	-0,24	P >0,32
Негативизм	-0,37	P >0,12
↑ сух.рефлексов	0,47	P >0,12
ОРВИ	-0,56	P < 0,05
СДН	0,23	P >0,32
СПН	0,41	P >0,54
Дисбактериоз	-0,23	P >0,32
Метеозависимость	0,15	P >0,13
ГГС	-0,12	P >0,13
Диссомнии	-0,49	P >0,06
Гипербилирубинемия	0,37	P >0,12
Гипотрофия	-0,46	P < 0,05
Анемия	0,31	P >0,07

Примечание: СПН - синдром пирамидной недостаточности, СДН – синдром двигательных нарушений, ВВС – вегето-висцеральный синдром

Таблица 29

Показатели содержания цинка (Zn) в крови лактирующих женщин и антропометрические данные физического развития детей при рождении (M±m)

Уровень цинка в крови матери, мкмоль/л	Антропометрические данные новорожденных детей				
	Zn, мкмоль/л	Вес, грамм	Рост, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см
< 8 мкмоль/л n=19	7,22±0,12	2765±225,83	47,5±0,64	33±0,59	31,47±0,59
< 13 мкмоль/л n=26	11,4±0,17	3170±145,4	49,28±0,58	33,11±0,63	32,92±0,33
> 13 мкмоль/л n=8	14,7±016	3393±54,91	52,05±0,51	34,14±0,4	34,16±0,47
p^1	-	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
P^2	-	<0,05	<0,001	>0,05	<0,01
p^3	-	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05

Примечание: p^1– достоверность различий показателей при сравнении антропометрических данных у детей, имевших критические значения Zn (<8 мкмоль/л) и пониженные (<13 мкмоль/л); P^2 - достоверность различий показателей при сравнении антропометрических данных у детей, имевших критические значения Zn (<8 мкмоль/л) и нормальные (>13 мкмоль/л); p^3 - достоверность различий показателей при сравнении антропометрических данных у детей, имевших пониженные значения Zn (<13 мкмоль/л) и нормальные (>13 мкмоль/л).

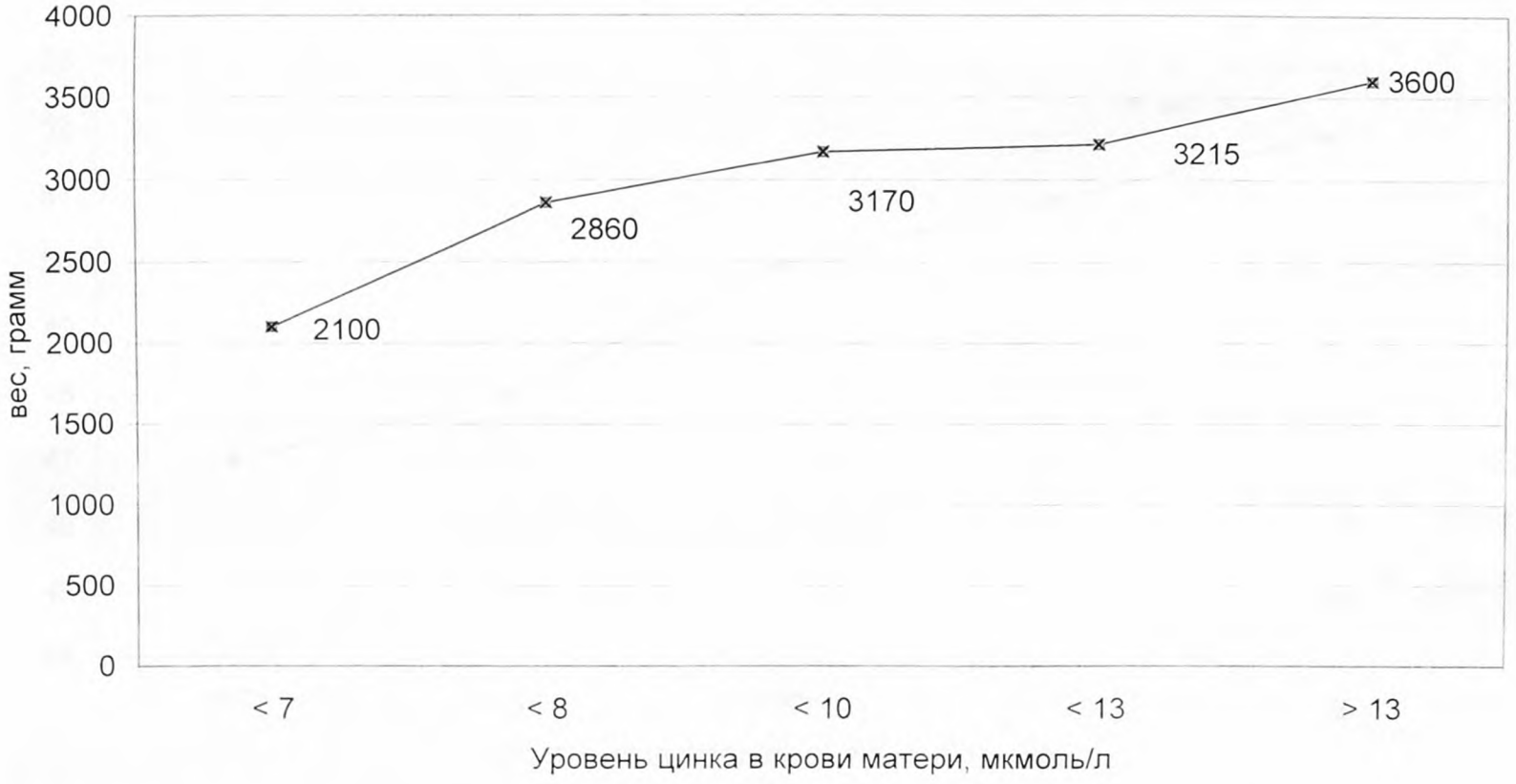

Рисунок 13. Уровень содержания цинка в крови матери и показатели массы тела у детей при рождении

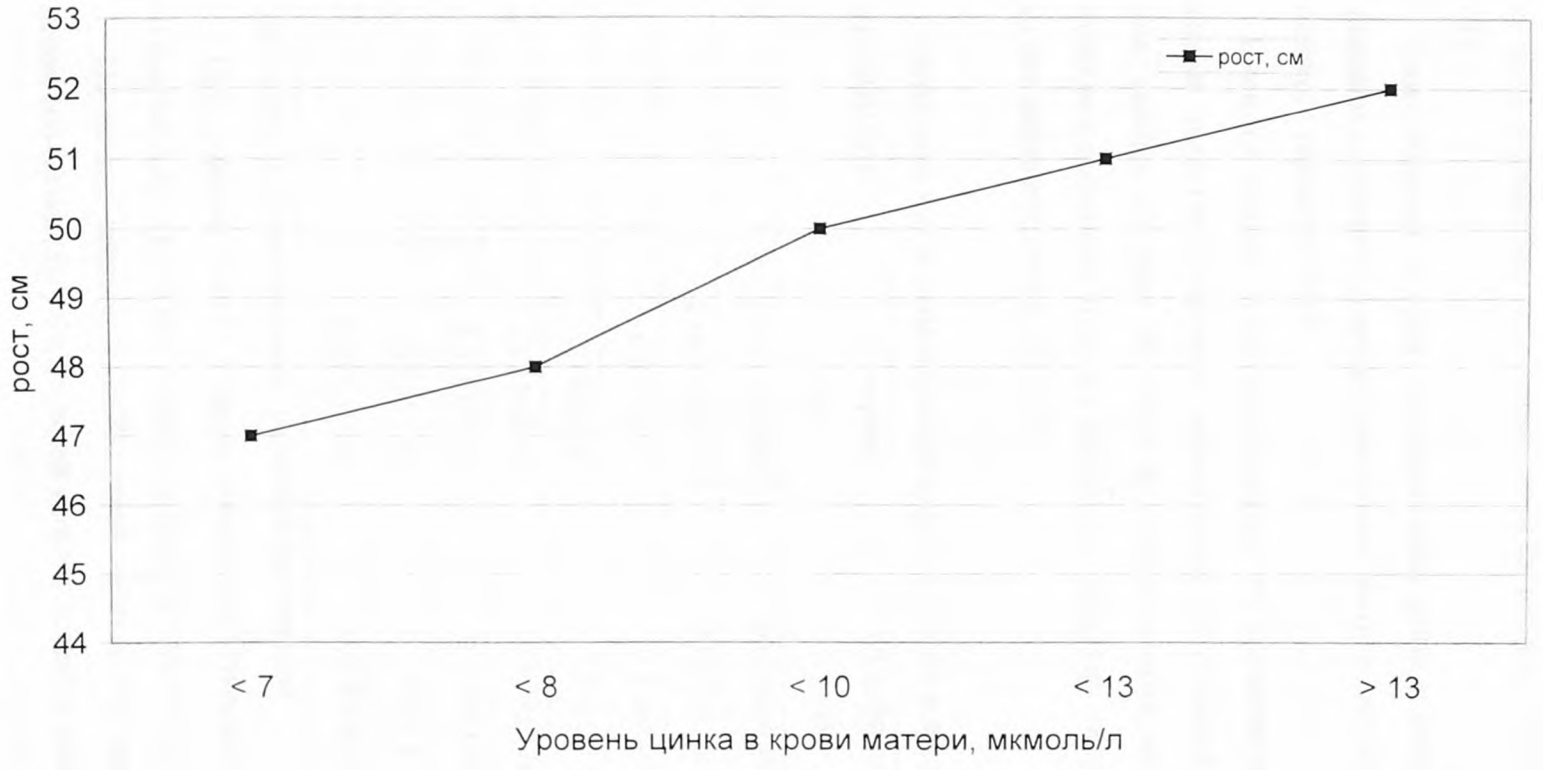

Рисунок 14. Уровень цинка в крови матерей и показатели роста у детей при рождении

Установлена обратная корреляционная связь между уровнем цинка в крови детей и развитием гипотрофии (r=-0,46, p<0,05), ОРВИ (r=-0,56, p<0,05)-табл.31.

Таким образом, дефицит сывороточного цинка у матери сопровождается ухудшением состояния здоровья, снижением антропометрических показателей физического развития детей.

Имеются данные, свидетельствующие, что снижение содержания цинка в организме является следствием избыточного поступления в организм меди, кадмия, свинца, которые являются функциональными антагонистами цинка. Поэтому на следующем этапе мы изучили содержание микроэлементов в крови детей при дефиците цинка (табл.32).

Таблица 31

Содержание микроэлементов при дефиците цинка в крови детей, (M±m)

микроэлементы, мг/л	Zn норма n=24	Zn дефицит n=18	p
Cd	0,0003±0,0002	0,0049±0,002	< 0,05
Pb	0,0065±0,0013	0,005±0,0008	> 0,05
Fe	0,87±0,13	0,81±0,06	> 0,05
Cu	0,75±0,04	1,31±0,12	< 0,05
Mg	24,11±0,64	23,29±0,64	> 0,05
Se	0,059±0,003	0,037±0,002	< 0,001
Ca	102,9±3,12	96±3,8	> 0,05
Cr	0,007±0,0006	0,008±90,001	> 0,05

Примечание: p- сопоставление различий показателей

При дефиците цинка в крови отмечается усиленное накопление кадмия (Cd) и меди (Cu) - (p < 0,05), снижается уровень селена (p< 0,001).

По нашим данным, у 28,2% детей наблюдается низкая обеспеченность селеном (60-80 мкг/л), у 69,2% детей уровень селена в крови составил менее 60 мкг/л, и только 2,5%, т.е. у 1-го ребенка уровень селена был высокий (табл.33).

У кормящих матерей высокая обеспеченность отмечалась у 6,52%, средняя – у 23,91%, низкая - у 36,97%, и менее 60 мкг/л уровень селена был у 32,6% женщин (табл.33).

Выявлено, что содержание в сыворотке крови свинца у детей с дефицитом селена выше, по сравнению с содержанием свинца у детей, не имеющих дефицита селена (табл.34). По содержанию кадмия достоверных различий не получено. Таким образом, при дефиците селена в организме усилено накопление свинца.

Известно, что цинк играет важную роль в иммунных процессах. Его дефицит приводит к атрофии тимико-лимфатической системы [45], снижению функции макрофагов и Т-лимфоцитов, депрессии клеточного иммунитета и уменьшению уровня иммуноглобулинов. Цинк является ключевым компонентом тимозина, реализующего тимомиметический эффект на клеточное звено иммунитета, входит в состав рецепторов иммуноглобулинов [45]. В связи с этим, было изучено содержание цитокинов и продукция специфических антител IgG к CMV в крови детей с дефицитом цинка (табл.37,38).

Таблица 36

Содержание цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-4) и продукция антител IgG к CMV в крови детей с дефицитом цинка, M±m

Показатели, единицы	Дефицит Zn в крови, n=15	Норма Zn в крови, n=12	P
Zn, мг/л	0,65±0,05	1,03±0,04	<0,01
IgG CMV	1/800±400	1/12800±4000	<0,05
IFN-γ, пг/мл	84,5±21,07	101,1±19,7	>0,05
TNF-α, пг/мл	10,52±1,93	9,23±9,14	>0,05
IL-4, пг/мл	13,48±4,1	2,82±1,17	<0,05

Примечание: р-сопоставление показателей

Таблица 32

Обеспеченность селеном лактирующих матерей и детей

Уровень селена в крови, мкг/л	Общее количество матерей n=46		Общее количество детей n=39	
	Абсол.кол-во	%	абсол.кол-во	%
> 120 мкг/л	3	6,52	1	2,56
81-115 мкг/л	11	23,91	0	0
60-80 мкг/л	17	36,97	11	28,21
< 60 мкг/л	15	32,6	27	69,23

Таблица 33

Уровень ТМЭ при дефиците селена в крови детей

Se в крови мкг/л	> 120 мкг/л n=1		81-115 мкг/л n=0		60-80 мкг/л n=8		< 60 мкг/л n=28	
ТМЭ	Pb	Cd	Pb	Cd	Pb	Cd	Pb	Cd
M±m	0,0014±0,001*	0,0016±0,001	-	-	0,0045±0,0007*	0,0022±0,0006	0,0072±0,0017*	0,0029±0,0017

Примечание: *- p<0,01

Таблица 34

Содержание токсических микроэлементов (ТМЭ) в зрелом женском молоке, мг/л

ТМЭ, мг/л	Собственные данные, n=21			Скальный А.В., 2004
	M±m	min	max	
Кадмий	0,0017±0,0004	0,000011	0,01	0,00007-0,0046
Свинец	0,0096±0,0002	0,00054	0,036	0,0036-0,03
Хром	0,0061±0,0007	0,0015	0,016	-

Таблица 35

Содержание токсических микроэлементов (ТМЭ) в сыворотке крови детей и их матерей, мг/л

Уровень ТМЭ в сыворотке крови, мг/л		Собственные данные, n=21			Baker E.L., 1979 Seubert S. , 1987	Скальный А.В., 2004
		M±m	min	max		
Кадмий	мать	0,0016±0,0002	0,00049	0,0048	-	0,0052 мг/л
	ребенок	0,0017±0,0003	0,00032	0,0066	-	0,0052 мг/л
Свинец	мать	0,0038±0,0002	0,0009	0,0066	< 0,39 мг/л	-
	ребенок	0,0068±0,0012	0,0014	0,019	< 0,39 мг/л	-
Хром	мать	0,0089±0,0014	0,0024	0,032	-	-
	ребенок	0,0078±0,0009	0,0033	0,022	-	-

У всех детей с дефицитом цинка в крови выявляются низкие антитела IgG к CMV в сравнении с детьми с нормальными значениями цинка, имевших высокую продукцию IgG к CMV (75%), $p<0,05$. Отмечена высокая корреляционная связь между содержанием цинка в крови и уровнем IgG к CMV ($r=0,79$, $p<0,01$).

Таблица 37

Антителообразование при дефиците цинка в крови детей, %

Показатели, единицы	Дефицит Zn в крови, n=15	Норма Zn в крови, n=12	p
Высокие IgG CMV (1/12800-1/25600), %	0	75	<0,01
Низкие IgG CMV (1/100-1/800), %	100	25	<0,01

Многочисленные исследования позволили установить роль селена в функционировании ряда систем, в том числе иммунной и репродуктивной. Селен влияет на неспецифический иммунитет (макрофаги) и активность Т- и В-лимфоцитов. У селен-дефицитных лимфоцитов снижена способность к пролиферации, а также снижена способность В-лимфоцитов продуцировать иммуноглобулины [56]. Исходя из вышеизложенного изучено содержание цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-4) и продукция антител IgG к CMV в крови детей с дефицитом селена.

Таблица 38

Содержание цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-4) и продукция антител IgG к CMV в крови детей с дефицитом селена, M±m

Показатели, единицы	Дефицит Se в крови, n=15	Норма Se в крови, n=12	P
Se, мг/л	0,028±0,004	0,062±0,007	<0,01
IgG CMV	1/800±400	1/12800±4000	<0,05

IFN-γ, пг/мл	84,5±21,07	101,1±19,7	>0,05
TNF-α, пг/мл	10,52±1,93	9,23±9,14	>0,05
IL-4, пг/мл	13,48±4,1	2,82±1,17	<0,05

Примечание: р-сопоставление показателей

Уровень специфических антител IgG CMV у детей с дефицитом селена в крови (1/800±400) достоверно ниже по сравнению с группой детей, имевших номальные значения селена в крови и IgG CMV (1/12800±4000), $p<0,05$, (табл.37,38, рис.15).

Таблица 39

Продукция антител IgG к CMV при дефиците селена, %

Показатели, единицы	Дефицит Se в крови, n=15	Норма Se в крови, n=12	p
Высокие IgG CMV (1/12800-1/25600), %	0	75	<0,01
Низкие IgG CMV (1/100-1/800), %	100	25	<0,01

Изучение корреляционных связей между содержанием селена в крови и выработкой антител IgG CMV выявило высокий уровень взаимосвязи между уровнем селена в крови и уровнем IgG к CMV ($r=0,79$, $p<0,01$).

Клинический случай, иллюстрирующий роль эссенциальных и токсических микроэлементов в антителообразовании IgG CMV представлен ниже:

Ребенок 8,5 месяцев.

Мальчик от второй беременности. Первая беременность закончилась прерыванием беременности в сроке 4-5 недель. Во время последней (второй) беременности в 8 недель-угроза невынашивания, 26 недель-кандидозный кольпит, 28 недель-ОРВИ в виде насморка, субфебрильной температуры тела 37,2-37,3°С. Мать обследовалась во время беременности на TORCH-комплекс (мазки из шейки матки методом PCR)-результаты отрицательные. В

течение 2-х месяцев женщина принимала «Санасол». Роды в сроке 38 недель гестации. Вес при рождении-2780,0гр., рост-49 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Грудное вскармливание до настоящего времени. Период новорожденности протекал без особенностей.

С пяти месяцев отмечается плохая прибавка в весе, в 7 месяцев-анемия I степени. Объективно при осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледные, чистые. Умеренно пониженного питания (вес долженствующий-8730,0, вес фактический-7490,0, дефицит веса-1240,0). Зев спокоен. Пальпируются мелкие множественные заднешейные лимфатические узлы размером до 0,5 см, безболезненные, не спаянные с окружающей тканью. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, ясные. Живот мягкий, безболезненный. Печень - 1,0 см из-под края реберной дуги, селезенка-не пальпируется. Стул-неустойчивый, диурез адекватен.

Обследован в АМЦ: в ИФА крови- IgG CMV-1 100, IgM CMV-не обнаружены. В ПЦР крови, мочи- обнаружены DNA CMV. Микроэлементный состав крови: Zn-0,63 мг/л (или 9,63 мкмоль/л) (↓), Cd-0,0016 мг/л (N), Pb-0,0071 мг/л (↑), Cr-0,0074, Se-0,028 мг/л (↓).

Цитокины в крови: IFN-γ-59 пг/мл, TNF-α- 8,63 пг/мл, IL-4- 4,0 пг/мл.

У матери методом ИФА выявлены высокие титры IgG CMV-1 25600, IgM CMV-не обнаружены. В грудном молоке-индикация DNA CMV.

Таким образом, продемонстрировано постнатальное инфицирование ребенка через грудное молоко и выявлено низкое антителообразование (IgG CMV) при низкой продукции IFN-γ, дефиците цинка и селена в крови у ребенка.

4.3.2.Магний

Среди патологии элементного статуса в детской популяции населения России недостаточность магния занимает лидирующую позицию наряду с распространенностью дефицита йода, кальция и цинка [29,110].

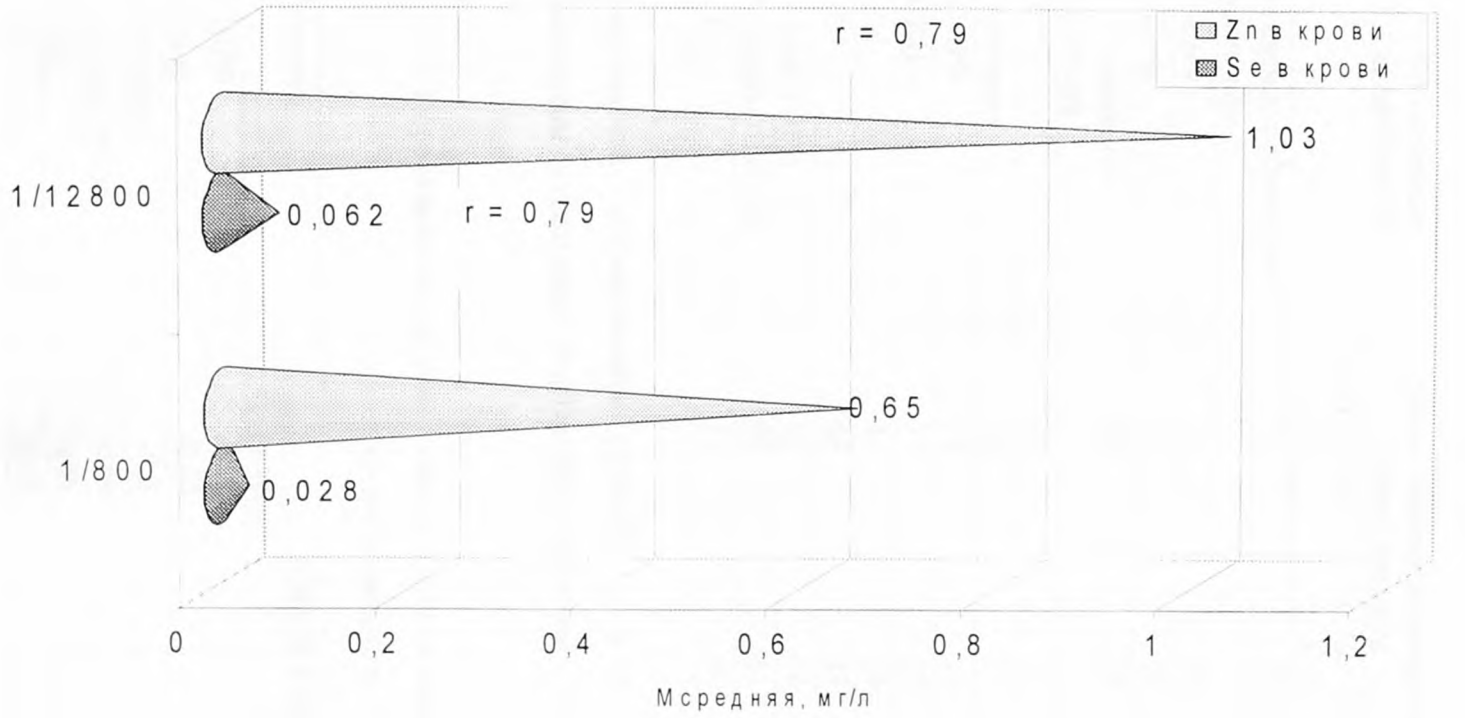

Рисунок 15. Продукция антител IgG CMV при дефиците цинка, селена в крови детей

Таблица 40

Частота встречаемости клинических симптомов у детей с дефицитом магния в крови, %

Клинические симптомы, %	Уровень магния в сыворотке крови, ммоль/л		P
	0,61 – 0,74 n=11	0,75 – 1,31 n=30	
Гипербилирубинемиия	31	33	p> 0,05
Гипотрофия	7	7	p> 0,05
Анемия	24	23	p> 0,05
Тремор	42	16	p< 0,05
↑ сухожильных рефлексов	69	38	p< 0,05
ВВС	23	2	p< 0,05
Диссомнии	29	17	p> 0,05
СПНРВ	39	13	p< 0,05
ОРВИ	39	27	p> 0,05
СДН	43	34	p> 0,05
СПН	48	48	p> 0,05
Дисбактериоз	65	56	p> 0,05
Метеозависимость	69	61	p> 0,05
ГГС	71	60	p> 0,05

Симптоматика гипомагнеземии (табл.40) у детей проявляется тремором, повышением сухожильных рефлексов и развитием СПНРВ (p<0,05).

Таблица 41

Корреляции между содержанием магния и клиническими симптомами у детей раннего возраста

Симтомы	Магний в крови	
	корреляции	P
СПНРВ	-0,57	p<0,05
Тремор	-0,63	p<0,05
Негативизм	-0,6	p<0,05
↑ сух.рефлексов	-0,66	p<0,05
ОРВИ	0,09	p>0,76
СДН	0,16	p>0,601

СПН	0,52	p>0,33
Дисбактериоз	-0,25	p>0,26
Метеозависимость	-0,42	p>0,21
ГГС	-0,56	p>0,17
Диссомнии	-0,31	p>0,33
Гипербилирубинемия	0,5	p>0,09
Гипотрофия	0,3	p>0,32
Анемия	0,45	p>0,2

Установлена обратная корреляционная связь между уровнем магния в крови и СПНРВ (r=-0,57, p<0,05), тремором (r=-0,63, p<0,05), повышением сухожильных рефлексов (r=-0,66, p<0,03)-табл.41.

Полученные данные можно объяснить тем, что магний имеет существенное значение для поддержания мембранного потенциала клеток, прежде всего нейронов, а также влияет на возбудимость и проводимость нервной ткани [137].

Дефицит магния у детей проявляется тремором, повышением сухожильных рефлексов и развитием СПНРВ (p<0,05).

4.4. Содержание микроэлементов в грудном молоке матерей, крови детей и матерей с цитомегаловирусной инфекцией.

Изучение микроэлементного состава грудного молока, сыворотки крови у матери и ребенка проводилось в 3-х группах: I группа (n=20) - лактирующие матери с индикацией в PCR DNA CMV в грудном молоке и их потомство, II группа (n=17) - женщины с отсутствием репликации и экскреции вируса в грудном молоке, III (n=18) - контрольная группа здоровых матерей и детей (табл.42).

Содержание Fe в грудном молоке женщин PCR ДНК CMV+ характеризовалось более низкими значениями по сравнению с результатами у лактирующих женщин с отсутствием экскреции вируса (p<0,01). По

содержанию Zn в грудном молоке не выявлено различий в изучаемых группах с наличием и отсутствии репликации вируса.

При изучении микроэлементного состава сыворотки крови доказано снижение уровня Fe, Zn в крови ребенка, находящегося на грудном вскармливании PCR+ CMV позитивным грудным молоком ($p<0,001$).

Оценка состояния обмена Fe, Zn в крови лактирующих женщин выявило снижение микроэлементов (Zn, Fe) в PCR+ группе по сравнениями со значениями у лактирующих женщин с отсутствием экскреции вируса ($p<0,01$). Следовательно, репликация цитомегаловируса в организме кормящей матери и экскреция его с молоком сопровождается развитием дисмикроэлементоза, со снижением содержания железа (Fe) и цинка (Zn) в крови.

Наличие репликации вируса ЦМВ проявлялось нарушением микроэлементного баланса йода у потомства, находившихся на грудном вскармливании молоком с экскрецией CMV. Выявлены более низкие показатели йода (I) в грудном молоке лактирующих женщин с индикацией вируса (0,033±0,004 мг/л) по сравнению с данными матерей без индикации вируса (0,072±0,02 мг/л), $p<0,05$ (табл.42).

Содержание Se в крови детей, рожденных от матерей с активной репликацией CMV, превышает (0,05±0,002 мг/л) содержание Se детей, получающих грудное молоко без экскреции вируса (0,03±0,002 мг/л), $p<0,001$.

Нами изучено содержание микроэлементов в грудном молоке лактирующих матерей в сроке от 1 месяца до 1 года лактации. У большинства женщин наблюдался значительный их дефицит: от 61 до 93% лактирующих матерей имели молоко с пониженным содержанием Zn, Se, Mg, Ca, Cu (табл.42).

На следующем этапе проведен мониторинг за содержанием микроэлементов в грудном молоке во взаимосвязи с продолжительностью естественного вскармливания (рис.16,17,18,19).

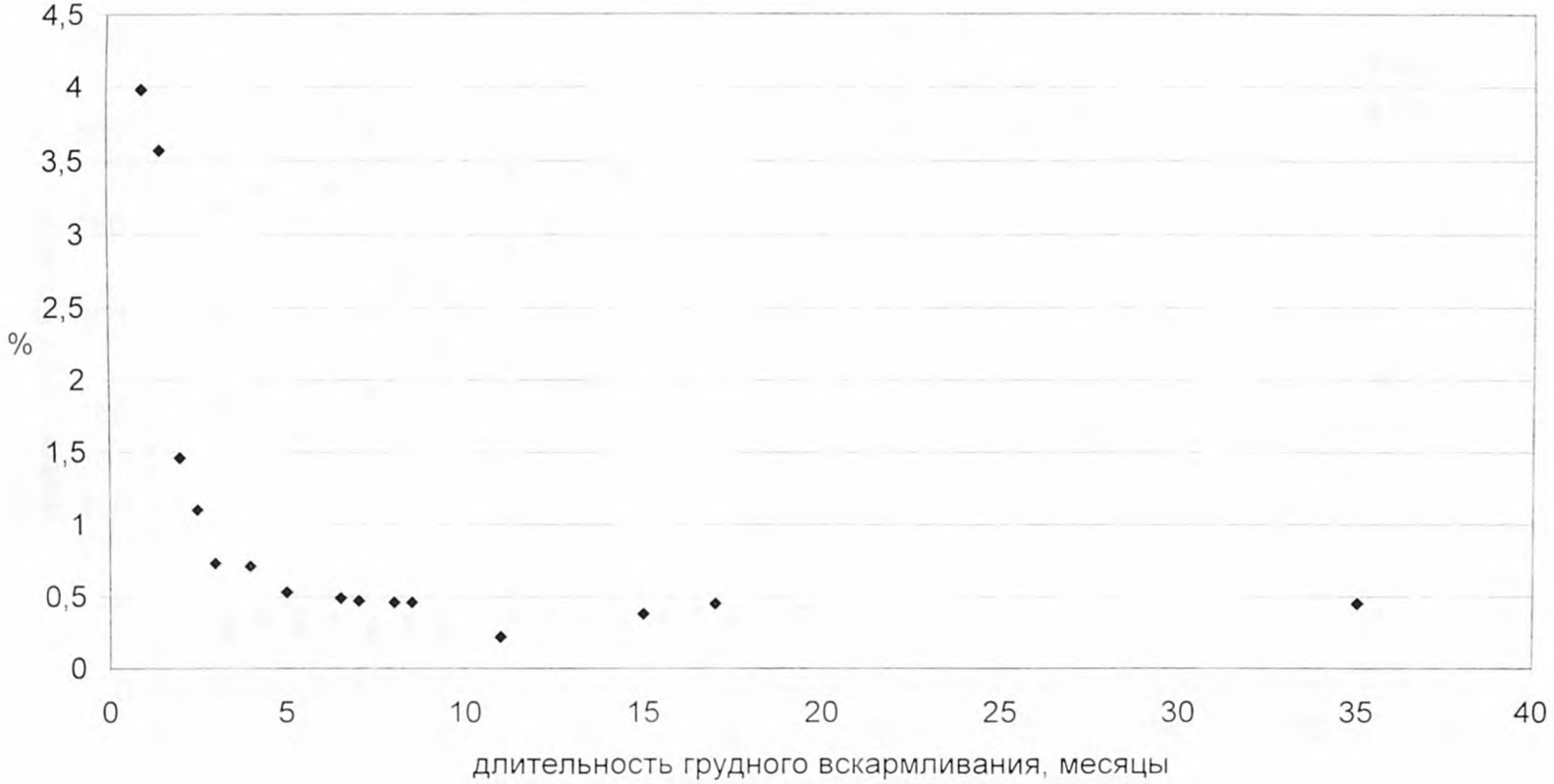

Рисунок 16. Содержание Zn в грудном молоке и длительность естественного вскармливания

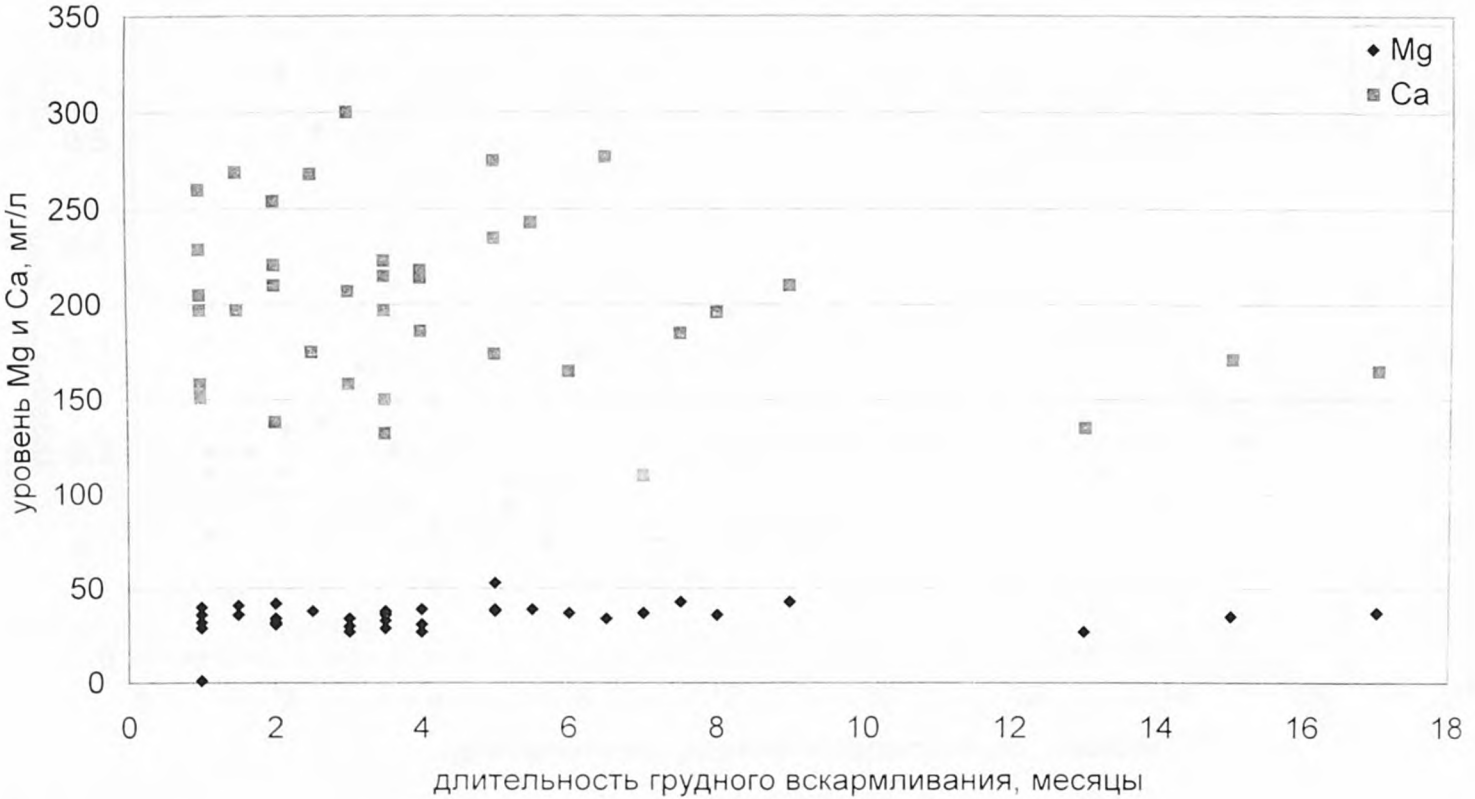

Рисунок 17. Содержание Mg и Ca в грудном молоке и длительность естественного вскармливания

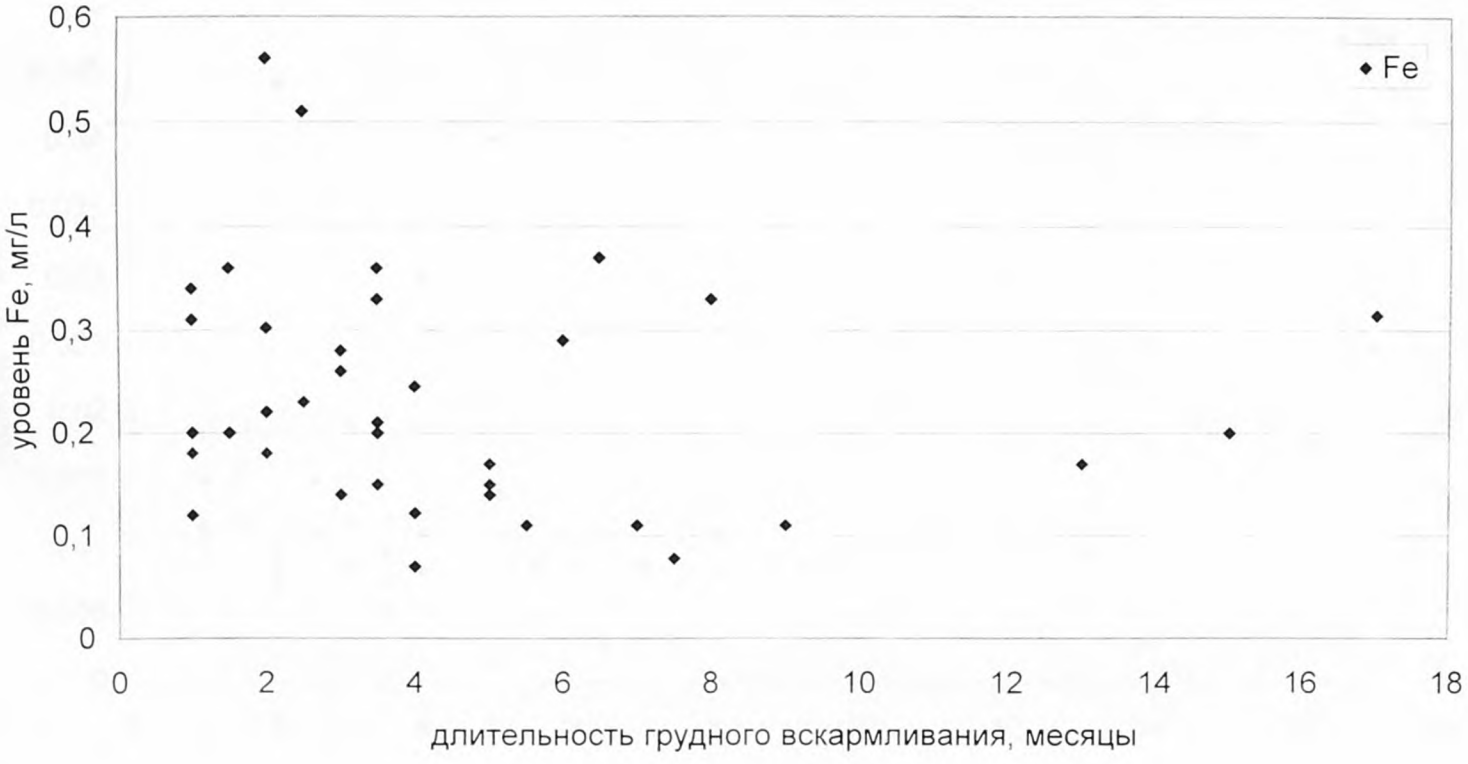

Рисунок 18.Содержание Fe в молоке и длительность грудного вскармливания

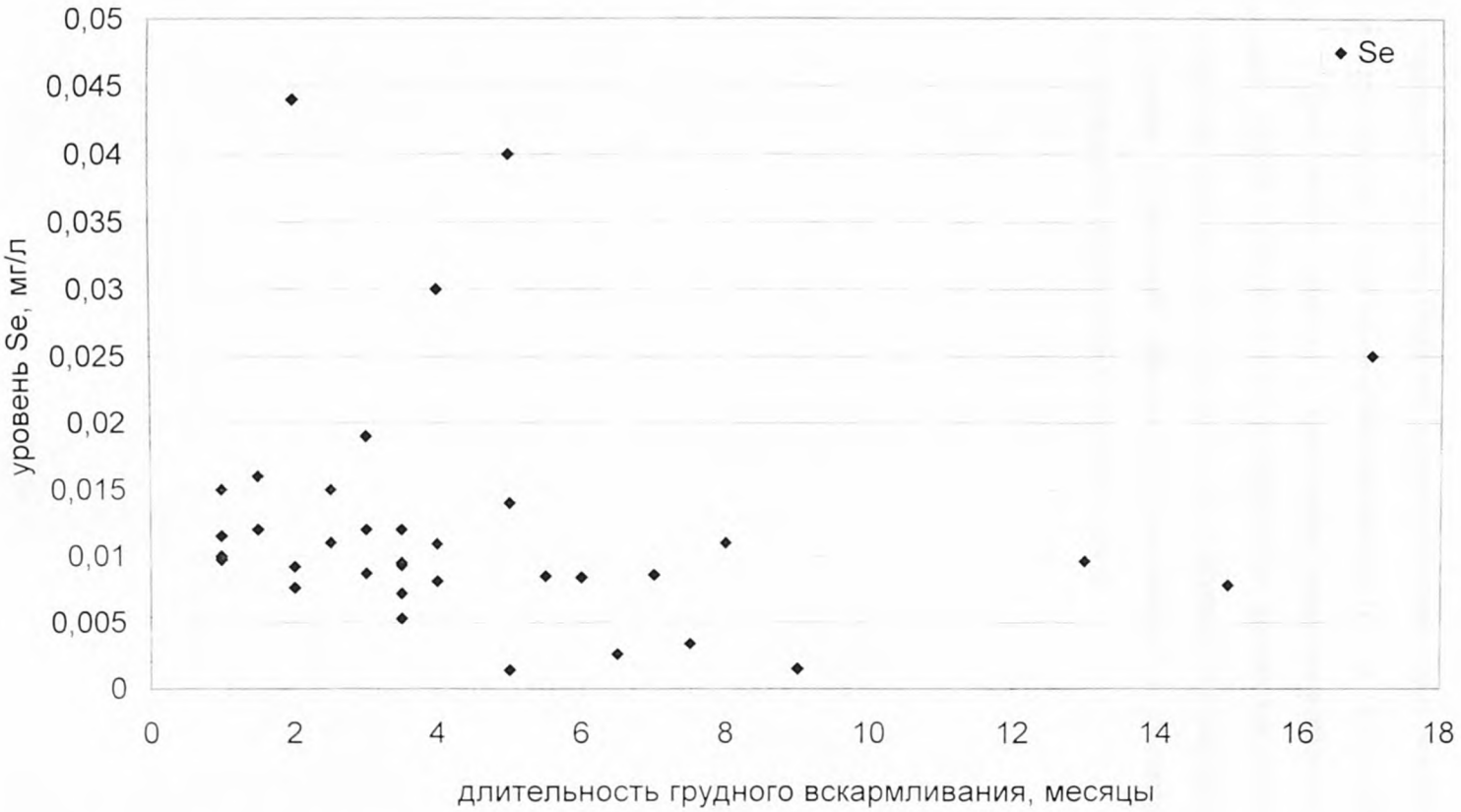

Рисунок 19. Уровень Se в молоке и длительность естественного вскармливания

Отмечено, что содержание цинка в молоке лактирующих женщин прогрессивно снижается с увеличением сроков грудного вскармливания. Установлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем цинка в грудном молоке и длительностью кормления ($r = -0,79$, $p < 0,05$).

Полученные данные о состоянии микроэлементного состава грудного молока, крови у лактирующих женщин и их потомства являются основанием к внедрению превентивных технологий в период беременности и лактации для коррекции нарушений обмена микроэлементов в системе «мать-дитя» для восстановление физического здоровья детей.

Таблица 42

Уровень микроэлементов в грудном молоке, сыворотке крови лактирующих женщин и их детей с ЦМВИ (M±m)

Микро элементы мг/л	Дети, получающие грудное молоко С экскрецией CMV, n=20			Дети, получающие грудное молоко без экскрецией CMV, n=17		
	Грудное молоко	Кровь матери	Кровь ребенка	Грудное молоко	Кровь матери	Кровь ребенка
Fe	0,14±0,01**	1,17±0,15***	0,79±0,06***	0,27±0,05**	1,6±0,22***	1,61±0,23***
Zn	1,14±0,17	0,75±0,03**	0,67±0,03***	1,17±0,25*	0,88±0,04**	0,93±0,04***
I	0,033±0,004*	0,006±0,0005*	0,01±0,001	0,072±0,02*	0,008±0,0008*	0,01±0,002
Se	0,01±0,002 *	0,07±0,005	0,05±0,0002***	0,009±0,006*	0,07±0,006	0,03±0,002***

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

Таблица 43

Содержание микроэлементов в грудном молоке женщин (мг/л)

Микроэлементы	Собственные данные		Fomon S.J. Nutrition of Normal infants, 1993	ВОЗ/МАГАТЭ 1991	Воронцов И.М., 1999г.
	Дети, получающие PCR CMV + грудное молоко, M±m	Дети, получающие PCR CMV - грудное молоко, M±m			
Магний	35,68±1,13	36,9±1,36	30	30,2	30
Железо	0,14±0,01	0,27±0,05	0,40	0,45	0,40
Цинк	1,14±0,17	1,17±0,25	1,4	1,6	-
Селен	0,01±0,002	0,009±0,006	0,015	0,019	0,017
Йод	0,033±0,004	0,072±0,02	-	0,06	-

ГЛАВА V

Эффективность коррекции микронутриентного дефицита

5.1. Роль витаминно-минеральной профилактики и противовирусного лечения у кормящих матерей с CMV-инфекцией

Обеспеченность эссенциальными нутриентами у кормящих матерей, во многом, определяет состояние пластических процессов, темпы роста и уровень развития ребенка [63,141]. О значимости данной проблемы свидетельствует постнатальный поиск методов оптимизации витаминно-минеральной поддержки в системе «мать-дитя». Учитывая высокую значимость активной репликации и экскреции цитомегаловируса с грудным молоком в риске формирования нарушений обмена эссенциальных микроэлементов, проведен мониторинг состояния обмена макро- и микроэлементов у матерей, получавших во время беременности и в период лактации витаминно-минеральную профилактику и противовирусную терапию.

С целью подавления репликации CMV лактирующим женщинам (n=15) с экскрецией вируса в грудном молоке назначался противовирусный препарат фамвир в дозе 1 таблетка (0,25) 3 раза в день курсом 7 дней. Для оценки эффективности пренатальной и постнатальной профилактики микронутриентной недостаточности были сформированы 2 группы лактирующих женщин, сопоставимых по акушерско-гинекологическому анамнезу, возрасту, соматической патологии. Дотация нутриентов проводилась витаминно-минеральным препаратом для беременных и кормящих женщин «Витрум пренатал форте» (табл.44). Препарат «Витрум пренатал форте» производится компанией «Unipharm» США. Показания к применению: профилактика и лечение гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ в период беременности и лактации в составе комбинированной терапии по профилактике токсикозов, угрозы прерывания беременности, внутриутробной задержки развития плода. Препарат рекомендуется принимать по 1 таблетке в день.

Таблица 44

Характеристика витаминно-минерального комплекса «Витрум пренатал форте»

Компоненты, единицы измерения	Витрум пренатал форте, 1 таблетка
Ретинол, МЕ	1500
Бетакаротин, МЕ	1500
Биотин, мкг	30
Аскорбиновая кислота, мг	100
Холекальциферол, МЕ	250
Тиамин, мг	3
Цианкобаломин, мкг	12
Рибофлавин, мг	3,4
Пиридоксин, мг	10
Никотинамид, мг	20
Пантотеновая кислота	10
Фолиевая кислота, мкг	800
Токоферол, МЕ	30
Кальций, мг	250
Железо, мг	60
Магний, мг	50
Медь, мг	2
Йод, мкг	150
Цинк, мг	25
Хром, мкг	25
Молибден, мкг	25
Марганец, мкг	5
Селен, мкг	25

Таблица 45

Применение противовирусной терапии фамвиром и витамино-минеральной профилактики у лактирующих женщин с экскрецией CMV и микроэлементный состав грудного молока (M±m)

МЭ, единицы	PCR CMV + гр.молоко		P	PCR CMV – грудное молоко		P
	Противо-вирусная терапия, n=17	Противо-вирусная терапия+ ВМП, n=18		Без ВМП, n=18	С ВМП, n=21	
Mg, мг/л	27,58±0,96	32,58±1,27	< 0,01	29,02±1,02	34,03±1,33	< 0,01
Zn, мг/л	0,7±0,08	1,2±0,1	< 0,01	1,08±0,2	1,21±0,12	> 0,05
Fe, мг/л	0,14±0,29	0,29±0,04	> 0,05	0,27±0,05	0,36±0,02	> 0,05
Ca, мг/л	187±8,02	230±12,73	< 0,05	199±12,08	242±13,56	< 0,05
Se, мг/л	0,01±0,002	0,017±0,002	< 0,05	0,009±0,006	0,022±0,002	< 0,05

Таблица 46

Содержание микроэлементов в сыворотке крови лактирующих женщин с экскрецией CMV грудного молока при применении противовирусной терапии фамвиром и витаминно-минеральной профилактики (M±m)

МЭ, единицы	До лечения n=17	Противо-вирусная терапия n=17	Противо-Вирусная терапия+ВМП, n=18	p^1	p^2	p^3
Mg, мг/л	21,53±0,4	21,69±0,4	27,3±0,75	>0,05	<0,001	<0,001
Zn, мг/л	0,75±0,03	0,84±0,04	1,26±0,15	>0,05	<0,01	<0,05
Fe, мг/л	1,17±0,15	1,23±0,17	2,06±0,21	>0,05	<0,01	<0,01
Se, мг/л	0,07±0,005	0,075±0,005	0,111±0,01	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p^1- достоверность показателей в крови матерей до лечения и при проведении противовирусной терапии; : p^2- достоверность показателей в крови матерей до лечения и при проведении противовирусной терапии с витаминно-минеральной профилактикой (ВМП); p^3- достоверность показателей в крови матерей при проведении противовирусной терапии и противовирусной терапией с витаминно-минеральной профилактикой (ВМП)

Таблица 47

Содержание микроэлементов в сыворотке крови лактирующих женщин без экскреции CMV грудного молока при применении витаминно-минеральной профилактики (M±m)

МЭ, единицы	До ВМП n=17	Отсутствие ВМП n=17	ВМП+ n=18	p^1	p^2	p^3
Mg, мг/л	21,99±0,4	22±0,4	27,3±0,75	>0,05	<0,001	<0,001
Zn, мг/л	0,88±0,04	0,82±0,04	1,39±0,15	>0,05	<0,01	<0,05
Fe, мг/л	1,6±0,22	1,6±0,22	2,45±0,25	>0,05	<0,01	<0,01
Se, мг/л	0,07±0,006	0,075±0,005	0,117±0,01	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p^1- достоверность показателей в крови матерей до витаминно-минеральной профилактики (ВМП) и при отсутствии ВМП; : p^2- достоверность показателей в крови матерей до ВМП и при проведении ВМП; p^3- достоверность показателей в крови матерей при отсутствии и проведении ВМП

Содержание макро- и микроэлементов к сыворотке крови, грудном молоке лактирующих женщин изучали через 2 месяца после завершения курса противовирусной терапии. Сравнительные данные показателей макро- и микроэлементов в крови, грудном молоке у кормящих матерей, с экскрецией CMV в грудном молоке, получавших противовирусную терапию фамвиром и витаминно-минеральную профилактику представлены в табл. 45,46,47.

В группе лактирующих матерей с экскрецией CMV в грудном молоке в послеродовом периоде, 48,6% (n=17) получали противовирусную терапию фамвиром без витаминно-минеральной профилактики. Большая часть матерей (n=18) 51,4% получали противовирусную терапию фамвиром по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 дней и витаминно-минеральную профилактику препаратом «Витрум пренатал форте» во время беременности и лактации.

Через 2 месяца у лактирующих женщин, экскретирующих CMV с грудным молоком и получающих противовирусную терапию с витаминно-минеральным комплексом, уровни магния, кальция, цинка и селена в молоке были достоверно выше, чем у женщин, получающих только противовирусную терапию без профилактического использования ВМК (табл.45).

У матерей, являющихся носителями ЦМВИ, но не экскретировавших CMV с грудным молоком, и отсутствием витаминно-минеральной профилактики отмечено низкое содержание магния ($p<0,01$), кальция ($p<0,05$) и селена ($p<0,05$) в грудном молоке, в сравнении с женщинами, использовавших витаминно-минеральную профилактику во время беременности в течение 3-х месяцев и лактации

У всех женщин с индикацией методом PCR DNA CMV в грудном молоке, получающих противовирусную терапию без микроэлементной коррекции регистрировались низкие значения микроэлементов: железа, цинка, магния, селена в сыворотке крови, против значений группы женщин, получавших противовирусную терапию с витаминно-минеральной коррекцией (табл.46).

Отсутствие микроэлементной поддержки на этапе беременности у женщин, не выделявших CMV с грудным молоком в послеродовом периоде, проявлялось более низкими содержанием микроэлементов в крови: железа, цинка, магния и селена, по сравнению с параметрами матерей, получавших витаминно-минеральную коррекцию во время беременности и лактации (табл.46,47).

Назначение противовирусной терапии лактирующим женщинам не влияло на показатели минерального обмена в крови матерей (табл.46,47). Таким образом, доказана значимость витаминно-минеральной коррекции во время беременности и лактации в риске развития дисмикроэлементозов у матерей, что имеет важное значение для прогноза обеспеченности микронутриентами новорожденных и детей грудного возраста.

Установлено, что коррекция микронутриентного дефицита препаратом «Витрум пренатал форте» сопровождалась улучшением качества грудного молока (табл.48, рис.20).

Таблица 48

Частота дефицита микронутриентов в грудном молоке женщин при назначении витаминно-минеральных комплексов, %

Микро элементы	Женщины		p
	Не принимавшие ВМК, n=21	Принимавшие ВМК, n=45	
Mg	33	0	< 0,05
Zn	97	30	< 0,05
Cu	100	16	< 0,05
Ca	90	20	< 0,05
Se	100	31	< 0,05

Уровень эссенциальных микроэлементов: Se, Zn, и Cu, и макроэлементов: Ca, Mg были существенно выше у лактирующих женщин, получавших витаминно-минеральные комплексы ($p<0,05$). При этом исходная частота дефицита нутриентов в грудном молоке лактирующих матерей уменьшились на 50-100% (табл.50, рис.20).

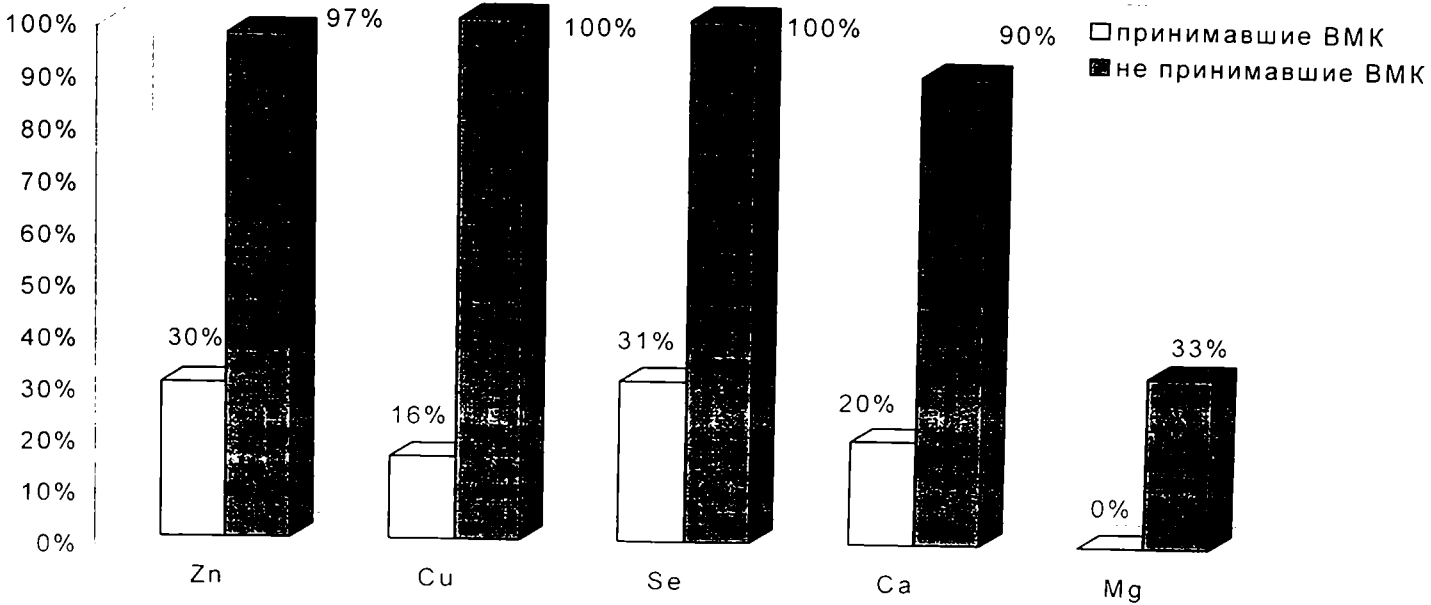

Рисунок 20. Частота дефицита микронутриентов в грудном молоке женщин в зависимости от витаминно-минеральной профилактики

Таким образом, микронутриентная профилактика на этапе беременности, сопровождается улучшением качества грудного молока.

5.2.Сравнительная характеристика противовирусной терапии фамвиром и ацикловиром у лактирующих матерей с CMV-инфекцией.

На следующем этапе исследования изучена сравнительная эффективность противовирусной терапии фамвиром и ацикловиром у матерей с экскрецией CMV в грудном молоке.

Первая группа матерей (n=15) получала противовирусную терапию фамвиром в дозе 1 таблетка (0,25) 3 раза в день курсом 7 дней, вторая группа (n=15)- ацикловир в дозе 1 таблетка (0,2) пять раз в день курсом 10 дней (табл.49, рис.21).

Таблица 49

Опыт применения противовирусной терапии фамвиром и ацикловиром у лактирующих матерей с экскрецией CMV в грудном молоке, %

Препарат	Эффективность препарата, %
Фамвир, n=15	93
Ацикловир, n=15	60
P	<0,05

При назначении фамвира у 93% матерей отмечалось снижение частоты экскреции вируса, а при контрольном исследовании DNA CMV повторное выделение вируса с грудным молоком отмечалось лишь у 7 % женщин.

А при назначении курса ацикловира кормящим женщинам с экскрецией CMV в грудном молоке, препарат был эффективен у 60% матерей, при этом у 40% женщин вирус выделялся повторно.

Таким образом, применение противовирусного препарата фамвир обеспечивает более высокий уровень эрадикации CMV и прекращение выделения в грудном молоке кормящих матерей.

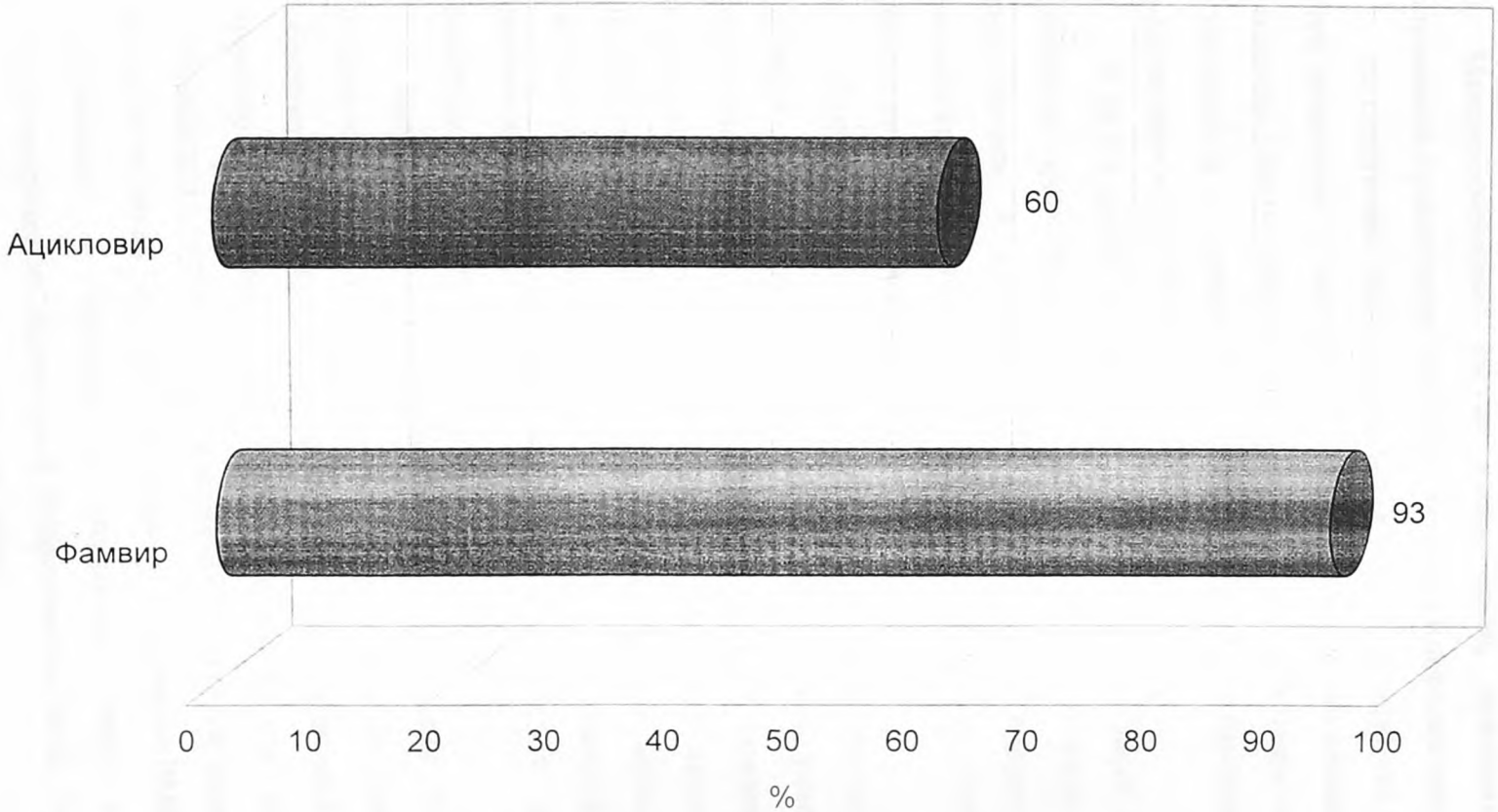

Рисунок 21. Сранительная эффективность противовирусной терапии у кормящих женшин с экскрецией CMV в грудном молоке, %

5.3. Микроэлементный состав крови детей, рожденных от матерей, получавших превентивно микронутриентную профилактику

На следующем этапе исследования изучено содержание микроэлементов у детей, рожденных от матерей, получавших пренатально витаминно-минеральные комплексы. Оценка показателей обмена макро- и микроэлементов в крови у детей в зависимости от приема ВМК женщиной во время беременности и лактации представлены в табл.50,51.

У 48,6% детей, получающих грудное молоко с экскрецией CMV, матери принимали противовирусную терапию фамвиром без витаминно-минеральной профилактики. А у 51,4% детей матери помимо противовирусной терапии дополнительно использовали ВМК «Витрум пренатал форте» в течение 4-8 месяцев во время беременности и лактации.

Использование витаминно-минеральной дотации во время беременности и лактации у матери, способствовало существенному уменьшению дефицита эссенциальных микроэлементов у детей. Так, у детей, рожденных от матерей, не получающих во время беременности и лактации витаминно-минеральную профилактику, регистрировались низкое содержание железа, цинка, магния и селена в сыворотке крови, в отличие от детей с антенатальной профилактикой вне зависимости от позитивных результатов PCR CMV грудного молока в послеродовом периоде (табл.50,51).

Зарубежными и отечественными исследованиями [41,223] доказано, что содержание цинка у новорожденных и детей первого года жизни зависит от обеспеченности микроэлементом матери, а также факторов, определяющих его транспорт в системе «мать-плод». Учитывая, что для новорожденного, находящегося на естественном вскармливании, грудное молоко является главным источником цинка [45], проведен анализ использования ВМК женщиной во время беременности и лактации на содержание цинка в грудном молоке, антропометрические параметры и заболеваемость детей. Наблюдение за детьми проводили на протяжении 1-го года жизни.

Таблица 50

Содержание микроэлементов в сыворотке крови детей при вскармливании грудным молоком с экскрецией CMV и эффективность применения противовирусной терапии фамвиром и витаминно-минеральной профилактики у матерей (M±m)

МЭ, единицы	До лечения n=17	Противо-вирусная терапия n=17	Противо-Вирусная терапия+ВМП, n=18	p^1	p^2	p^3
Mg, мг/л	17,5±0,33	17,7±0,33	25,5±0,68	>0,05	<0,001	<0,001
Zn, мг/л	0,67±0,03	0,75±0,03	1,19±0,13	>0,05	<0,01	<0,01
Fe, мг/л	0,79±0,06	0,87±0,06	1,86±0,19	>0,05	<0,001	<0,01
Se, мг/л	0,05±0,004	0,06±0,005	0,095±0,01	>0,05	<0,01	<0,01

Примечание: p^1- достоверность показателей в крови детей до лечения и после проведения противовирусной терапии фамвиром у кормящих матерей; p^2- достоверность показателей в крови детей до лечения и при проведении противовирусной терапии с ВМП у матери; p^3- достоверность показателей в крови детей при проведении противовирусной терапии в сравнении с показателями детей, матери которых получали противовирусную терапию с ВМП

Таблица 51

Содержание микроэлементов в сыворотке крови детей, находящихся на вскармливании грудным молоком без экскреции CMV при применении витаминно-минеральной профилактики у матери (M±m)

МЭ, единицы	До ВМП n=17	Отсутствие ВМП n=17	ВМП+ n=18	p^1	p^2	p^3
Mg, мг/л	20,8±0,4	21±0,4	28,3±0,75	>0,05	<0,001	<0,001
Zn, мг/л	0,93±0,04	0,82±0,04	1,39±0,15	<0,05	<0,05	<0,01
Fe, мг/л	1,6±0,22	1,59±0,22	2,41±0,25	>0,05	<0,05	<0,05
Se, мг/л	0,03±0,006	0,03±0,005	0,115±0,01	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: p^1- достоверность показателей в крови детей до витаминно-минеральной профилактики (ВМП) у матери и при отсутствии ВМП; : p^2- достоверность показателей в крови детей до ВМП и при проведении ВМП; p^3- достоверность показателей в крови детей при отсутствии и проведении ВМП у матери

Таблица 52

Физическое развитие детей в год у детей при вскармливании молоком с различным содержанием цинка (M±m)

Антропометрические данные детей к году	Дети, получающие молоко с нормальным уровнем Zn, n=23	Дети, получающие молоко с дефицитом Zn, n=22	p
масса тела, грамм мальчики девочки	 11056,41±71,2 10387±60,9	 10471,0±57,8 10378±69,9	 <0,05 >0,05
длина тела, см мальчики девочки	 79,80±0,25 76,61±0,30	 72,17±0,43 71,50±0,31	 <0,01 <0,01

Примечание: p - сопоставление показателей в группах с нормальными и низкими значениями Zn в грудном молоке

Дети, родившиеся от здоровых матерей, принимавших ВМК пренатально и во время лактации, и получающих молоко с нормальным уровнем Zn, отличались лучшими антропометрическим параметрами к 1 году жизни и более высокой резистентностью к острым респираторным заболеваниям в течение 1-го года, чем дети, родившихся от матерей, не принимавших ВМК (табл.52).

Таблица 53

Частота эпизодов ОРВИ у детей и коррекция дефицита цинка

Характеристика	Дети раннего возраста		p
	родившихся от матерей, принимавших ВМК, n=23	Родившихся от матерей, не принимавших ВМК, n=22	
Число ОРВИ на 1 году жизни	1,6	4,0	<0,05
Длительность заболевания, дни	6,0±0,31	8,5±0,32	<0,05

Примечание: p- сопоставление различий показателей

Подобная схема была применена по отношению к магнию, то есть эффективность использования ВМК женщиной во время беременности и

лактации на содержание магния в грудном молоке, антропометрические параметры и заболеваемость детей (табл.54,55).

Таблица 54

Физическое развитие детей в год у детей при вскармливании молоком с различным содержанием магния (M±m)

Антропометрические данные детей к году	Дети, получающие молоко с нормальным уровнем Mg, n=16	Дети, получающие молоко с дефицитом Mg, n=29	p
масса тела, грамм мальчики девочки	 10256,41±61,2 10110±51,3	 10271,0±56,4 10008±50,3	 >0,05 >0,05
длина тела, см мальчики девочки	 78,80±0,24 75,61±0,30	 77,17±0,29 75,50±0,31	 >0,05 >0,05

Примечание: p - сопоставление показателей в группах с нормальными и низкими значениями Mg в грудном молоке

Таблица 55

Частота эпизодов ОРВИ у детей на естественном вскармливании с низким содержанием Mg в грудном молоке матерей

Характеристика	Дети, получающие молоко с нормальным уровнем Mg, n=16	Дети, получающие молоко с дефицитом Mg, n=29	p
Число ОРВИ на 1 году жизни	4	4,5	>0,05
Длительность заболевания, дни	8,0±0,31	8,5±0,32	>0,05

Примечание: p - сопоставление различий показателей

Достоверных различий влияния магния на показатели физического развития и заболеваемость детей не выявлена.

Полученные данные объясняются тем, что при дефиците цинка снижается уровень Т- и В-клеток в периферической крови и вызывает нарушение реакций замедленного типа. Уменьшение количества В-клеток сопровождается снижением синтеза антител. Полученные данные позволяют считать, что пищевая коррекция дефицита цинка является возможностью для оптимизации физического развития, снижения частоты ОРЗ у детей 1-го года жизни.

5.4. Состояние здоровья детей, получавших противовирусную терапию

Детям с активной репликацией CMV в крови назначался противовирусный препарат фамвир в дозе 10-15 мг/кг в сутки курсом 7 дней и рекомбинантный ИФН-α2b «Виферон» 150000 МЕ в ректальных свечах по схеме: 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней, далее по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом 3 раза в неделю в течение 3-х недель.

Препарат «Виферон» разработан в НИИ Эпидемиологии и Микробиологии им. Н.Ф. РАМН и производится компанией ООО «Виферон». «Виферон»-противовирусный и иммуномодулирующий препарат, включающий рекомбинантный ИФН-α2b и мембраностабилизирующие компоненты: витамины Е и С в терапевтических эффективных дозах. Показания к применению комплексное лечение различных инфекционно-воспалительных заболеваний, герпесвирусных инфекций новорожденных детей и взрослых. Эффективность противовирусной терапии у детей с активной CMV-инфекцией показана в табл.56.

Таблица 56

Эффективность противовирусной терапии у детей с активной CMV-инфекцией, %

Симптомы	до лечения n=29	после лечения n=29	p
ППЦНС	72,4	31	<0,01
Гипертензионный синдром	72,4	34,5	<0,05
Диссомнии	51	20,7	<0,05

Мышечная дистония	68,9	37,9	<0,05
Дисбактериоз	51,7	31	>0,05
Анемия I степени Анемия II степени	37,9 7	14,5 7	<0,05 >0,05
Атопический дерматит	10,3	6,9	>0,05
ОРВИ	37,9	17,2	>0,05
Лимфоаденопатия	12,2	3,4	>0,05

Примечание: р- сопоставление различий показателей

Подавление активной репликации CMV в крови на фоне противовирусной лечения приводит к положительной динамике в клиническом течении перинатального поражения ЦНС: уменьшаются симптомы гипертензионного синдрома, диссомнии, мышечной дистонии, в 2 раза уменьшается количество детей с анемией I степени, по сравнению с группой пациентов до лечения (<0,05).

Таким образом, доказаны преимущества пренатальной витаминно-минеральной коррекции в формировании качественных показателей здоровья потомства, восстановления микроэлементного статуса матери и ребенка. Назначение лактирующим женщинам с индикацией DNA CMV в грудном молоке противовирусного препарата фамвира позволило снизить частоту экскреции CMV у 93% матерей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питание ребенка остается одним из ведущих разделов профилактической педиатрии и нутрициологии. Питание закладывает основу в формировании органов и тканей, что необходимо для интенсивного течения процессов физического и психического развития, становления иммунной системы. Особого внимания заслуживают исследование питания детей на первом году жизни, находящихся на грудном вскармливании.

Среди пищевых факторов, имеющих особое значение для поддержания здоровья, важнейшая роль принадлежит микронутриентам - витаминам и жизненно важным минеральным веществам. Особого внимания заслуживает микронутриентный дефицит у беременных и кормящих женщин, поскольку их обеспеченность эссенциальными нутриентами во многом определяет состояние пластических процессов и темпы роста плода, уровень морфо-функциональной зрелости и степень адаптационных возможностей ребенка. Многими исследователями проводилось изучение минерального состава грудного молока. Обращает внимание отсутствие литературных данных по микроэлементному составу грудного молока у женщин с маркерами оппортунистических инфекций.

Герпесвирусные оппортунистические инфекции являются одной из самых актуальных проблем среди инфекционных заболеваний в педиатрии и акушерстве. Отмечается высокая частота выявления цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин, что приводит к патологическому течению беременности, инфицированию плода и новорожденного [33,55,72,119,125]. Рост оппортунистических инфекций создает предпосылки для дальнейшего изучения качественного состава грудного молока.

Предшествующие работы, выполненные в АМЦ, уточнили частоту формирования анемии у матери и детей раннего возраста, доказали значимость CMV-инфекции в развитии ЖДС [134]. У лактирующих женщин установлено ухудшение качественных показателей грудного молока со снижением железа и лактоферрина. Однако целостный системный подход к изучению комплексной

оценки по содержанию эссенциальных микроэлементов и иммунологического состава грудного молока лактирующих женщин с маркерами CMV-инфекции, и влияния на потомство, остаются нерешенными.

С этих позиций возникает необходимость дополнительного изучения микроэлементного и иммунологического состава грудного молока в системе «мать-дитя» с цитомегаловирусной инфекцией для разработки превентивных технологий.

В соответствии с поставленной целью проведено комплексное обследование 87 лактирующих женщин. В первую группу (n=49) включены кормящие матери с индикацией в PCR DNA CMV в грудном молоке и их потомство, вторую группу (n=38) составили женщины с отсутствием репликации и экскреции вируса в грудном молоке. Контрольную группу (n=18) составляли здоровые матери с физиологическим течением беременности и отсутствием маркеров TORCH-комплекса, и их дети. Мониторирование за состоянием здоровья детей выполнено у 105 детей. Длительность проспективного наблюдения за развитием детей составила 1 год.

Проведенное ретроспективное сравнение течения беременности у женщин, выделявших CMV с грудным молоком в послеродовом периоде, позволило установить в I триместре беременности увеличение частоты угрозы прерывания (48,97%) по сравнению со значениями матерей без экскреции CMV в грудном молоке и контрольной группой – 28,94% и 16,6% соответственно. Второй триместр беременности у женщин основной группы осложнен угрозой невынашивания у 36,73%, частота развития которой в 3 раза превышает значение контрольной группы – 11,11%. Характеризуя течение беременности в III триместре беременности у женщин, выделявших в послеродовом периоде CMV с грудным молоком, и женщин с PCR CMV-негативным грудным молоком, выделены следующие особенности: угроза прерывания беременности у женщин основной группы встречалась в 2 и 3 раза чаще, чем в группе сравнения и контрольной соответственно.

Таким образом, у кормящих женщин с экскрецией DNA CMV в грудном молоке в послеродовом периоде отмечались осложнения во время беременности в виде угрозы прерывания и появления симптомов ОРВИ.

При изучении частоты индикации DNA вирусов в грудном молоке лактирующих женщин методом PCR установлено, что моноинфекция (CMV) выявлена у 37 %, HSV- у 14 %, микст-инфекция (CMV+HSV) - у 6 %, отсутствие экскреции CMV в грудном молоке отмечено у 43 % женщин.

Изучение показателей лактоферрина, sIgA в грудном молоке выявило у матерей с индикацией CMV в молоке методом PCR снижение лактоферрина до 207,8±12,04 мг/л против контрольной группы 1010,76±35,4 ($p<0,001$). Одновременно установлено снижение sIgA в молоке матерей с индикацией DNA CMV до 226,8±29,5 мг/л по сравнению с параметрами контрольной группы 518,5±34,02 мг/л ($p<0,001$).

У лактирующих матерей с экскрецией цитомегаловируса в грудном молоке отмечалось увеличение содержание IFN-γ в молоке (128,6±42,32пг/мл) по сравнению со значениями PCR-негативной группы (67,83±5,98 пг/мл) и контрольной групп 4,82±2,68 пг/мл, ($p<0,001$). Уровень TNF-α в грудном молоке женщин с индикацией DNA CMV в молоке 7,62±0,43пг/мл регистрировалось выше, чем показатели контрольной группы 3,5±0,2пг/мл ($p<0,05$). По уровню IL-4 в грудном молоке лактирующих женщин не выявлено статистических различий между изучаемыми группами.

Таким образом, при CMV-инфекции ухудшаются иммунологические защитные свойства грудного молока по содержанию sIgA и лактоферрина, отмечается активация иммунного ответа по Th1-типу, что подтверждается повышением показателей IFN-γ и TNF-α в грудном молоке женщин с активной CMV-инфекцией.

Известно, что Zn,Fe,I и Se относятся к эссенциальным микроэлементам в организме человека. Цинк является ключевым компонентом тимозина,

реализующего тимомиметический эффект на клеточное звено иммунитета, входит в состав рецепторов иммуноглобулинов.

Нарушения микроэлементного баланса Zn, Fe проявлялись наиболее низкими показателями Fe (0,14±0,01 мг/л) и Zn (1,14±0,17 мг/л) в грудном молоке лактирующих женщин с индикацией DNA CMV против матерей с отсутствием репликации и экскреции цитомегаловируса (0,79±0,06 мг/л) (1,17±0,25 мг/л) соответственно ($p<0,01$). В крови лактирующих женщин выявлено снижение Zn и Fe в PCR+ группе по сравнениями со значениями у женщин с отсутствием экскреции вируса ($p<0,01$). При изучении микроэлементного состава сыворотки крови у детей доказано снижение содержания Fe, Zn в крови ребенка, находящимся на грудном вскармливании PCR+ CMV позитивным грудным молоком ($p<0,001$).

Микроэлементный баланс йода нарушался у потомства, получающих грудное молоко с экскрецией CMV и проявлялся более низкими показателями 0,033±0,004 мг/л по сравнению с уровнем контрольной группы 0,072±0,02 мг/л, ($p<0,05$). Содержание Se в крови у детей, рожденных от матерей с активной репликацией CMV превышало (0,05±0,002 мг/л) содержание Se детей, получающих грудное молоко без экскреции вируса (0,03±0,002 мг/л), $p<0,001$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что репликация CMV-инфекции в организме матери и экскреция его с молоком сопровождается развитием дисмикроэлементоза, со снижением содержания железа (Fe) и цинка (Zn) в крови.

Известно, что дефицит цинка у матери приводит к задержке физического развития у детей в раннем возрасте. Выявлено, что чем ниже уровень цинка в крови матери, тем больше вероятность рождения ребенка с низкими показателями массы и роста. Дети, рожденные от матерей с низким уровнем цинка (менее 7 мкмоль/л) имели массу тела 2765±225,83 грамм. Тогда как вес детей, рожденных от матерей с содержанием сывороточного цинка более 13 мкмоль/л, составил

3393±54,91 грамм ($p<0,05$). Установлено, что дети, рожденные от матерей с достаточной обеспеченностью цинком при рождении имели длину тела больше (52,05±0,51см), чем показатели детей, рожденных от матерей с дефицитом цинка-47,5±0,64см, ($p<0,05$). Наиболее выраженные отклонения в состоянии здоровья отмечены в группе детей, получающих грудное молоко с экскрецией CMV, что подтверждено достоверным увеличением частоты формирования гипертензионного синдрома у 71% ($p<0,05$), диссомнии у 56% ($p<0,05$) против показателей детей, получающих грудное молоко без индикации цитомегаловируса. Показана роль CMV-инфекции в формировании анемии у 38,7% детей, дисбактериоза кишечника у 51% пациентов основной группы.

Для уточнения характера иммунного ответа по Th1 и Th2 типу изучен цитокиновый состав крови у детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции.

Среди детей с активной репликацией CMV содержание в сыворотке крови IFN-γ выше 87,83±15,95 пг/мл по сравнению с контрольной группой (23,21±5,84 пг/мл) и группой сравнения 48,86±2,78 пг/мл, ($p<0,05$), что подтверждает значимость репликации CMV в усилении продукции IFN-γ.

Уровень TNF-α в сыворотке крови детей с репликацией CMV в крови превышает 7,7±0,46 пг/мл продукцию TNF-α у детей негативных в PCR CMV крови 5,57± 0,73 пг/мл, ($p<0,05$) и контрольной группами 4,46± 1,18 пг/мл, ($p<0,05$). По продукции IL-4 не выявлено статистических различий между значениями у детей с цитомегаловирусной инфекцией и контрольной группами. Получена прямая зависимость между содержанием IFN-γ и репликацией CMV в крови ($r=0,96$; $p<0,05$).

Таким образом, активная репликация цитомегаловируса в раннем возрасте, по нашим данным, сопровождается повышенной продукцией IFN-γ и TNF-α, по сравнению со здоровыми.

Полноценный пищевой рацион женщины является необходимым условием физиологического течения беременности, лактации, сохранения и поддержания

здоровья материнского организма и ребенка. О значимости данной проблемы свидетельствует постоянный поиск методов оптимизации витаминно-минеральной поддержки в системе «мать-дитя». Учитывая значимость активной репликации цитомегаловируса в риске дисмикроэлементозов, выполнен мониторинг состояния обмена макро- и микроэлементов в системе «мать-дитя» на фоне проведения противовирусного лечения и витаминно-минеральной профилактики препаратом «Витрум пренатал форте».

Содержание макро- и микроэлементов к сыворотке крови, грудном молоке лактирующих женщин изучали через 2 месяца после завершения курса противовирусной терапии фамвиром у кормящих матерей. Через 2 месяца у лактирующих женщин, экскретирующих CMV с грудным молоком и получающих противовирусную терапию с витаминно-минеральным комплексом, уровни магния, кальция, цинка и селена в молоке, крови были достоверно выше, чем у женщин, получающих только противовирусную терапию без профилактического использования ВМК.

У матерей, являющихся носителями ЦМВИ, но не экскретировавших CMV с грудным молоком и отсутствием витаминно-минеральной профилактики отмечено низкое содержание магния ($p<0,01$), кальция ($p<0,05$) и селена ($p<0,05$) в грудном молоке, крови в сравнении с женщинами, использовавших витаминно-минеральную профилактику во время беременности и лактации в течение 3-х месяцев.

Использование противовирусной терапии у матери не влияло на показатели минерального обмена в крови матерей. Таким образом, доказана значимость витаминно-минеральной коррекции во время беременности и лактации в риске развития дисмикроэлементозов у матери, что имеет важное значение для прогноза обеспеченности микронутриентами новорожденных и детей грудного возраста.

Установлено, что коррекция микронутриентного дефицита препаратом «Витрум пренатал форте» сопровождалась улучшением качественного состава грудного молока. Уровень эссенциальных микроэлементов (Se, Zn, Cu), и

макроэлементов (Ca, Mg) были существенно выше у женщин, получавших дотацию витаминно-минеральными комплексами ($p<0,05$). При этом частота дефицита Se, Zn, Ca, Mg в грудном молоке лактирующих матерей уменьшились на 50-100%.

При назначении на этапе лактации женщинам курс фамвира у 93% матерей отмечалась санация грудного молока, т.е. при контрольном исследовании DNA CMV выделялось с грудным молоком лишь у 7 % лактирующих женщин. Частота эрадикации DNA CMV при назначении ацикловира отмечена в 60% случаях, у 40% женщин вирус выделялся повторно. Таким образом, фамвир оказался более эффективным препаратом для санации CMV в грудном молоке кормящих матерей.

Дети, родившиеся от здоровых матерей, принимавших ВМК пренатально и во время лактации, и получающих молоко с нормальным уровнем Zn, отличались лучшими антропометрическим параметрами к 1 году жизни и более высокой резистентностью к острым респираторным заболеваниям в течение 1-го года, чем дети, родившихся от матерей, не принимавших ВМК.

Детям с активной репликацией CMV также назначались противовирусный препарат фамвир и рекомбинантный ИФН-α2b «Виферон». Подавление активной репликации CMV в крови на фоне противовирусной лечения приводит к положительной динамике в клиническом течении перинатального поражения ЦНС: уменьшаются симптомы гипертензионного синдрома, диссомнии, мышечной дистонии, в 2 раза уменьшается количество детей с анемией I степени, по сравнению с группой пациентов до лечения ($p<0,05$).

Таким образом, полученные данные подтверждают значимость профилактических и лечебных технологий в формировании здоровья матери и ребенка, обеспеченности организма макро- и микроэлементами.

ВЫВОДЫ

1. Течение беременности у женщин, экскретировавших DNA CMV в грудном молоке в послеродовом периоде характеризуется увеличением риска угрозы невынашивания в I триместре (48,97%) , во II (36,73%), в III триместрах гестации (51,02%), выявлением ОРВИ в первом и втором триместрах гестации (46,93%).

2. Выявлены различия в состоянии здоровья детей, находившихся на естественном вскармливании PCR CMV-позитивным грудным молоком, которые проявлялись увеличением формирования перинатальной патологии ЦНС в виде гипертензионного синдрома (71,4%), анемии I степени, частых ОРВИ (38,7%) у детей на первом году жизни.

3. Реактивация цитомегаловирусной инфекции и выделение вируса с грудным молоком характеризуется нарушением иммунобиологического состава грудного молока и проявляется снижением уровня sIgA и лактоферрина, поддерживая репликацию вируса и повышая риск контаминации условно-патогенной микрофлоры с формированием дисбактериоза кишечника у 51% детей раннего возраста.

4. У лактирующих женщин с маркерами цитомегаловирусной инфекции установлена частота дефицита микроэлементов в грудном молоке: железа (93%), цинка и селена (85%), кальция (87%), магния (65%). Полимикронутриентный дефицит по четырем и пяти макро- и микроэлементам определены у 52% лактирующих женщин с маркерами цитомегаловирусной инфекции.

5. Уточнены механизмы формирования адаптивного иммунного ответа на репликацию цитомегаловируса и экскрецию DNA CMV в грудном молоке матерей, проявляющейся увеличением продукции IFN-γ у 91,9% детей в крови, при этом низкому уровню антителообразования соответствовали низкие показатели продукции IFN-γ. При дефиците цинка и селена в крови детей изменяется направление иммунного ответа в сторону Th2-хелперного типа с увеличением IL-4.

7. Прогностическими значениями формирования группы часто болеющих детей являются уровни IFN-γ менее .(39,45±4,47пг/мл), при которых в 2,5 раза увеличивается кратность и продолжительность острых респираторных вирусных инфекций на первом году жизни.

8. Раннее назначение комбинированной противовирусной терапии и коррекции дефицита микронутриентов восстанавливает микроэлементный состав грудного молока, снижает экскрецию DNA CMV в грудном молоке у 93% матерей, улучшает качественные показатели здоровья детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ухудшении показателей здоровья детей в виде поражения ЦНС (гипертензионный синдром, диссомнии), анемии, задержки физического развития, длительного течения дисбактериоза кишечника, частых респираторных вирусных инфекций в течение года, необходима ранняя диагностика цитомегаловирусной инфекции и обследование в системе «мать-дитя» с определением специфических IgG и IgM к CMV иммуноферментным методом, грудного молока, крови на индикацию DNA CMV методом PCR-диагностики с целью своевременного назначения противовирусного лечения.

2. Полученные данные о дефиците эссенциальных микроэлементов в грудном молоке у лактирующих женщин, является основанием к назначению витаминно-минеральных комплексов в течение всего периода гестации и лактации.

3. Дети, входящие в группу риска, должны подвергаться углубленному обследованию по содержанию эссенциальных (Zn,Fe,I,Se) и токсических микроэлементов (Cd,Pb,Cr) для решения вопроса о коррекции микронутриентной недостаточности и восстановления здоровья детей.

4. Лактирующим женщинам с экскрецией DNA CMV в грудном молоке назначать противовирусную терапию для санации грудного молока.

5. Полученные данные являются основанием к углубленному обследованию кормящих женщин с CMV-инфекцией, экскретировавших CMV в грудном молоке и внедрением в амбулаторно-поликлиническое звено информативных методов диагностики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМК – витаминно-минеральные комплексы

ВМП – витаминно-минеральная профилактика

ВВС – вегетовисцеральный синдром

ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром

ЖДА – железодефицитная анемия

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛФ – лактоферрин

СДН – синдром двигательный нарушений

СПН – синдром пирамидной недостаточности

СПНРВ – синдром преждевременной нервно-рефлекторной возбудимости

ТМЭ – токсические микроэлементы

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЦМВ – цитомегаловирус

CMV – цитомегаловирус

DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота

IFN – γ – интерферон гамма

IL-4 – интерлейкин 4

PCR – полимеразно-цепная реакция

TNF – α – фактор некроза опухоли альфа

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абуд И.Ю. Эффективность применения препарата Прегнавит у беременных с железодефицитной анемией [Текст] / И.Ю. Абуд, З.К.Фурсова, Ю.Д. Балика // Акушерство и гинекология. – 1997. - №3. – С.46-47.

2. Актуальные проблемы педиатрической неврологии. Лечение препаратами металлов и комплексонами заболеваний нервной системы у детей [Текст] / Ю.Е. Вельтищев, И.А. Скворцов, Г.Е. Руденская, Г.В. Харина. М., 1989. – 214с.

3. Алешко-Ожевский Ю.П. Динамика распределения биометаллов в грудном молоке [Текст] / Ю.П. Алешко-Ожевский // Вопрсы питания. – 1985. - №5. – С.58-63.

4. Андыбура Н.Ю. Морфологические аспекты влияния соединений свинца как экологической агрессии на организм [Текст] / Н.Ю. Андыбура, Е.И. Купина, Т.Е. Нарбутова // Материалы V съезда иммунологов и аллергологов СНГ. – Спб., 2003. - С.201.

5. Аранс Ф. Беременность и роды высокого риска [Текст]: [пер.с англ.] / Ф. Аранс. – М.: Медицина, 1999. – 59с.

6. Афонина Н.М. Заболеваемость детей ЦМВИ в Москве / Н.М. Афонина // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей [Текст]: материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России, М., 2005. - С.24.

7. Баринский И.Ф. Герпес (этиология, диагностика, лечение) [Текст] / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.А. Каспаров. – М.: Медицина, 1986. – 272с.

8. Батурин А.К. Динамика характера питания населения одного из регионов Москвы за 10-летний период [Текст] / А.К. Батурин, А.Н. Мартинчик, А.М. сафронова // Вопросы питания. – 1995. - №1. – С.3-6.

9. Безроднова С.М. Изменение биоценоза кишечника при герпесвирусных инфекциях. [Текст] / С.М. Безроднова, Е.И. Кучеренко, О.Ю. Хорев // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Четвертый конгресс педиатров-инфекционистов России. М., 2005. – С.33.

10. Бобкова Т.Е. Научное обоснование гигиенического нормирования неорганических соединений кадмия в атмосферном воздухе [Текст]: дис. ... канд. мед. наук. / Т.Е. Бобкова. - М., 1987. – 223с.

11. Боровик Т.Э. Диетологические аспекты профилактики и лечения железодефицитной анемии [Текст] / Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, Г.В. Яцык // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т.3, - приложение – С.69-73.

12. Боровиков В.А. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов [Текст] / В. Боровиков. – 20-е изд. – СПб.: Питер. – 2003. – 504с.

13. Бухоловский И.Н. Клиническое значение дефицита железа [Текст] / И.Н. Бухоловский, В.Н. Петров // Клиническая медицина. – 1983. – Т.61, №5. – С.12-19.

14. Вахлова В.И. Некоторые показатели обмена железа у беременных и кормящих матерей [Текст] / И.В. Вахлова, Н.Е. Санникова, А.А. Рудных, С.В. Булатова // Вопросы современной педиатрии. - 2004. – Т.3, приложение №1. – С.88-90.

15. Вахлова И.В. Содержание основных ингридиентов и энергетическая ценность женского молока у кормящих матерей [Текст] / И.В. Вахлова, Л.В. Никитина, И.В. Топоркова // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т.3, приложение – С.88-90.

16. Веденеева Г.Н. Состояние и последующее развитие новорожденных детей от матерей с цитомегалвирусной инфекцией [Текст] / Г.Н. Веденеева, Б.А. Фоменко, И.И. Евсюкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – Vol.42, №3. – С.25-29.

17. Вельтищев Ю.Е. Охрана здоровья и задачи медицинской науки [Текст] / Ю.Е. Вельтищев // Вопросы охраны материнства и детства. – 1979. – Т.24, №10. – С.3-7.

18. Виноградская Г.Р. Оптимизация ПЦР для обнаружения цитомегаловируса в моче новорожденных [Текст] / Г.Р. Виноградская, Л.Н. Новикова, М.А. Башмакова // Вопросы вирусологии. – 1994. – Т.39, №4. – С.171-174.

19. Возможности и эффективность профилактики дефицита цинка у детей 1-го года жизни [Текст] / Л.А. Щеплягина, Т.И. Легонькова, О.К. Нетребенко, А.Е. Лаврова // Российский педиатрический журнал. – 2003.-№6.-С.56-57.

20. Воронцов И.М. Естественное вскармливание детей [Текст] / И.М.Воронцов, Е.М.Фатеева, Л.Б.Хазенсон. – СПб., 1993. – 200с.

21. Воронцов И.М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предконцепционной, антенатальной и постнатальной педиатрии [Текст] / И.М.Воронцов // Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. – М.: Славянский диалог, 2001. – С.36-58.

22. Воронцов И.М. Пути и альтернативы реализации подходов диетологии развития к питанию беременных женщин и детей [Текст] / И.М. Воронцов // Мать и дитя: материалы II Российского форума. Москва, 18-22 сентября 2000г. – М., 2000. – С.458-459.

23. Герпес: этиология, диагностика, лечение [Текст] / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.К. Каспаров, В.Н. Гребенюк. - М., 1986. – 128с.

24. Гланц С. Медико-биологическая статистика [Текст]: [пер. с англ.] / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. - 323с.

25. Гомеля М.В. Клинико-гигиенический анализ железодефицитной анемии у детей [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук / М.В. Гомеля. – Иркутск, 1999. – 25с.

26. Гордиенко Г.И. Значение синдрома нейтропении при цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни [Текст] / Г.И.Гордиенко // Педиатрия. – 1999. - №1. – С.11-14.

27. Грачев Л.К. Современные аспекты грудного вскармливания [Текст] Л.К. Грачев, О.Е. Федорцев // Педиатрия. -1996. - №4. - С.4-8.

28. Грибакин С.Г. О значении биологически активных веществ и защитных факторов женского молока [Текст]: обзор литературы / С.Г. Грибакин, Л.Ф. Адигамов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1985. - №1. – С.15-17.

29. Громова О.А. Элементный статус у детей с различными последствиями перинатального поражения ЦНС [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.А. Громова. - Иваново, 2001. – 21с.

30. Губина В. В. Роль скрининга врожденного гипотиреоза в изучении эпидемиологии йоддефицитных заболеваний [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / Губина Валентина Валентиновна.- Тюмень, 1999. – 136с.

31. Долматова Ю.В. Клинико-лабораторная характеристика железо-дефицитных состояний у детей раннего возраста [Текст]: автореф. ... дис.канд.мед. наук / Ю.В. Долматова. – Екатеринбург, 2002. – 24с.

32. Дремина Г.А. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования селена в биогеохимической провинции Забайкалья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.17 / Дремина Галина Анатольевна. - Чита, 2000. – 16с.

33. Евсюкова И.И. Хламидийная инфекция у новорожденных [Текст] / И.И. Евсюкова // Педиатрия. – 1997. - №3. – С.77-80.

34. Хаитов Р.М. Основные задачи клинической иммунологии по изучению функциональной активности фагоцитующих клеток [Текст] / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1995. - №3. - С.6-10.

35. Журкин А.С. Продукция цитокинов и интеферонотерапия у больных хроническими вирусными гепатитами [Текст] / А.С. Журкин, С.В. Соловьев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. - №5. – С.27-29.

36. Заргарова Т.А. Исследование роли цитокинов при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и рассеянном склерозе [Текст] / Т.А. Заргарова, О.О. Фаварова // Иммунология. – 1999. – №5. – С.9-13.

37. Зернова Л.Ю. Особенности развития детей, родившихся от матерей с эутиреоидной гиперплазией щитовидной железы [Текст] / Л.Ю. Зернова, Т.В. Коваленко // Российский педиатрический журнал. – 1998. - №5. – С.19-22.

38 Иванова В.В. Иммунопатогенез инфекционных болезней у детей [Текст] / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Педиатрия. – 2005. - №4. - С.61-65.

39. Изучение корреляции между некоторыми показателями иммунитета и элиминацией вируса при цитомегаловирусной инфекции [Текст] // Г.И. Савицкий, В.Н. Мартынова, Н.А. Фабер // Вопросы вирусологии. – 1984. - №3. - С.342-345.

40. Исаков В.И. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика [Текст] / В.И. Исаков, В.В. Борисов, Д.В. Исаков. - СПб., 1999.-192с.

41. Исаков В.А. Клиника и лечение генитального герпеса [Текст] / В.А. Исаков, М.М. Сафронова – СПб, 1997. – 250с.

42. Казакова Л.М. Дефицит железа у детей [Текст] // Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. – М.: Славянский диалог, 2001. – С.59-65.

43. Каражас Н.В. Выделение цитомегаловируса человека при первичной цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Н.В. Каражас, В.И. Хаустов // Вопросы вирусологии.- 1994. – Т.39, №6. – С.266-267.

44. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция-типичный представитель оппортунистических инфекций [Текст] / Н.В. Каражас // Российские медицинские вести. - 1997. - №2. - С.34-38.

45. Карлинский М.В. Профилактика дефицита цинка [Текст] / М.В. Карлинский, И.О. Вендланд // Вопр. Охр. Мат. – 1987. -№10. – С.57-62.

46. Касаткина Э. П. Роль тиреоидного статуса беременной женщины в формировании интеллекта ребенка [Текст] / Э.П. Касаткина / Патология беременности. – 1999. – Т. 4, №3. – С. 15- 17.

47. Кенжебаева М. Б. Современное состояние йоддефицитных заболеваний в средней полосе России и Восточном Казахстане [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00 03 / Кенжебаева Мира Базыкеновна.- М., 1996.- 26 с.

48. Кетлинкий С.А. Иммунология для врачей [Текст] / С.А. кетлинский, Н.М. Калинина. – СПб, 1998. –196с.

49. Клинико-иммунологические особенности цитомегаловирусной инфекции у беременных при разных методах лечения [Текст] / Н.А. Фарбер, Г.И. Савицкий, В.Н. Мартынова // Акушерство и гинекология. - 1990. - №8. – С.73-75.

50. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка [Текст] / С.О.Ключников, Л.Н.Цветкова, Л.А.Щеплягина // Лекции по педиатрии: в 3-х т. - М., 2000. – С.285-298.

51. Козлова В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий [Текст]: руководство для врача. / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. - М.: Филинъ, 1997.-536с.

52. Козлова Л.В. Эффективность применения «Сана-Сол-витаминно-минеральный комплекс для беременных и кормящих женщин» в пренатальной и постнатальной профилактике дефицита микронутриентов у новорожденных [Текст] / Л.В.Козлова, Л.А.Щеплягина, М.Р.Каландия // РМЖ. – 2004. – Т.12, №13. – С.766-769.

53. Козлова С.Н. Актуальные проблемы разработки стратегии в области перинатальной нутрициологии [Текст] / С.Н. Козлова, О.В. Босых // Региональная политика в области здорового питания и применения микронутриентов в формировании здоровья населения: материалы Уральской научно-практической конференции. Екатеринбург, 2003. - С.98-109.

54. Козлова С.Н. Иммунология TORCH-ассоциированных и иммунопролиферативных заболеваний / С.Н. Козлова, С.А. Царькова, А.Б. Шлыкова // Вторичные иммунодефицитные состояния [Текст] / Под ред. В.В. Фомина. – Екатеринбург, 1997. – С.234

55. Козлова С.Н. Новые концептуальные подходы в разработке стратегии формирования здоровья детей, рожденных от матерей с TORCH-ассоциированной патологией и урогенитальными инфекциями [Текст] / С.Н. Козлова, Я.Б. Бейкин, Л.И. Ахметова // Вестник УГМА. – 1998. - №7. – С.74-82.

56. Конь И.Я. Значение селена в поддержке здоровья детей [Текст] / И.Я.Конь, Т.В.Копотько // Детский доктор. – 2000. - №5. – С.38-40.

57. Конь И.Я. Обеспеченность селеном здоровых детей первых месяцев жизни в зависимости от вида вскармливания [Текст] / И.Я.Конь, Т.Н.Сорвачева, М.И.Шагова, В.И.Куркова, М.Э.Арутюнова // Педиатрия. -1996. - №1. – С.8-10.

58. Конь И.Я. Сравнительная оценка фактического питания и витаминной обеспеченности беременных и кормящих женщин в регионах с различным уровнем смертности [Текст] / И.Я. Конь, С.И. Алейник, Л.Г. Мамонова // вопросы питания. 1994. - №1. – С.7-13.

59. Коровина Н.А. Железодефицитные анемии у детей [Текст] / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатникова, И.Н. Захарова. – Владимир: Посад, 1998. – 32с.

60. Котлова Е. В. Состояние здоровья девочек- подростков и молодых женщин, проживающих в условиях йоддефицита, и результаты его коррекции [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Котлова Е. В. – Пермь, 2003.- 21с.

61. Криворучко И.В. Роль микроэлементов в течении физиологической и осложненной анемией беременности [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17 / Криворучко Ирина Викторовна. –М, 1995. – 118с.

62. Кузенкова А.В. Разработка и применение иммуноферментной тест-системы для диагностики острой цитомегаловирусной инфекции [Текст] / А.В. Кузенкова, Т.М. Гудкова, Г.С. Шитикова // Вопросы вирусологии.-1996.-Т.41, №6.-С.267-270.

63. Курмачева Н.А. Профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни (медико-социальный аспект) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Курмачева Наталья Александровна. – М., 2003. – 48с.

64. Ладодо К.С. Современные аспекты грудного вскармливания [Текст] / К.С. Ладодо // Педиатрия. – 1996. - №4. – С.4-8.

65. Лазарев С.В. Состав грудного молока у матерей, имеющих детей с избыточной полнотой [Текст] / С.В. Лазарев // Педиатрия. - 1978. - №10. - С.80-81.

66. В.Ф.Легонькова Т.И. Состояние здоровья детей раннего возраста в зависимости от обеспеченности цинком [Текст]: автореф.дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.09 / Легонькова Татьяна Ивановна. – Смоленск, 2003. – 41с.

67. Лукоянова О.Л. Витаминная обеспеченность недоношенных детей в неонатальном периоде [Текст]: автореф. дисс...канд. мед. наук: 14.00.09 / Лукоянова Ольга Леонидовна. – М., 2000. – 23с.

68. Луценко Н.Н. Поливитамины и минералы как неотъемлемая часть в рациональном питании женщины до, во время и после беременности [Текст] / Н.Н.Луценко // РМЖ. – 2004. – Т.12. - №13. – С.815-818.

69. Максимова Н.Г. Научные основы разработки продуктов детского и диетического питания [Текст] / Н.Г. Максимова, И.Б. Куваева, С.Г. Грибакин. - М., 1976. - С.204-205.

70. Малаховский Ю.Е. Иммунный ответ и заболеваемость некоторыми у детей с железодефицитной анемией [Текст] / Ю.Е. Малаховский, Ф.К. Манеров, О.И. Чернов // Педиатрия. – 1983, №8. – С.28-31.

71. Мамонова Л.Г. Особенности состава грудного молока в различные периоды лактации. Основы рационального питания [Текст] / Л.Г. Мамонова. – Киев, 1987. – 153с.

72. Матвеев В.А. Частота обнаружения антител к цитомегаловирусу классов IgG и IgM в сыворотке крови детей различных возрастных групп и беременных женщин [Текст] / В.А. Матвеев, С.А. Аракелов, А.А. Сонькина // Вопросы охраны материнства и детства. – 1991. - №9. С.30-32.

73. Скальный А.В. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции [Текст] / А.В. Скальный, Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева. – М., 2002. - 496с.

74. Микроэлементы в грудном молоке: отчет о совместном коллаборативном исследовании ВОЗ/МАГАТЭ [Текст] / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 1991. – 135с.

75. Нелин В.Ф. Клинико-иммунологические аспекты железодефицитных состояний у детей [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук / В.Ф. Нелин. – М., 1992. – 24с.

76. Никифорский Н.К. Эффективность применения витаминно-минеральных комплексов у беременных женщин [Текст] / Н.К.Никифорский, В.Н. Покусаева, А.Б.Мельников // РМЖ. – 2004. – Т.12, №13. – С.768-772.

77. Одинаева Н.Д. Дисбаланс цинка у маловесных детей [Текст] / Н.Д. Одинаева, Г.В. Яцык // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т.3, Вып.1. – С.50-53.

78. Ожегов А.М. Рабочий вариант классификации цитомегаловирусной инфекции у детей [Текст] / А.М.Ожегов, С.В.Мальцев, Э.В.Шакирова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т.45, №4. – С.25-29.

79. О комплексной оценке состояния здоровья детей [Текст]: Приказ №621МЗ РФ. М., 2003.

80. Определение интерферонового статуса в цельной крови у людей при массовых обследованиях [Текст]: методические рекомендации / С.С. Григорян, А.М. Иванова, А.Д. Прицкер, Ф.И. Ершов. – М., 1989. – 32с.

81. Орджоникидзе Н.В. Цитомегаловирусная инфекция и беременность [Текст] / Н.В. Орджоникидзе // Акушерство и гинекология. – 2002.-№2. – С.59-62.

82. Особенности адаптации новорожденных, родившихся от матерей с эндемическим зобом [Текст] / М.Е. Зельцер, Т.К. Чувакова, Н.Н. Мезинова, Р.Б. Базарбекова, Н.Н. Кобзарь // Проблемы эндокринологии. – 1994. - №5. – С.18-19.

83. Отт В.Д. Иммунобиологическая роль женского молозива и молока [Текст] / В.Д. Отт, Т.Л. Марушко // Педиатрия. – 1985. - №10. – С.72-75.

84. Отт В.Д. Медико-биологическое обоснование концентрата лактоферрина коровьего молока, как природного источника биоактивного железа в профилактике железо-дефицитой анемии при искусственном вскармливании [Текст] / В.Д. Отт, С.В. Дюкарева, Т.Л. Марушко // Дефицит микронутриентов у детей грудного и раннего возраста: материалы IV Международного симпозиума нутрициологов.-М., 1995. – С.335.

85. Охремчук Л. В. Анализ результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Иркутской области [Текст] / Л. В. Охремчук, Н. М. Муратова, М. Ф. Савченкова // Педиатрия.- 2001.- №6.-С.66-68.

86. Панащатенко Н.Н. Количественные параметры лактоферрина кормящих матерей и их детей на первом году жизни [Текст] / Н.Н. Панащатенко, Т.В. Чаша // Здоровье семьи и репродуктивные функции: сборник статей. - Москва, 2000. – С.56-58.

87. Парфенова Е.О. Клинико-гигиеническая оценка обеспечения селеном детей Прибайкалья [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук:14.00.07; 14.00.09 / Парфенова Елена Олеговна. – Иркутск, 2000. – 21с.

88. Помелова В.Г. Диагностика активоной формы цитомегаловирусной инфекции на основе определения IgG-антител к предраннему белку цитомгаловируса методом лантанидного иммунофлюоресцентного анализа [Текст] / В.Г. Помелова, В.В. Зубков, Т.А. Быченкова // Вопросы вирусологии. – 1999. – Т.44, №2. – С.89-92.

89. Пригожина В.К. Герпетическая инфекция и СПИД [Текст]: рекомендации для врачей / В.К. Пригожина, Н.А. Чайка, А.Г. Рахманова. - Л., 1990. – 145с.

90. Прилепская В.Н. Урогенитальный хламидиоз: клиника, диагностика и лечение в акушерско-гинекологической практике [Текст] / В.Н. Прилепская, Л.А. Устюжинанина // РМЖ. – 1998. – Т.2, №2. – С.83-85.

91. Проблемы цитомегаловирусной инфекции в очаге ВИЧ [Текст] / С.Г. Чешик, Н.А. Фарбер, В.Н. Мартынова // Герпесвирусные инфекции. – М., 1990. - С.92-98.

92. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии [Текст] / М.Н. Мезенцева, А.Н. Норовлянский, Т.П. Оспельникова, Ф.И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 2002. – Т.47, №1. – С.44-47.

93. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей [Текст] / Н.Н. Володин, А.Г. Антонов, М.В. Базарова. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. - 96с.

94. Радцев Ю.А. Воздействие кадмия, как загрязнителя окружающей среды, на иммунную систему [Текст]: дис. … канд. мед. наук / Ю.А. Радцев. – Ставрополь, 1989. – 300с.

95. Рахманова А.Г. Инфекционные болезни [Текст]: руководство для врачей общей практики / А.Г. Рахманова, В.К. Пригожина, В.А. Неверов. – СПб, 1995. – 56с.

96. Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы [Текст] / Ребров В.Г., Громова О.А. – М.: «АЛЕВ-В», 2003. – С.670.

97. Решетник Л.А. Обеспеченность селеном детей Прибайкалья при различных патологических состояниях [Текст] / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова, О.В. Прокопьева // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т.1. – С.65-66.

98. Ройзман Б. Герпесвирусы и их репликация [Текст] / Б. Ройзман, У. Баттерсон // Вирусология: пер. с англ. / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. - М.: Мир, 1989. - С. 186-227.

99. Румянцев А.Г. Анемии у детей: диагностика и лечение [Текст]: пособие для врачей / А.Г. Румянцев, Ю.П. Токарев. – М., 2000. – 132с.

100. Саватеева В.Г. Значение йодного дефицита у беременных и кормящих женщин [Текст] / В.Г.Саватеева, Л.В.Охремчук, Н.М.Муратова // Сибирский мед. журнал, - 2002. – Т.30, №1. – С.66-67.

101. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей [Текст] / П.А. Самохин. - М.: Медицина, 1987. – 160с.

102. Самсыгина Г.А. Гематологические изменения при внутриутробных инфекциях [Текст] / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 1997. - №5. – С.34-35.

103. Самсыгина Г.А. Железодефицитные анемии у детей, фармокология и фармокинетика совресенных ферропрепаратов [Текст] / Г.А. Самсыгина // Дефицит железа и железодефицитная анемия. – М.: Славянский диалог, 2001. – С.108-114.

104. Синимяэ Х.В. Состояние фетоплацентарной системы и лактация [Текст] / Х.В. Синимяэ // Современная функциональная диагностика в перинатологии: тез. научн. конф. - Тарту, 1989. - С.87-89.

105. Сафронова Л. В. Принципы мониторинга йоддефицитных заболеваний у детей в Пермском регионе [Текст] : автореф. дис. ... д- ра мед. наук: 14.00.09 / Сафронова Людмила Васильевна. – Пермь, 2002.- 43 с.

106. Свириденко Н. Ю. Эпидемиология, мониторинг и профилактика заболеваний, обусловленных дефицитом йода [Текст] / Н. Ю. Свириденко, Г. А. Мельниченко // РМЖ.- 1999. – Том 7, №12. – С.563-566.

107. Святов И.С. Магний в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и ее осложнений [Текст]: дис. … д-ра мед.наук / И.С. Святой. – М., 1999. – 214с.

108. Сидорова И.С. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия [Текст] / И.С. Сидорова, И.Н. Черниенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – Т.43, №3. – С.9-13.

109. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека [Текст] / А.В. Скальный. – М., 2004. – 216с.

110. Скальный А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гемостаза у обследуемых из различных климато-географических регионов [Текст]: автореф. дис. … д-ра мед. наук / А.В. Скальный. – М., 2000. – 28с.

111. Смирнов В.С. Иммунодефицитные состояния [Текст] / В.С. Смирнов, И.С. Фрейндлин. - Спб.: Фолиант, 2000. – 568с.

112. Студеникин М.Я. Питание детей раннего возраста [Текст] М.Я. Студеникин, К.С. Ладодо. – М., 1978. - 138с.

113. Султанова Г.В. Цитомегаловирусная инфекция у ноаорожденных и детей грудного возраста [Текст] / Г.В. Султанова, Т.В. Царуева, М.С. Саидов // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 1998. - №3. – С.13-15.

114. Сухарев А.Е. Уровень сывороточного лактоферрина в норме и при патологиии [Текст] / А.Е. Сухарев, А.А. Николоаев, М.Ю. Васильев // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т.36. – Вып. 3. – С.81-83.

115. Таболин В.А. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей [Текст] / В.А. Таболин, Н.Н. Володин, В.П. Гераськина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1994. – Т.39, №3. – С.16-19.

116. Таранушенко Т.Е. Содержание йода в молозиве и оценка йодной обеспеченности новорожденных в условиях зобной эндомии средней степени

тяжести [Текст] / Е.У.Тарушенко, Л.А.Щеплягина, И.Ю.Трифонова. – Красноярск, 2001. – 10с. - Рукопись деп. В ГАСНТИ, №287676.

117. Тимченко В.Н. Цитомегалия и нормальные киллеры [Текст] / В.Н. Тимченко, Л.Г. Горячева, М.Г. Романцев // Иммунология. – 1985. - №3. – С.55-58.

118. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов [Текст]: пер. с англ. / Н. Тиц: под ред. В.В. Меньшикова. – М., 1997. – С.313-315.

119. Фарбер Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и беременность [Текст]/ Н.А. Фарбер // Акушерство и гинекология. – 1989. - №12. – С.3-6.

120. Федоров Н.А. Генодиагностика инфекций методом полимеразной цепной реакции [Текст] / Н.А. Федоров // Педиатрия. – 1995. - №4. – С.67-70.

121. Фрейдлин И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков [Текст] / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вестник РАМН. – 1999. - №5. - С.28-32.

122. Хаитов Р.М. Иммунология [Текст] / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. –432с.

123. Хаитов Р.М. Основные задачи клинической иммунологии по изучению функциональной активности фагоцитирующих клеток [Текст] / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1995. - №3. – С.6-10.

124. Храмова Е. Б. Особенности развития детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом в условиях йодной эндемии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / Храмова Елена Борисовна. – Самара, 2002. – 20с.

125. Царегородцев А.Д. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации [Текст] / А.Д. Царегородцев, И.И. Рюмина //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. - №2. – С.4-5.

126. Цинк и кадмий в окружающей среде [Текст] / В.А. Алексеенко, Л.В. Алещукин, Л.Е. Безпалько, К.А. Буштуева. – М., 1992. – 300с.

127. Цитомегалия у новорожденных. Трудности диагностики клинически манифестных и латентных форм инфекции [Текст] / Н.А. Фарбер, Е.С. Кетиладзе, С.А. Демидова // Советская Медицина. – 1982. - №1. - С.68-71.

128. Цитомегаловирусная инфекция человека. (Клинико-вирусологические наблюдения) [Текст] / С.А. Демидова, И.Е. Семенова, В.М. Жданов, В.И. Гаврилов. - М., 1976. - 168 с.

129. Цитомегаловирусная инфекция у детей [Текст]: учебное пособие / С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, Т.В. Шалина, Е.Г. Куцая. - Екатеринбург, 2004. –47с.

130. Чокырла Л.Ф. Особенности питания детей и их матерей в связи с проблемой детской смертности в Казахстане [Текст] / Л.Ф. Чокырла // Вестник СССР. - 1980. - №8. - С.6-8.

131. Чокырла Л.Ф. Оценка лактации у женщин и состояние здоровья ребенка [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1988. – 21с.

132. Шабалина Н.В. Роль герпесвирусной инфекции в развитии гломерулонефрита (обзор литературы) [Текст] / Н.В. Шабалина, В.В. Длин, Л.Н. Горчакова // Российский Вестник Перинатологии и педиатрии. – 1996. – Т.41, №4. – С.28-33.

133. Шагова М.В. Гигиеническая оценка обеспеченности селеном беременных женщин и детей [Текст]: автореф. дис. … канд. биол. наук: 14.00.07 / Шагова Марина Валерьевна. – М. – 2000. – 18с.

134. Шалина Т.В. Медико-социальный мониторинг здоровья детей, рожденных в семьях с цитомегаловирусной инфекцией и эффективность применения витаминно-минеральных комплексов в коррекции дефицита железа [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шалина Татьяна Владимировна. – Екатеринбург, 2005. – 30с.

135. Шарафилова Н.В. Система мониторинга йодного дефицита в районах Среднего Приобья в процессе профилактических мероприятий [Текст]: дисс. … канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.09 / Шарафилова Наталья Владимировна. – Тюмень, 1999. – 128с.

136. Шейбак М.П. Дефицит магния и его значение в патологии детского возраста [Текст] / М.П. Шейбак // Российский вестник перинатологии и педиатрии.2003.-№1.-С.45-48.

137. Шейбах М.П. Грудное молоко, влияние экологии и вопросы естественного вскармливания [Текст] / М.П. Шейбах. – Гродно, 2000. – 142с.

138. Шипулина О.Ю. Полимеразная цепная реакция в диагностике цитомегаловирусни инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / О.Ю. Шипулина, В.И. Шахгильдян, А.В. Кравченко // Вопросы вирусологии. –1998. – Т.43, №2. – С.91-95.

139. Щеплягина Л.А. Йод и интеллектуальное развитие ребенка [Текст] / Л.А. Щеплягина, Н.Д. Макулова, Н.Д. Маслова // РМЖ. – 2002. – Том 10, №7. – С.358-363.

140. Щеплягина Л.А. Новые возможности профилактики нарушений здоровья детей в йоддефицитном регионе [Текст] / Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 1999. - №4. – С.11-15.

141. Щеплягина Л.А. Пренатальная и постнатальная профилактика йодного дефицита у детей 1-го года жизни [Текст] / Л.А. Щеплягина, Н.А. Курмачева, О.С. Нестеренко // Российский педиатрический журнал. – 2001. - №1. – С.35-39.

142. Щеплягина Л.А. Применение препаратов цинка в педиатрии [Текст] / Л.А. Щеплягина // Лекарственные препараты в педиатрии. – 2002. - №1. – С. 44-45.

143. Щеплягина Л.А. Проблема йодного дефицита [Текст] / Л.А.Щеплягина // РМЖ. – 1999. – Том 7, №11. – С.523-527.

144. Юдина Т.И. Железодефицитные состояния у детей старшего возраста [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук / Т.И. Юдина. – Киров, 1998. -28с.

145. Якубовская Р.И. [Текст] / Р.И. Якубовская, Р.Е. Немцова, В.Н. Дума // Вопросы медицинской химии. – 1986. - №6. – С.75-79.

146. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии [Текст] А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. - №5. - С.7-14.

147. American Academy of Pediatrics. Committee of Nutrition. - New York, 1978. - 213p.

148. Andelman M.B. Unization of dietary iron by term infants [Text] / M.B. Andelman, B.R. Sered // Am. J. Dis. Child. – 1988. - №11. – P.45-55.

149. Appleard G. The assay of influenza antineuraminidase activity by an elution inhibition technigue [Text] / G. Appleard, J.D. Oram // J.Gen.Virol. – 1997. – Vol.34, №1. – P.137-144.

150. Arnold R.R. Bactericidai activity of human lactoferrin: differentiation from the stasis of iron deprivation [Text] / R.R. Arnold, J.G. Russell, W.J. Champion // Infect. Immunity. – 1989. – Vol.35, №3. – P.792-799.

151. A wider role at congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss [Text] / M. Barb, S. Binda, S. Caroppo // Pediatr. Infect. Dis. – 2003. – Vol.22. – P.39-42.

152. Bezkorovainy A. Diet and Resistance to disease [Text] / A. Bezkorovainy. – New York, 1981. – 139p.

153. Birgens H.S. The biological significance of lactoferrin in haematology [Text] / H.S. Birgens // Scand. J. Haemat. – 1984. – Vol.33, №3/ - P.225-230.

154. Boppana S.B. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus [Text] / S.B.Boppana, K.B.Fowler, W.J.Britt // Pediatrics. – 1999. – Vol.104. - №1. – P.55-60.

155. Borther C.A. Bacterial effect of lactoferrin on Legionella pneumophilia [Text] / C.A. Borther, R.R. Arnold, R.D. Miller // Infect. And Immun. – 1986. – Vol.51, №2. - P. 373-377.

156. Cadmium [Text] / L. Friberg. - Geneva, 1992. – 27p.

157. Cadmium in the human Environment, Toxicity and Carcinogenicity [Text] / Nordberg G.F. – Lyon, 1992. – 95p.

158. Cangelosi M.M. The incidence and clinical significance of the echocardiographic finding of false chordae tendineae [Text] / M.M. Cangelosi, F.Legigio, M. Gaudio. // Ann. Ital. Med. Int. – 1992. – Vol.7 №2. – P.102-105.

159. Polbergetoor D. Clinical conditions altering copper metabolism in humans [Text] / D. Polbergetoor, M. Hambridge // Amm.J.Clin.Nutr. – 1998. –Vol. 67. –P. 1017-1021.

160. Chisolm Y.Y. Erythrocyte porphobilinogen synthase activity as an indicator of lead exposure in children [Text] / Y.Y. Chisolm, D.Y. Thomas, T.G. Hamill // Clin. Chem. – 1985. – Vol.31, №4. – P.601-605.

161. Concentration of eigth trace minerals in milk and of mother-infants pairs in northern Nigeria [Text] / SN Okolo, C Onwuuanaku, M Okonji, DJ VanderJagt, M Millson, C Churchwell, Glew // L Trop Pediatr. – 2000. – Vol.46, №3. – P.160-162.

162. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control [Text] / F. Delange // Thyroid. – 1998. - Vol.8, №12. – P.1185-1192.

163. DeLong G.H. Effects of nutrition on brain development in humans [Text] / G.H. DeLong // Am. J. Clin. Nutr. – 1993. – Vol.57, .№2. – P.286-290.

164. Demmler G.J. Infectious disease society for Ammerica and centers for disease control. Summary of workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus diseases [Text] / G.J. Demmler // Rev. Infect. Dis. – 1991. – Vol.13. – P.1985-1989.

165. Dewey K.G. Nutrition, growth and complementary feeding of the breastfed infants [Text] / K.G. Dewey // Pediatr Clin North Am. – 2001. – Vol.48, №1. – P.87-104.

166. Dobson S. Cadmium: Environmental Aspects [Text] / S. Dobson. - Geneva, 1992.- 320p.

167. Dorea Y.G. Magnesium in human milk [Text] / Y.G. Dorea // J. Fm Coll. Nutr. – 2000. - №4. – C. 210-211.

168. Drew W.L. Herpesviridae: cytomegalovirus [Text] / W.L. Drew // Laboratory diagnosis of infectious diseases, principles and practice / Eds. E.H. Lennette, P. Halonen, F.A. Murphy. - New York: Springer-Verlag, 1988. -.P.47-260.

169. Dworsky M. Cytomegalowirus infection of breast milk and transmission in infancy [Text] / M. Dworsky, M.Yow, S.Stagno // Pediatrics. - 1983. - vol.72. - №3. - p.295-299.

170. Dylewski M.L. Maternal selenium nutrition and neonatal immune system development [Text] / M.L. Dylewski, A.M. Mastro, M.F. Picciano // Biol. Neonate. – 2002. – Vol.82. - №2. – P.122-127.

171. Engstrom A. Nutritional conseguences of red cing sodium intake [Text] / A. Engstrom, R. Toobelmann // Ann. Int. Med. – 1983. – Vol.92. – P. 870-872.

172. Fetal cytomegalovirus infection of the sonographic findings [Text] / G. Malinger, D. Lev, N. Zahalka // Am. J. Neuroradiol. – 2003. – Vol.24. –P.28-32.

173. Fischler B. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia [Text] / B.Fischler, A.Ehrst. M.Forgsren // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1998. – Vol.27. - №1. – P57-64.

174. Follow-up stady of iodine status in neonates and their mothers in 2 regions of the Czech Republic after a 3-year intervention [Text] / O Hnikova, M Hromadkova, O Wiererova, R Bilek // Cas Lec Cesk. -1999. – Vol.138. - №9. – P.272-275.

175. Fomon S.J. Nutrition of normal infants [Text] / S.J. Fomon. – Mosby, 1993. – 155p.

176. Fowler K.B. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection [Text] / K.B. Fowler, S. Stagno, R.F. Pass // J.A.M.A. – 2003. – Vol.286. - P.1008-1011.

177. Ginsberg H .S. Pathogenesis of viral infection [Text] H..S. Ginsberg // Microbiology,4-th edition,ed by Davis B.D., Dulbecco R., Eisen H.N., Ginsberg H.S.J.B. - Lipton company, Philadelphia, 1990. - P.899-913.

178. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to patology // Endocrine reviews. – 1997. – Vol.18. - №3. – P.404-433.

179. Griffin I.J. Iron and breastfeeding [Text] / I.J. Griffin, S.A. Abrams // Pediatr Clin North Am. – Vol.48. - №2. – P.401-413.

180. Griffith B. Brain and visceral involvement during congenital cytomegalovirus infection of guinea pigs [Text] / B. Griffith, H. Lucia, G. Hsiung // Pediat...Res...- 1982. - Vol.16. - №.6. - p.445-459.

181. Griffiths P.P. Current management of cytomegalovirus disease [Text] / P,P, Griffiths // J.Med.Virol. – 1993. – Vol.41. - №1. – P.106-111.

182. Hanshaw J.B. Cytomegalovirus infections [Text] J.B. Hanshaw // Pediatr. Rev. – 1995. – Vol.16. - №1. – P.43-48.

183. Hazadous Chemicals in Human and Environmental Health. – Geneva: WHO, 2002. – P.312.

184. Hershko C. Causes of iron deficiency anemia in adult in patient population [Text] / C. Herashko A. Vitelis, D.Z. Braverman // Blut. – 1984. – Vol.4. - №4. – P.347-3552.

185. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth [Text] / M.K. Geogieff, S.W. Wewerka, C.A. Nelson, R.A. Deregnier // J. Peduatr. – 2002. – Vol.141. - №3. – P.405-409.

186. Istas A.S. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: A report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry [Text] / A.S. Istas, G.J. Demmler, J.G. Dobbins // Clin. Infect. Dis. –1995. – Vol.20. - №3. - P.665-670.

187. Krebs N.F. Dietary zinc and iron sources, physical growth and cognitive development of breastfed infants [Text] / N.F. Kreabs // J. Nutr. – 2000. – Vol.130. - №2. – P.358-360.

188. Kumpulainen J. [Text] / J. Kumpulainen, E. Vuori, M.A. Siimes // Int. I. Vitam. Nutr. Res. – 1984. – Vol.54. – P.251-255.

189. Lado J.S Pitt B.K Metallothoneins and cell death by centiconer drugs //Ann.Rev.Pharmacol.Toicol.1995, vol. 35. - P.635-653.

190. Levander O.A. // Ann. Rev. Nutr. – 1987. – Vol. 15. – P.227-250.

191. Li F Determination of selenium in human milk hydride cold-trapping atomic absorption spectrometry and calculation of daily selenium intake [Text] / F Li, E Rossipal, KJ Irgolic // J Agric Food Chem. – 1999. – Vol.47. - №8. – P.3265-3268.

192. Maclean H.M. Scietific researches of breastfeeding and population health improvement perspective [Text] / H.M Maclean // Hith Promot. – 1988. – Vol.3, №4. – P.355-360.

193. Mild iodine deviancy in fetel/neonatal life and neuropsychological performances [Text] / P. Vitti, F. Aghini Lombardi, L. Antonangeli, T. Rago, L. Chiovato, A. Ptnchera // Acta. Med. Austriaca. – 1992. – Vol.19. – P57-59.

194. Milne R.S. Human cytomegalovirus glycoprotein H / glicoprotein L complex modulates fusion-from-without [Text] / R.S. Milne, D.A. Paterson, J.C. Booth // J. Gen-Virol. - 1988. - Vol.79. - №4. - P.855-865.

195. Obstetric and perinatal implications of thyroid pathology in pregnance [Text]: Review of the literature // Minerva. Gynecol. – 1993. – Vol.45. - №11. – P.565-585.

196. Ohto H. Lack of difference in cytomegalovirus via the transfusion of filtered-irradiated and nonfiltered-irradiated blood to newborn infants in an endemic area [Text] / H.Ohto, N. Ujiie, K.Hirai // Transfusion. – 1999. – Vol.39. - №2. – P.201-205.

197. Organic and inorganic selenium supplementation to lactating mothers increase the blood and milk Se concentrations and Se intake by breast-fed infants [Text] / U. Trafikowska, E. Sobkowiak, J.A. Bulter, P.D. Whanger, B.A. Zachara // J. Trace Elem. Med. Biol. – 1998. – Vol.12. - №2. – P.77-85.

198. Outcome of a baby born from a mother with asGuired juvenile hypothyroidism having undetectable thyroid hormone concentration [Text] / T. Easuda, H. Ohnishi, K. Wataki, K. Minamitani, H. Niimi // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol.84. - №8. – P.2630-2632.

199. Papadimitriou J. The effect of the beige mutation on infection with murine cytomegalovirus. Histopathologic studies [Text] / J. Papadimitriou, G. Shellman, J. Allan // Amer. J. Path. – 1982. - Vol.108. - № 3. - P. 299-310.

200. Peckham C.S. CMVI in pregnancy: preliminary findings from a prospective stady [Text] / C.S.Peckham // Lancet. – 1983. – Vol.321. - №3. – P.1352-1355.

201. Physiopathology of maternal and feto-neonatal thyroid in pregnant women with endemic goiter [Text] / F. Pepe, P. Pepe, A. Donia, S. Frillo, C. Torrisi // Minerva. Gynecol. – 1997. – Vol.49. -№4. –P.153-160.

202. Physiopathology of iodine nutrition during pregnansy, lactation, and early postnatal life [Text] / F. Delange, P. Bourdoux, J.P. Cyanoine, A.M. Ermans // Vitamins and minerals in pregnancy and lactation. - N-Y., 1988. – P.205-214.

203. Postnatal iron stastus of Hong Kong Chinese women in a longitudinal study ofmaternal nutrition [Text] / S.T. Chan, E.A. Nelson, S.S. Leung, C.Y. Li // Eur J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol.55. - №7. – P.538-546.

204. Predictors of growth from 1 to 18 months breast-fed Ghanaian infants [Text] / A. Lartey, A Manu, KN Brown, KG Dewey // J Nutr. – 2000. – Vol.29. - №3. – P.158-163.

205. Pregnancy in patients with mikd thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions [Text] / D. Glinoer, M.F. Soto, P. Boudoux, B. Lejeune, F. Delange // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. – Vol.73. - №2. – P.421-427.

206. Raynot B.D. Cytomegalovirus infection in pregnancy [Text] B.D. Raynot // Semin Perunatol. – 1993. – Vol.17. - №3. – P.394-402.

207. Reiterer F. Cytomegalovirus associated neonatal pneumonia and Wilson-Mikity syndrome: a casual relationship? [Text] / F. Reitere, H.J. Dornbush, B. Urlesbeger // Eur.respur. J. – 1999. – Vol.13. - №2. – P.460-462.

208. Revello M.G. Diagnosis and manangement of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant [Text] / M.G. Revello, G. Grena // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol.15. - №4. – P.680-715.

209. Rogers H.J. Biogenesis of the wall in bacterial morphogenesis [Text] / J.Rogers // Adv. Microb. Physiol. - 1979. – Vol.19. - №1. – P.62-64.

210. Ryan M.F. Magnesium measurement in routine clinical practice [Text] / M.F. Ryan, H. Barbour // Ann Clin. Biochem. – 1998. – Vol.35. – P. 449-459.

211. Stagno S. Herpes infection in neonate and children. Sexually transmitted diseases [Text] / S. Stagno, R. Whitley. – NY: Ed. K. Hoolms. -1990. – 888p.

212. Stephenson L.S. global malnutrition [Text] / L.S. Stephenson, M.C. Latham, E.A. Ottesen // Parasitology. – 2000. – Vol.121. – P.5-22.

213. Stevens J. Symptomatic zinc deficiency in breast-fed term and premature infants [Text] / J. Stevens, L. Lubitz // J. Paediatr Child Health. – 1998. – Vol.34. - №1. – P.97-100.

214. Straus R.G. Transfusion therapy in neonates [Text] / R.G. Straus // AJDC. – 1991. – Vol.145. - №8. – P.904-911.

215. The nutritional iodine supply of Belgian neonates is still insufficient [Text] / R. Ciardelli, D. Haumont, D. Gnat, F. Vertongen, F. Delange // Eur J. Pediatr. – 2002. – Vol.161. -№10. – P.519-523.

216. Toxigenic Bacillus cereus var. Fluorescens in human milk [Text] / R.S. Singh, V.K. Batish, O.M. Parkash, B. Ranganathan // J. Darry Sci. – 1984. – Vol.67. -№3. – P.513-517.

217. Udipi S.A. Nutrition in pregnancy and lactation [Text] / S.A. Udipi, P. Ghugre, U. Antony // J Indian Med Assoc. – 2000. – Vol.34. -№3. – P.548-557.

218. Urinary iodine excretion as a predictor of the iodine content of breast milk [Text] / P. Pongpaew, V. Supawan, R. Phonrat, N. Vudhivai, Y. Chantaranipapong, A. Kitijaroentham, P. Jintaridhi, C. Intarakhao // J. Med Assoc Thai. – 1999. – Vol.82. - №3. – P.284-289.

219. Van Gossum A. Trace element deficiency and toxicity [Text] / A. Van Gossum, J. Neve // Curr Opin Clin Nutr Meteb Care. – 1998. – Vol.1. -№1. – P.499-507.

220. Vazquez-Seoane P. Disappearance of iron deficiency anemia in high-risk infant population given supplemental iron [Text] / P.Vazquez-Seoane, R.Windom, H.A. Pearson // N. Engl. J. Med. – 1985. -№313. – P.1239-1240.

221. Webb M. Functions of metallothionein [Text] / M. Webb, K. Cain // Biochem. Pharmacol. – 1982. – Vol.31. – P.137-142.

222. Yow M.D. Epidemiologic characteristic of cytomegalovirus infection in mothers and their infants [Text] / M.D. Yow, D.W. Williamson, L.J.Leeds // Am.J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol.158. - №5. - P.1189-1195.

223. Zinc defiency in exclusively breast-fed infants [Text] / F. Heinen, D. Matern, W. Pringsheim, J.U. Leititis, M. Brandis // Eur J. Pediatr. – 1995. – Vol.154. - №1. – P.71-75.

224. Zinc defiency in exclusively breast-fed infants [Text] / Z. Piela, M. Szuber, B. Mach, C.K. Janniger // Cutis. – 1998. – Vol.61. - №4. – P.197-200.

УТВЕРЖДАЮ

Директор Академического медицинского

центра «Семья и здоровое поколение»

профессор _____ С.Н.Козлова

_____ 2006г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способ оценки селена, цинка, железа и йода в грудном молоке у лактирующих женщин с индикацией цитомегаловируса.

АВТОР Козлова Светлана Николаевна, Бутабаева Жанна Булатовна

1. ОБЪЕКТ ВНЕДРЕНИЯ Академический медицинский центр «Семья и здоровое поколение».

2. АННОТАЦИЯ ВНЕДРЕННОГО МЕТОДА

Нарушения микроэлементного баланса Zn, Fe проявлялись наиболее низкими показателями Fe (0,14±0,01 мг/л) и Zn (1,14±0,17 мг/л) в грудном молоке лактирующих женщин с экскрецией цитомегаловирусом против матерей с отсутствием экскреции вируса (0,79±0,06 мг/л) и (1,17±0,25 мг/л) соответственно ($p<0,01$).

Микроэлементный баланс йода нарушался у потомства, получающих грудное молоко с экскрецией CMV и проявлялся более низкими показателями 0,033±0,004 мг/л по сравнению с уровнем контрольной группы 0,072±0,02 мг/л, ($p<0,05$). Содержание Se в крови у детей, рожденных от матерей с активной репликацией CMV превышало (0,05±0,002 мг/л) содержание Se детей, получающих грудное молоко без экскреции вируса 0,03±0,002 мг/л, ($p<0,001$).

3. НАЧАЛО ВНЕДРЕНИЯ – март 2004 года.

4. ЭФФЕКТ ВНЕДРЕНИЯ И ПРЕИМУЩЕСТВА

Дефициты микроэлементов (Zn,Fe) в грудном молоке лактирующих женщин увеличивают риск реактивации CMV-инфекции и частоту индикации DNA CMV в грудном молоке.

УТВЕРЖДАЮ

Директор Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение»

профессор _____ С.Н.Козлова

_____ 2006г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способ определения интерферона-гамма (IFN-γ) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) в грудном молоке у матерей с маркерами цитомегаловирусной инфекции.

АВТОР: Бутабаева Жанна Булатовна

1. ОБЪЕКТ ВНЕДРЕНИЯ АМЦ «Семья и здоровое поколение».

2. АННОТАЦИЯ ВНЕДРЕННОГО МЕТОДА

В группе матерей с экскрецией цитомегаловируса в грудном молоке содержание интерферона-гамма (IFN-γ) и фактора некроза-альфа (TNF-α) выше 128,6±42,32 пг/мл и 7,62±0,43 пг/мл соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы 4,82±2,68 пг/мл, ($p<0,01$) и 3,5±0,2 пг/мл, ($p<0,001$) соответственно.

В грудном молоке у матерей, являющихся носителями цитомегаловирусной инфекцией, но не экскретировавших CMV с грудным молоком, уровень IFN-γ и TNF-α выше: 67,83±5,98 пг/мл и 6,37±0,59 пг/мл соответственно, по сравнению с данными контрольной группы 4,82±2,68 пг/мл ($p<0,01$) и 3,5±0,2 пг/мл, ($p<0,001$) соответственно. Выявлена обратная корреляционная связь между содержанием провоспалительного цитокина TNF-α в грудном молоке лактирующих матерей и весом ребенка ($r=-0,54$, $p<0,01$).

Установлено, что в грудном молоке с низкими значениями sIgA содержание IFN-γ достоверно выше (140,1±20,5 пг/мл), по сравнению с показателями IFN-γ в грудном молоке с высокими значениями sIgA (80,6±22,8 пг/мл), ($p<0,05$), что

снижает антиадгезивные свойства, поддерживая репликацию вируса и повышая риск контаминации условно-патогенной микрофлоры с формированием дисбактериоза кишечника у 51% детей раннего возраста.

3. НАЧАЛО ВНЕДРЕНИЯ – март 2005 года.

4. ЭФФЕКТ ВНЕДРЕНИЯ И ПРЕИМУЩЕСТВА

Определение у лактирующих женщин продукцию IFN-γ и TNF-α в грудном молоке, инфицированных цитомегаловирусной инфекцией, может служить дополнительным маркером активной цитомегаловирусной инфекции у матерей и показанием для раннего назначения противовирусной терапии в системе «мать-дитя», и улучшает качественные показатели здоровья детей.