

На правах рукописи

Бутабаева Жанна Булатовна

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

14.00.09. - Педиатрия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Козлова Светлана Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,

профессор

Санникова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук,

профессор

Урсова Наталья Игоревна

Ведущая организация: «Оренбургская государственная медицинская академия»
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится «30» июня 2006 года в 10 часов на заседании диссертационного Совета Д.208.102.02. при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» (620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздрава России (620208, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17)

Автореферат разослан «30» мая 2006 года

Ученый секретарь диссертационного Совета,

доктор медицинских наук, профессор Е.Д. Рождественская

Актуальность проблемы

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

Питание является одним из ключевых факторов эффективной профилактики и лечения практически всех болезней детского возраста (Тутельян В.А., Конь И.Я., 2005). Влияние алиментарного фактора на здоровье младенцев начинается на этапе беременности и кормящих матерей и является предметом пристального внимания специалистов. После принятия 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 (Чокырла Л.Ф., 1988, Cunningham A., 1979). Более 150 лет естественное вскармливание и женское молоко является «золотым стандартом» детской диетологии (Ломовских В.Е., Бердикова Т.К., 2005). Исследования последних лет свидетельствуют о неудовлетворительной обеспеченности детей и женщин репродуктивного возраста витаминами и микроэлементами (Воронцов И.М., Фатеева Е.М., 1988). Аналогичные тенденции зарегистрированы в г.Екатеринбурге и Свердловской области: установлена высокая частота встречаемости дефицита йода, цинка, магния, селена и витаминов у беременных, кормящих матерей и их детей (Козлова С.Н., 2003, Вахлова И.В., 2005). Среди факторов, способных модулировать иммунную систему выделяют нуклеотиды, гормон пролактин, sIgA антитела. В процессе иммуномодуляции вовлекаются и факторы грудного молока, лактоферрин, вазоактивные пептиды (Хромова С.С., 2005).

В работах последних лет интенсивно исследуется защитные механизмы с участием цитокинов (Симбирцев А.С., 2003, Демьянов А.В., Котов А.Ю., 2004, Gill H.S., Guarner F., 2004), микроэлементов и их значимость в здоровьесбережении (Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., 2000, Авцын А.П., Риш М.А., Строчкова Л.С., 1991, Тутельян В.А., Конь И.Я., 2004).

В отечественной и западной литературе отсутствуют публикации о микроэлементном составе грудного молока, продукции sIgA, лактоферрина, механизмах становления секреторного и адаптивного иммунного ответа по Th1 и Th2 типу и продукции цитокинов при оппортунистических инфекциях.

В настоящее время инфекционные заболевания занимают доминирующее место в патологии человека, и по прогнозам экспертов ВОЗ, в XXI веке роль инфекции в структуре общей заболеваемости будет возрастать (Учайкин В.Ф., 2003). Среди оппортунистических герпесвирусных инфекций особую значимость приобретает цитомегаловирусная инфекция [Фарбер М.А., 1993, Козлова С.Н., 1997, 1998, Царегородцев А.Д., 2001].

Важной проблемой педиатрии, наряду с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, остается постнатальное инфицирование, когда заражение ребенка происходит при вскармливании инфицированным грудным молоком (Демидова

С.А., 1976, Фарбер Н.А., 1989). Выделение цитомегаловируса с грудным молоком приводит к инфицированию 69% детей [Pecham C.S., 1987, Dowzicky M., 1999].

В предыдущих работах установлены особенности нарушения обмена железа в системе «мать-дитя» с репликативной формой CMV-инфекции, уточнена частота развития анемии у матерей (84,8%) и у их потомства (85,9%), при этом у кормящих женщин ухудшились качественные показатели состава грудного молока и выявлено снижение уровня железа и лактоферрина [Шалина Т.В., 2005].

Расшифровка и понимание некоторых сторон формирования иммунного ответа и значимости инфекционного, микроэлементного и иммунологических характеристик состава грудного молока важны для оптимизации и поиска путей формирования здорового поколения детей, а также выбора эффективных профилактических и лечебных технологий в педиатрии, что определяет актуальность и цель настоящей работы.

Цель работы:

Оценить значимость влияния микроэлементного и иммунологического состава грудного молока лактирующих женщин с цитомегаловирусной инфекцией в формировании здоровья детей раннего возраста и 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 мониторингом показателями 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 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 ($39,45\pm 4,47$ пг/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 статуса 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,I) 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 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.

Материалы и методы исследования

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

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.

Дизайн исследования:



Изучение течения беременности и родов у женщин проведено ретроспективно. Всем матерям определяли специфические антитела IgG и IgM CMV и экскрецию DNA CMV с грудным молоком, одновременно оценивали уровень эссенциальных и токсических микроэлементов в сыворотке крови, грудном молоке и содержание sIgA, лактоферрина в грудном молоке.

Наблюдение за потомством проводилось проспективно с программой обследования: характеристика физического развития и частота заболеваемости

детей. Длительность проспективного наблюдения за развитием детей составила 1 год с кратностью один раз в 2 месяца.

Этиологическая расшифровка CMV-инфекции проводилось в АМЦ «Семья и здоровое поколение». Определение антител класса IgG и IgM к цитомегаловирусу осуществлено сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате «Stat Fax 303+». Индикация DNA CMV в сыворотке крови, грудном молоке выполнена молекулярно-генетическим методом с помощью диагностических тест-систем «Ампли Сенс-CMV» (Москва) на аппарате «Герцик МС-2».

Содержание микроэлементов (Zn, Fe, Se, Mg, I, Cd, Pb, Cr) в сыворотке крови и грудном молоке изучены в институте высокотемпературной электрохимии УрО РАН атомно-эмиссионным методом оптической спектроскопии (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+».

Ультразвуковое исследование головного мозга выполнено с помощью многофункционального ультразвукового аппарата «Aloka-SSD 1700» датчиком на 3,5 мегагерц.

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 [Боровиков В., 2003]. 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 выбраны ранговый U-критерий Манна-Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена [Гланц С.,1998, Боровиков В.,2003] Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное 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% ($p < 0,05$). 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 соответственно в 2 и 3 раза чаще, чем в группе сравнения и контрольной группе. Более высокая встречаемость острых респираторных заболеваний во время беременности, выявлена у матерей основной группы (46,93%) по сравнению с женщинами без маркеров CMV в грудном молоке (15,78%) и контрольной группой (5,55%), $p < 0,05$. Статистически достоверных различий по развитию анемии, гестоза между группами не установлено.

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

Исследован иммунологический состав грудного молока матерей с цитомегаловирусной инфекцией (табл.1).

Таблица 1
Содержание лактоферрина, sIgA в грудном молоке матерей с цитомегаловирусной инфекцией ($M \pm m$)

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: P¹- достоверность показателей между PCR-позитивной и контрольной группами, P²- достоверность показателей между PCR-негативной и контрольной группами.

Изучение показателей лактоферрина 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 680,76±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 содержания IFN- γ в женском молоке (128,6±42,32 пг/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 Л-4 в грудном молоке лактирующих женщин не выявлено статистических различий между изучаемыми группами.

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

Изучение микроэлементного состава грудного молока женщин и крови у матери и ребенка представлен в табл.2. В качестве нормативных параметров использованы значения медианы для микроэлементов, рекомендуемые И.М. Воронцовым (1999г) и ВОЗ/МАГАТЭ (1991г).

Таблица 2
Уровень микроэлементов в грудном молоке, крови женщин и их детей с ЦМВИ (M±m)

Показатель мг/л	I группа - PCR DNA CMV + n=20			II группа - PCR DNA 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: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Нарушения микроэлементного баланса эссенциальных микроэлементов - Zn, Fe проявлялись наиболее низкими показателями содержания 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 значений у матерей с отсутствием экскреции CMV (0,79±0,06 мг/л) (1,17±0,25 мг/л) соответственно ($p<0,01$). В крови матерей выявлено снижение Zn и Fe в PCR+ группе по сравнениями со значениями у лактирующих женщин с отсутствием экскреции DNA CMV ($p<0,01$). Доказано снижение содержания Fe, Zn в крови детей, находящимся на грудном вскармливании PCR DNA 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 группы сравнения 0,072±0,02 мг/л ($p<0,05$). Содержание Se в крови детей, рожденных от матерей с активной

репликацией CMV, превышало ($0,05 \pm 0,002$ мг/л) содержание Se у детей, получающих грудное молоко без экскреции вируса ($0,03 \pm 0,002$ мг/л), $p < 0,001$.

Полученные данные позволяют констатировать, что риску реактивации CMV-инфекции в организме матери и экскреция DNA CMV с грудным молоком способствуют дисмикрэлементозы, со снижением эссенциальных микроэлементов - железа (Fe), цинка (Zn) и йода (I) в крови.

По нашим данным в грудном молоке лактирующих женщин дефицит железа отмечен у 93%, цинка и селена - у 85%, кальция - у 87%, магния - у 65% матерей.

На следующем этапе, уточнена структура полинутриентной недостаточности в грудном молоке матерей при экскреции CMV в грудном молоке (табл.3).

Таблица 3

Экскреция DNA CMV с грудным молоком матерей и частота дефицитов микроэлементов, %

Микроэлементный состав грудного молока	PCR CMV+ грудное молоко n=29	PCR CMV - грудное молоко n=20	Конт Рольная 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

Примечание: p¹ - достоверность показателей между PCR-негативной и PCR-позитивной группами; p², p³ - сопоставление показателей между изучаемыми группами и контрольной

Персистенция цитомегаловируса в организме лактирующей матери и экскреция вируса с грудным молоком, сопровождалась достоверным увеличением дефицитов по 4 и 5 макро- и микроэлементам по сравнению с показателями микронутриентов в грудном молоке здоровых женщин ($p < 0,01$).

У большинства лактирующих женщин в послеродовом периоде выявлена полимикронутриентная недостаточность: дефицит железа диагностирован у 93%, цинка и селена - у 85%, кальция - у 87%, магния - у 65% матерей. У 52% женщин с цитомегаловирусной инфекцией выявлен дефицит по 4 и 5 макро- и микроэлементам.

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 CMV-табл.4. Показана роль CMV-инфекции в формировании анемии I степени у 38,7% детей, дисбактериоза кишечника у 51% пациентов основной группы.

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
Гипертензивный синдром	71,4	31,5	27,7	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Дисбактериоз кишечника	51	28,9	11,1	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Анемия I степени	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
Лимфаденопатия	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; P3 - достоверность различий показателей при сравнении клиники у детей, получающих грудное молоко без экскреции вирусов и здоровых детей.

Реактивация CMV-инфекции и экскреция CMV с грудным молоком лактирующих женщин, ведет к ухудшению качественных показателей здоровья ребенка (рис.1). Установлено, что у детей, вскармливаемых



Рис 1. Динамика весовой кривой у детей до года

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 ($8266 \pm 208,6$ г), в отличие от детей, вскармливающиеся PCR CMV-негативным грудным молоком ($9100 \pm 257,5$ г) и контрольной группой ($9650 \pm 174,3$ г), $p < 0,05$. В возрасте 1-го года дети, находящиеся на вскармливании PCR CMV+позитивным молоком имеют низкий вес ($9010 \pm 225,3$ г), в сравнении с детьми, получающих PCR CMV-негативное грудное молоко - $10050 \pm 249,7$ г, ($p < 0,05$), и детьми контрольной группы- $10600 \pm 154,6$ г, ($p < 0,001$).

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

Для уточнения характера иммунного ответа по Th1 и Th2 типу изучен цитокиновый состав крови у детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции (табл.5).

Таблица 5
Содержание цитокинов в крови детей при активной репликации CMV-инфекции ($M \pm m$)

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	$87,83 \pm 15,95$	$48,86 \pm 2,78$	$23,21 \pm 5,84$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
TNF- α	$7,7 \pm 0,46$	$5,57 \pm 0,73$	$4,46 \pm 1,18$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$
IL-4	$1,66 \pm 1,23$	$3,27 \pm 1,1$	$2,88 \pm 1,18$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

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

Среди детей с активной репликацией CMV содержание в сыворотке крови IFN- γ выше $87,83 \pm 15,95$ пг/мл по сравнению с контрольной группой ($23,21 \pm 5,84$ пг/мл) и группой сравнения $48,86 \pm 2,78$ 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 $7,7 \pm 0,46$ пг/мл продукцию TNF- α у детей негативных в PCR CMV крови $5,57 \pm 0,73$ пг/мл, ($p < 0,05$) и контрольной группами $4,46 \pm 1,18$ 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 детьми.

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 ($r=-0,73$; $p<0,01$).

Изучено содержание цитокинов и продукция специфических антител IgG к CMV в крови детей с дефицитом цинка и селена (табл.6).

Таблица 6

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

Показатели, единицы	Дефицит Zn и Se в крови, $n=15$	Норма Zn и Se в крови, $n=15$	P
Zn, мг/л	0,65 \pm 0,05	1,03 \pm 0,04	<0,01
Se, мг/л	0,028 \pm 0,004	0,062 \pm 0,007	<0,01
IgG CMV	1/800 \pm 400	1/12800 \pm 4000	<0,05
IFN- γ , пг/мл	84,5 \pm 21,07	101,1 \pm 19,7	>0,05
TNF- α , пг/мл	10,52 \pm 1,93	9,23 \pm 9,14	>0,05
IL-4, пг/мл	13,48 \pm 4,1	2,82 \pm 1,17	<0,05

Примечание: p-сопоставление показателей

Отмечена высокая корреляционная связь между содержанием цинка и селена в крови и уровнем IgG к CMV ($r=0,79$, $p<0,01$). Уровень специфических антител IgG CMV у детей с дефицитом Zn и Se в крови (1/800 \pm 400) достоверно ниже по сравнению с группой детей, имевших нормальные значения Zn и Se в крови и высокие IgG CMV (1/12800 \pm 4000), $p<0,05$.

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

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

Цинк необходим для обеспечения процесса роста и функционирования иммунной системы (Уильям Д., Хэнсен Дж., 2001, Spiresma I.E., 1997). Известно, что дефицит цинка у матери приводит к задержке физического развития у детей в раннем возрасте. Нами выявлено, что чем ниже уровень цинка в крови матерей с маркерами цитомегаловирусной инфекции, тем больше вероятность рождения ребенка с низкими показателями массы и роста. Дети, рожденные от матерей с низким уровнем цинка в крови (менее 7 мкмоль/л) имели низкую массу тела (2765 \pm 225,83г), по сравнению с потомством от матерей с содержанием сывороточного цинка более 13 мкмоль/л, (3393 \pm 54,91г),

$p < 0,05$. Установлено, что дети, рожденные от матерей с достаточной обеспеченностью цинком при рождении имели длину тела больше ($52,05 \pm 0,51$ см), против показателей детей, рожденных от матерей имеющих дефицит цинка- ($47,5 \pm 0,64$ см), $p < 0,05$.

Имеются научные публикации, подтверждающие, что развитие дефицита 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.7).

Таблица 7

Содержание микроэлементов при дефиците цинка в крови детей, ($M \pm m$)

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

Примечание: p- сопоставление различных показателей

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

Содержание свинца (Pb) в крови детей с дефицитом селена выше ($0,0072 \pm 0,001$ мг/л), по сравнению с содержанием Pb у детей, не имевших дефицита селена ($0,0014 \pm 0,001$ мг/л), $p < 0,05$.

Таким образом, комплексное изучение роли инфекционного, микроэлементного и иммунологического состава грудного молока доказало значимость дисмикроэлементозов в риске реактивации цитомегаловирусной инфекции, рис.3. На следующем этапе выполнен мониторинг содержания макро- и микроэлементов в системе «мать-дитя» на фоне проведения противовирусного лечения и витаминно-минеральной профилактики препаратом «Витрум пренатал форте».

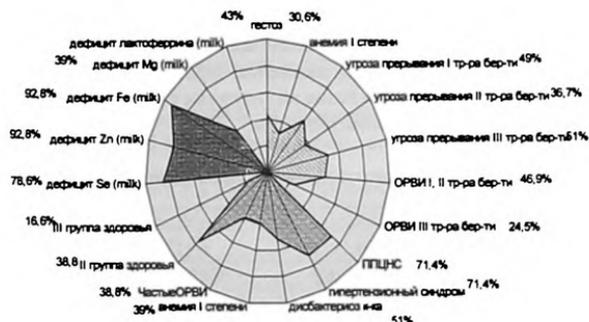


Рис. 3. Комплексная оценка состояния здоровья детей, получающих PCR CMV-позитивное грудное молоко, %

У матерей с серологическими маркерами ЦМВИ, но не выделяющих DNA 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, использовавшими витаминно-минеральную профилактику во время беременности и лактации. Использование противовирусной терапии у матери не влияло на показатели минерального обмена в крови матерей. 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 (табл.8).

Таблица 8

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, 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 лактирующим женщинам противовирусной терапии снижалась частота экскреции DNA CMV в грудном молоке у 93% женщин, т.е. при контрольном исследовании грудного молока лишь у 7% матерей DNA CMV выделялся повторно.

Учитывая, что для новорожденного, находящегося на естественном вскармливании, грудное молоко является главным источником цинка, 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 9

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	11056,41±71,2	10471,0±57,8	<0,05
девочки	10387±60,9	10378±69,9	>0,05
Длина тела, см			
мальчики	79,80±0,25	72,17±0,43	<0,01
девочки	76,61±0,30	71,50±0,31	<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 антропометрическими параметрами к 1 году жизни и более высокой резистентностью к острым респираторным заболеваниям в течение 1-го года, чем дети, родившиеся от матерей, не принимавших ВМК (табл.9).

Детям с активной репликацией CMV также назначались противовирусный препарат и рекомбинантный ИФН-α2b «Виферон». Эффективность противовирусной терапии у детей с активной CMV-инфекцией показана в табл. 10.

Таблица 10

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
Дисбактериоз	51,7	31	>0,05
Анемия I степени	37,9	14,5	<0,05
Анемия II степени	7	7	>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 различных 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 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 иммунологического состава грудного молока и проявляется снижением уровня IgA 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 $(39,45 \pm 4,47 \text{ пг/мл})$, 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 опубликованных работ:

1. Козлова С.Н. Нейропсихические отклонения в здоровье детей при вскармливании грудным молоком с индикацией ДНК CMV [Текст] / С.Н. Козлова, Е.Г. Куцая, Ж.Б. Бутабаева // Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения: материалы Всероссийской научно-практической конференции.-Санкт-Петербург, 2004. - С.69.
2. Козлова С.Н. Иммунобиологические аспекты изучения грудного молока и микронутриентов в прогнозе здоровья детей раннего возраста [Текст] / С.Н. Козлова, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева // Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения: материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Санкт-Петербург, 2004. - С.74-75.
3. Козлова С.Н. Нарушения микроэлементного состава грудного молока и дифференциальный подход в назначении препаратов цинка и железа матери и ребенку [Текст] / С.Н. Козлова, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева // Рациональное использование лекарств: материалы Российской научно-практической конференции.- Пермь, 2004. - С.298.
4. Козлова С.Н. Нейроиммунологические нарушения у детей при вскармливании грудным молоком с индикацией ДНК CMV [Текст] / С.Н. Козлова, Е.Г. Куцая, Ж.Б. Бутабаева // Нейроиммунология: материалы XII Всероссийской конференции «Нейроиммунология» и научно-практической конференции неврологов, Санкт-Петербург, 2004, том 11, №2, с.5.
5. Козлова С.Н. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты изучения проблемы цитомегаловирусной инфекции у матери и ребенка и их значимость во внедрении здоровьесберегающих технологий в педиатрии [Текст] / С.Н. Козлова, Е.Г. Куцая, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева // На передовых рубежах науки и инженерного творчества: труды третьей международной научно-практической конференции Регионального Уральского отделения Академии инженерных наук им. А.М.Прохорова. Вестник УГТУ-УПИ, № 15 (45)), Екатеринбург, 2004. - С.223-227.
6. Козлова С.Н. Медико-социальный мониторинг микронутриентной недостаточности и качества здоровья детей и матерей в крупном промышленном городе. Состояние. Проблемы. Пути решения [Текст] / С.Н. Козлова, А.В. Меренков, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева., О.В. Босых // Качественные и безопасные продукты - залог здоровья нации: материалы региональной научно-практической конференции.- Екатеринбург. 2004. - С.63-66.
7. Козлова С.Н. Значение индикации микроэлементного состава грудного молока, sIgA и лактоферрина в прогнозе формирования здоровья детей [Текст] / С.Н. Козлова, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей, Инфекция и иммунитет: материалы третьего конгресса педиатров-инфекционистов России. Москва, 2004. - С.105-106.

8. Козлова С.Н. Прогностическая значимость микроэлементного состава и иммунологических параметров грудного молока в здоровье детей раннего возраста [Текст] / С.Н. Козлова, Ж.Б. Бутабаева // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям: сборник материалов X Съезда педиатров России. Москва, 2005. - С.236-237.
9. Бутабаева Ж.Б. Изучение микроэлементного состава и иммунологических параметров грудного молока у лактирующих женщин с активной репликацией цитомегаловирусной инфекцией и их значимость в прогнозе здоровья детей [Текст] / Ж.Б. Бутабаева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сб. науч. статей, тезисов и сообщений научной конференции молодых ученых и студентов.- Екатеринбург, 2005. - С.112-113.
10. Козлова С.Н. Изучение микроэлементного состава и иммунологических параметров грудного молока у лактирующих женщин с активной репликацией цитомегаловирусной инфекцией и их значимость в прогнозе здоровья детей [Текст] / С.Н. Козлова, Ж.Б. Бутабаева // Материалы IX Международной научной конференции, г. Далянь, Китай, 2005. - С.159-162.
11. Козлова С.Н. Новые технологии профилактики и восстановления здоровья детей, рожденных в семьях с урогенитальными инфекциями [Текст] / С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева // Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы: материалы Всероссийской научно-практической конференции.-Санкт-Петербург, 2005. - С.64.
12. Козлова С.Н. Современные технологии оценки цитокинового профиля у беременных и лактирующих женщин с цитомегаловирусной инфекцией и эффективность терапии ронколейкином у детей [Текст] / С.Н. Козлова, Е.В. Савельева, Ж.Б. Бутабаева., Е.Г. Куца // IV конференция иммунологов Урала. Уфа, 2005. - С.62-63.
13. Козлова С.Н. Изучение микроэлементного состава и иммунологических параметров грудного молока у лактирующих женщин с активной репликацией цитомегаловируса [Текст] / С.Н. Козлова, Ж.Б. Бутабаева // Научно-практическая конференция, посвященная 55-летию образования Центра ВТП БЗ НИИ микробиологии МО РФ «Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных заболеваний. Эпидемиология и эпизоотология. Микробиология. Биотехнология. Экология». Екатеринбург. 2004. – С.48-50.