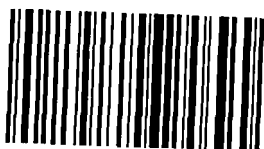


На правах рукописи



005006203

Комарова Зинаида Анатольевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ (МЕДЬ,
ЦИНК, СЕЛЕН) В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-НОВОРОЖДЕННЫЙ»
ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

15 ДЕК 2011

Хабаровск
2011

Работа выполнена на кафедре педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (ректор – д.м.н., профессор **В.П. Молочный**).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

Сенькевич Ольга Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Супрун Стефания Викторовна

доктор медицинских наук,
профессор

Романцова Елена Борисовна

Ведущее учреждение: ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Защита диссертации состоится «27» декабря 2011 года в 10 часов на заседании Диссертационного Совета (Д 208.026.01) при ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д.35).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д.35).

Автореферат разослан «__» ноября 2011 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д. 208.026.01

доктор медицинских наук, доцент

Сенькевич Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рост числа патологии беременности и родов высокого риска отражается не только на количестве, но и на качестве потомства и проявляется в виде высокого уровня рождения детей с низкой массой тела (Шабалов Н.П., 2009; Романцова Е.Б. и др., 2011). В Хабаровском крае показатели рождаемости детей преждевременно и с синдромом задержки развития плода (СЗРП) на протяжении последних лет стабильны (6-7% и около 40%, соответственно) (Основные показатели здоровья населения..., Хабаровск, 2010), и согласуются с показателями ВОЗ (2009).

С возникновением во время беременности единой функциональной системы «мать-плацента-плод» будущий новорожденный ребенок полностью зависит от матери, т. к. ее общее состояние отражается на здоровье ребенка при рождении и адаптации в неонатальном периоде. После родов система «мать-плацента-плод» перестраивается в систему «мать - молочная железа - нативное молоко - ребенок», при этом лактотрофный тип питания становится аналогом гемотрофного питания при беременности (Гмошинская М.В., 2008). Недостаточная обеспеченность микроэлементами при беременности может привести к состоянию биологической конкуренции между матерью и ребенком и пагубным последствиям для состояния здоровья обоих (King J.C., 2003). Все микроэлементы имеют жизнеобеспечивающее значение во время беременности (Супрун С.В., 2009; Громова О.А., 2010), при этом наш выбор микроэлементов обусловлен известными антиоксидантными свойствами меди, цинка и селена, осуществляющих жизненно важные функции в системе «мать-плацента-новорожденный» как при нормальной, так и патологической беременности (Нетребенко О.К., 2004; Rossipal E. et all, 2010). Выяснение обеспеченности новорожденных триадой микроэлементов (медь, цинк, селен) имеет практическое значение для проведения своевременной коррекции, при этом комплексное изучение уровня и характера взаимодействия в системе «мать-плацента-новорожденный» позволит оценить влияние нарушения микроэлементного гомеостаза на течение беременности и период ранней неонатальной адаптации, что и послужило поводом для исследования.

Цель исследования: установить роль некоторых микроэлементов (медь, цинк, селен) в системе «мать – плацента – новорожденный» в различные сроки

гестации и при синдроме задержки развития плода для обоснования доклинической диагностики нарушения развития новорожденного.

Задачи исследования:

1. определить частоту сочетанного дефицита микроэлементов (медь, цинк, селен) в единой системе «мать – плацента – новорожденный» при различных сроках гестации и синдроме задержки развития плода;
2. установить факторы, влияющие на развитие различных патологических состояний гестационного процесса и периода неонатальной адаптации при нарушении обеспеченности микроэлементами;
3. оценить роль плаценты в фето-материнском транспорте меди, цинка и селена;
4. исследовать содержание микроэлементов (медь, цинк, селен) в материнском грудном молоке для установления фактического уровня потребления микроэлементов ребенком с различным гестационным возрастом и при синдроме задержки развития плода.

Научная новизна

Проведено комплексное исследование обмена меди, цинка и селена во всех составляющих системы «мать-плацента-новорожденный», что дало возможность оценить изменения в элементном гомеостазе на различных сроках гестации и при синдроме задержки развития плода.

Установлено, что нарушение транспортной функции плаценты при патологическом течении гестационного процесса является фактором риска развития патологических состояний во время беременности и в период ранней неонатальной адаптации, а также ухудшает состав грудного молока.

Определена степень риска развития дефицита микроэлементов и формирования патологических состояний во время беременности и ранней неонатальной адаптации в зависимости от гестационного возраста ребенка и выраженности синдрома задержки развития плода.

Определен уровень фактического потребления меди, цинка и селена при естественном вскармливании при преждевременных родах и синдроме задержки развития плода и подтвержден высокий риск развития алиментарно-зависимых состояний у детей.

Изучены координированные влияния внутри триады микроэлементов (медь, цинк и селен) при различных сроках гестации и СЗРП, проведена комплексная оценка взаимоотношений микроэлементов с целью выработки оптимальной тактики профилактики их недостаточности.

Научно-практическое значение работы

Предложенный комплексный подход оценки микроэлементных нарушений с использованием расчета факторов риска дефицита и влияния его на течение беременности и ранней неонатальной адаптации в системе «мать-плацента-новорожденный» позволит усовершенствовать антенатальную профилактику нарушения адаптации новорожденных, что будет влиять на улучшение показателей физического и нервно-психического развития детей.

Установленный сочетанный дефицит микроэлементов (цинк, медь и селен) в системе «мать-плацента-новорожденный» с учетом их взаимоотношений использован для разработки практических рекомендаций по коррекции микроэлементного дисбаланса путем оптимизации питания беременных и кормящих женщин.

Пренатальная и постнатальная профилактика и коррекция дисбаланса микроэлементов у беременных и кормящих женщин позволит нормализовать микроэлементный состав грудного молока, что имеет значение для адекватного роста и развития детей.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено недостаточное обеспечение селеном, цинком и медью системы «мать-плацента-новорожденный» при преждевременных родах и СЗРП, дефицит микроэлементов приводит к повышению относительного риска патологического течения беременности (анемии, токсикоза, гестоза, угрозы прерывания беременности), патологии раннего неонатального периода (тяжелого течения церебральной ишемии, синдрома дыхательных расстройств).

2. Выявлены статистически значимые факторы, способствующие дефициту микроэлементов - это экстрагенитальная патология матери и табакокурение, с весомым вкладом пассивного курения. Определена роль антенатального дефицита меди, цинка и селена в снижении антропометрических показателей новорожденного и оценке по шкале Апгар.

3. При невынашивании и СЗРП нарушается транспортная функция плаценты и фето-материнский транспорт микроэлементов меди, цинка и селена в силу незрелости и/или декомпенсации функций транспортных систем плода, что клинически проявляется нарушением неонатальной адаптации, низкой оценкой по шкале Апгар, тяжелым общим состоянием и маркерами воспалительного ответа.

4. Фактическое потребление микроэлементов при естественном вскармливании у здоровых доношенных новорожденных субоптимальное по обеспеченности цинком и медью и оптимальное по селену. У преждевременно рожденных детей и новорожденных с СЗРП фактическая обеспеченность медью, цинком и селеном значительно ниже оптимальной с максимальной выраженностью дефицита потребления селена.

Внедрение результатов в практическую деятельность

Основные положения и разработки исследования внедрены в практику работы врачей неонатологов родильных домов и участковых педиатров г. Хабаровска, г. Петропавловска-Камчатского, включены в учебную программу и используются при обучении интернов, клинических ординаторов и врачей на кафедре педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ДВГМУ. Изданы методические рекомендации для врачей «Клиническое обоснование коррекции микроэлементных нарушений при естественном вскармливании».

Апробация работы: основные материалы диссертации доложены: на ежегодных Конгрессах специалистов перинатальной медицины, г. Москва, 2009, 2010, 2011 гг.; Конгрессах педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», г. Москва, 2010, 2011 гг.; 1-ом съезде педиатров Дальнего Востока, г. Хабаровск, 2010; научно-практической конференции к 10-летию образования ГУЗ «Перинатальный центр», г. Хабаровск, 2010; Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии», г. Хабаровск, 2011.

Автор является дипломантом конкурса молодых ученых V Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» (г. Москва, 2010); XIII краевого конкурса молодых ученых и аспирантов Правительства Хабаровского края, секция

«Медицинские науки» (г. Хабаровск, 2011); конкурса «Научно-исследовательских работ молодых педиатров Санкт-Петербурга» (г. Санкт-Петербург, 2011).

Публикации результатов исследования: по материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора в разработку темы

Участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах исследования и включало непосредственное проведение большинства диагностических и клинических исследований, сбор и анализ полученных данных, обработку материалов с использованием статистических программ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 6 рисунками, цифровой материал представлен в 31 таблице. Указатель литературы содержит 120 отечественных и 100 иностранных источника.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положены клинические наблюдения и результаты обследования детей и матерей в парах, клинический раздел работы выполнен в лечебных учреждениях г. Хабаровска – ГУЗ «Перинатальный Центр», МУЗ «Родильный дом №11», которые являются базами кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ДВГМУ.

Специальные исследования проведены в ЦНИЛ ДВГМУ (зав. ЦНИЛ – профессор Тимошин С.С.); НИИ Питания РАМН (директор – академик РАМН, профессор Тутельян В.А.; исполнитель – д.б.н. Голубкина Н.А.); Института тектоники и геофизики Дальневосточного отделения РАН (руководитель – к.г.-м.н. Бердников Н.В.).

Для решения поставленных задач проведено клиническое наблюдение и обследование детей с различным гестационным возрастом и с СЗРП, и их матерей в парах (N=257) на 10-14 сутки после родов. Из них для проведения исследования методом случайной выборки отобрано 74 недоношенных ребенка и их матери, которые были распределены в группы по степени зрелости: 28-33 недели гестации (n=31) и 34-36 недель гестации (n=43). Группу сравнения составили доношенные новорожденные с синдромом задержки развития плода (СЗРП) (n=25), критерием включения явилось снижение параметров физического развития в соответствии с классификацией (Шабалов Н.П., 2009). Практически здоровые на момент исследования новорожденные и их матери с физиологически протекавшей беременностью сформировали группу контроля (n=20).

Клиническая оценка состояния здоровья женщин и новорожденных предусматривала оценку основных анамнестических факторов, неонатальной адаптации, анализ заболеваемости, данных лабораторного обследования с учетом данных стандартных учетных форм (ф-№097-у, ф-№003-у, 113-у, ф-№96-у). Для выяснения образа жизни, отношения женщины к экологической обстановке, качеству и количеству питания, соблюдения рекомендаций врача по применению витаминно-минеральных комплексов была разработана анкета, сбор информации проводился на основе индивидуального интервьюирования.

В соответствии с целью работы в группах исследования и группе контроля определено содержание микроэлементов (рис. 1). Анализ элементного состава волос, грудного молока производили с помощью масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой ICP-MS ELAN DRC II фирмы Perkin Elmer (США) методом количественного анализа (Подунова Л.Г. и др., 2003); с помощью флуориметрического метода (Голубкина Н.А., 1995; Alftan A., 1984) исследован уровень селена в волосах, плаценте. Анализ элементного (медь и цинк) состава плаценты проводили атомно-абсорбционным методом с индуктивно связанной плазмой на атомно-абсорбционном спектрофотометре Hitachi Z-5300 (Япония).



Рисунок 1. Объем проведенных специальных исследований

В качестве диапазона референтных значений (нормативов) содержания микроэлементов в молоке приняты результаты коллаборативного исследования ВОЗ/МАГАТЭ (1991), в волосах - по данным Агаджанян Н.А. (2001), Сенькевич О.А. (2009). Нормативных показателей содержания микроэлементов в плаценте в доступной нам научной литературе не обнаружено, поэтому для сравнения были использованы значения содержания микроэлементов в плаценте при различных условиях (Kantola M. et al. 2004; John D. Bogden et al., 2006; Zadrozna M. et al., 2009).

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением параметрических и непараметрических методов статистики. С целью выявления прогностических факторов (предикторов) использовали расчёт относительного риска (ОР) (Флетчер Р.И. др. 1998; Мамаев А.Н., 2011), применяли оценку 95% доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (Реброва О.Ю., 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микроэлементы медь, цинк и селен в паре «мать-новорожденный»

Большинство женщин (97%), вошедших в наше исследование, были «социально благополучными». Однако 3% женщин имели низкий уровень образования и материальную обеспеченность, злоупотребляли алкоголем («асоциальные»). СЗРП чаще формировался именно среди последних, а преждевременные роды чаще происходили у «социально благополучных»

женщин. Осложненный акушерский анамнез матерей при преждевременных родах складывался преимущественно за счет медицинских аборт, а в группе СЗРП – за счет самопроизвольных выкидышей. Преждевременными родами часто заканчивалась беременность, осложненная угрозой прерывания, токсикозом, анемией и наличием ЗППП, причем значимость анемии и наличие ЗППП достоверно высоки в группе с гестационным возрастом 34-36 недель, также как и низкая прибавка массы тела беременной (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика данных анамнеза матерей и течения беременности (%)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ			ДОСТОВЕРНОСТЬ
	28-33 недели гестации (n=77)	34-36 недель гестации (n=100)	СЗРП (n=60)	
	1	2	3	
Асоциальный образ жизни	4%	3,3%	12,1%	$p_{2-3}=0,03$
Медицинский аборт среди первородящих	40%	35%	28%	$p>0,05$
Самопроизвольный выкидыш	1%	14%	17%	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,001$
Угроза прерывания:				
Первая половина	40%	42%	21,2%	$p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,006$
Вторая половина	40%	24%	21,2%	$p_{1-3}=0,02$ $p_{1-2}=0,02$
В течение всей беременности	20%	14%	4,7%	$p_{1-3}=0,04$
Ранний токсикоз	37,8%	38%	23,4%	$p_{2-3}=0,04$
Анемия первой половины	24,3%	28%	17%	$p_{2-3}=0,03$
ЗППП	30%	46%	39%	$p_{1-2}=0,02$
Хроническая гипоксия плода	15%	28%	30%	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,04$
ФПН	7%	26%	45,3%	$p_{1-3}<0,0001$ $p_{1-2}=0,0007$ $p_{2-3}=0,01$

В группе детей с гестационным возрастом 28-33 недели показатели оценки по шкале Апгар наименьшие (1-я минута - $6,2 \pm 1,9$; 5-я минута - $7,4 \pm 1,3$) в сравнении с другими группами исследования ($p<0,05$), что потребовало проведения реанимационных мероприятий в 100% случаях.

Гемограмма характеризовалась достоверным ($p<0,05$) преобладанием лейкопении (10,7%), нейтропении (14,8%) и сдвигом формулы влево (14,8%) у

детей на сроке гестации 28-33 недели, при этом у младенцев с СЗРП выявлено достоверно значимое ($p < 0,05$) в сравнении со всеми группами превышение индекса лейкоцитарной интоксикации (50%). Период острой адаптации в данных группах протекал неблагоприятно (табл. 2), среди недоношенных 28-33 недели и с СЗРП чаще диагностировалась и тяжелее протекала патология ЦНС, церебральная ишемия 1 степени чаще встречалась среди недоношенных 34-36 недель.

При оценке синдромальной структуры патологии ЦНС установлено, что у недоношенных новорожденных выявлялся чаще синдром угнетения, а для детей с СЗРП характерен синдром возбуждения, двигательных, вегето-висцеральных нарушений.

Таблица 2

Сравнительная характеристика патологических состояний у новорожденных (%)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ			ДОСТОВЕРНОСТЬ
	28-33 недели гестации (n=77)	34-36 недель гестации (n=100)	СЗРП (n=60)	
Патология ЦНС	100%	94%	91%	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,02$
Церебральная ишемия 1 степени	21,9%	42%	28%	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,05$
Церебральная ишемия 2 степени	78,1%	52%	63%	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{1-3}=0,05$
Синдром угнетения	54,8%	52%	30%	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,006$
Синдром двигательных нарушений	22,8%	34%	51%	$p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,02$
Синдром возбуждения	16,1%	12%	70%	$p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	3,2%	0	10%	$p_{1-3}>0,05$
СДР	20%	12%	0	$p_{1-2}>0,05$
ВУИ	10,5%	0	0	
Алкогольная или никотиновая фетопатия	1,6%	4%	28%	$p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$
Перинатальный контакт по сифилису	1,8%	6%	18%	$p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,02$

Синдром дыхательных расстройств диагностирован только на сроке гестации 28-33 недели, тогда как алкогольная или никотиновая фетопатия, перинатальный

контакт по сифилису чаще регистрировались среди детей с СЗРП. Недоношенные с гестационным возрастом 28-33 недели (27,2%) и с СЗРП (42,4%) достоверно реже ($p < 0,05$) прикладывались к груди в родильном доме.

На первом этапе нами проведено исследование содержания селена, меди, цинка в волосах женщин и детей группы контроля, при анализе результатов статистически значимых различий по содержанию микроэлементов с данными литературы (Агаджанян Н.А., 2001, Сенькевич О.А., 2009) не установлено.

Содержание цинка, меди и селена в волосах пар «мать-ребенок» в норме, при невынашивании и СЗРП графически отображено на рисунке 2.

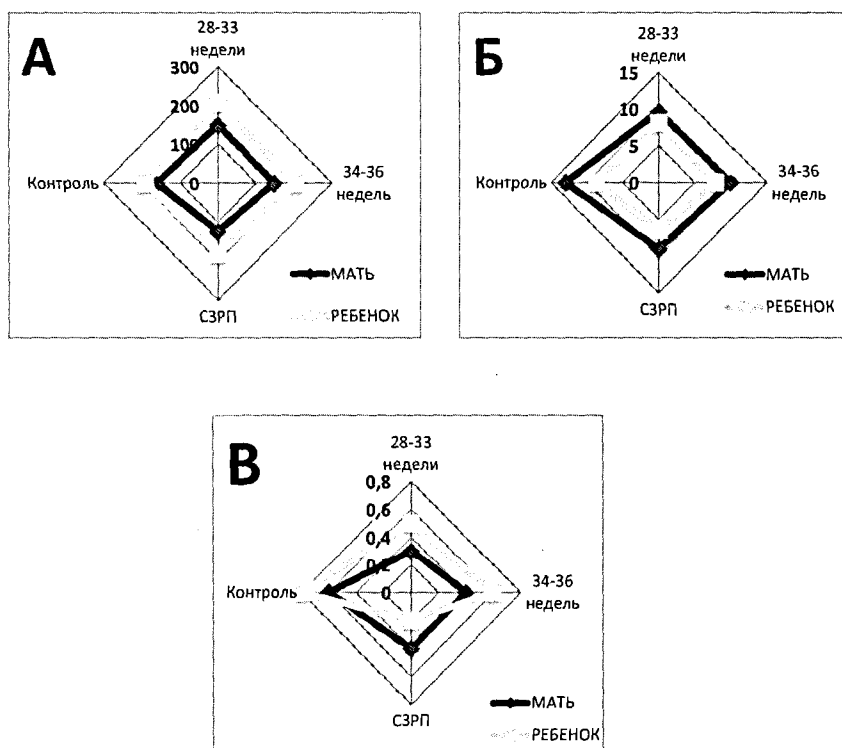


Рисунок 2. Содержание цинка (А), меди (Б) и селена (В) в волосах пар «мать-ребенок» в норме, при невынашивании и СЗРП

Уровни селена в волосах недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 28-33 недели и 34-36 недель ($0,5 \pm 0,07$ мг/кг и $0,6 \pm 0,05$ мг/кг,

соответственно) и их матерей ($0,3 \pm 0,04$ мг/кг и $0,4 \pm 0,06$ мг/кг, соответственно) статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от уровней селена в волосах пары «мать-новорожденный» контрольной группы ($0,6 \pm 0,05$ мг/кг и $0,8 \pm 0,05$ мг/кг, соответственно). Уровень селена в волосах детей группы с СЗРП снижен более чем в четыре раза относительно контрольной группы и оказался значительно ниже, чем в группе недоношенных с самой глубокой незрелостью. Максимально выражен сочетанный дефицит микроэлементов в парах «мать-новорожденный» при СЗРП: содержание селена ($0,4 \pm 0,07$ мг/кг и $0,2 \pm 0,04$ мг/кг, соответственно), меди ($9,1 \pm 0,84$ мг/кг и $6,4 \pm 0,73$ мг/кг, соответственно), цинка ($123 \pm 13,6$ мг/кг и $181,4 \pm 9$ мг/кг, соответственно). Частота сочетанного дефицита меди, цинка и селена среди женщин с патологическим течением беременности, закончившейся рождением детей преждевременно или с СЗРП, составляет в Хабаровске 68%, такой же полидефицит (62%) обнаружен среди их детей.

Максимально выражен дефицит меди у матерей недоношенных детей на сроке гестации 34-36 недель (76%), а дефицит селена более существенен (78%) у новорожденных с гестационным возрастом 28-33 недели, абсолютно все дети с СЗРП испытывают дефицит селена. Критически дефицитная ситуация по обеспеченности всеми изученными микроэлементами, как среди матерей, так и их новорожденных существует в группе СЗРП.

Отчетливо прослеживается статистически значимое ($p < 0,05$) более высокое содержание цинка и селена у преждевременно рожденных детей в сравнении с их матерями, тогда как при СЗРП, наоборот, значимо выше уровень меди и селена у матерей. Распределение цинка и селена в парах «мать-новорожденный» имеет прямую направленность в сторону ребенка, а при распределении меди – обратную.

В результате интервьюирования по специально разработанной нами карте только 19% женщин оценивали свое питание, как однообразное, несбалансированное по качественному составу с преобладанием углеводов и обедненное животными белками, и среди этих женщин дефицит меди, цинка, селена встречался в 1,5 раза чаще по сравнению женщинами с рациональным питанием.

Для анализа взаимосвязей базовых показателей периода ранней неонатальной адаптации нами проведен корреляционный анализ. Так, в группе детей с СЗРП с

увеличением массы тела увеличивается содержание меди в волосах новорожденных ($R=0,5$; $p=0,03$). При сроке гестации 28-33 недели оценка по шкале Апгар на первой ($R=-0,47$; $p=0,03$) и пятой минутах ($R=-0,58$; $p=0,009$) обратно коррелирует со снижением содержания цинка в волосах матери. При сроке гестации 28-33 недели определено, что с увеличением содержания меди в волосах женщины повышается и содержание селена ($R=0,4$; $p=0,038$); с повышением содержания меди в волосах женщин возрастает содержание селена ($R=0,51$; $p=0,04$) в волосах их детей. При СЗРП с ростом содержания меди ($R=0,4$; $p=0,023$) и цинка ($R=0,55$; $p=0,01$) в волосах женщин происходит повышение уровня этих микроэлементов у детей, увеличение содержания цинка повышает показатели селена в волосах матерей ($R=0,46$; $p=0,013$), а также как и в волосах их детей ($R=0,4$; $p=0,01$). Статистически значимая отрицательная корреляционная связь установлена по влиянию уровня цинка в волосах матерей на содержание меди у детей ($R=-0,6$; $p=0,006$), и полное сильное положительное прямое влияние на содержание селена у детей ($R=1$, $p=0,01$).

Экстрагенитальная патология матери, особенно патология желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы влияет на развитие дефицита селена при недоношенности (ОР - 1,2 с вариабельностью от 1,05 до 2,8) и при СЗРП (ОР - 3,4 с вариабельностью от 1,2 до 6,3). Табакокурение матери (ОР - 1,6, ДИ 1,1-2,5) занимает второе ранговое место среди предикторов формирования дефицита микроэлементов, с наиболее значимым фактором - пассивной табачной интоксикацией (ОР - 1,5, ДИ 1,2 - 3).

При снижении содержания селена в волосах новорожденных в целом риск низкой оценки по шкале Апгар возрастает в 2,5 раза (интервал 1,1 - 5,2), при недоношенности выше риск развития мышечной дистонии (ОР - 1,5, ДИ 1,07 - 3), при СЗРП наиболее вероятно формирование синдрома угнетения ЦНС (ОР - 2,4, ДИ 1,2 - 4,9). При дефиците селена в волосах ребенка в 2 раза чаще будет диагностирован СДР (колебания от 1,06 до 3,2), в 1,5 раза чаще - изменения в клиническом анализе крови в виде нейтрофилеза (ДИ 1,02 - 1,8) и повышение индекса лейкоцитарной интоксикации (ЛИИ) (ДИ 1,03 - 2).

Таким образом, высокий (значения ОР больше 2) относительный риск формирования дефицита изученных микроэлементов имеют следующие факторы

– экстрагенитальная патология матери с преобладанием заболеваний систем с выделительными свойствами (желудочно-кишечный тракт и мочевыделительная система), табакокурение с весомой долей пассивной табачной интоксикации. Снижение содержания микроэлементов в волосах матери приводит к повышению относительного риска патологического течения беременности – максимален риск развития анемии при дефиците цинка, низкие показатели меди и селена создают относительный риск возникновения токсикоза беременных и угрозы прерывания беременности. В период ранней неонатальной адаптации дефицит каждого исследованного микроэлемента - это значимый фактор риска рождения ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар. Имеет прогностическое значение и изолированный дефицит каждого из исследованных нами микроэлементов: так, дефицит цинка существенно повышает риск формирования синдрома гипервозбудимости и высокого уровня индекса ЛИИ, а дефицит меди - это фактор высокого риска развития синдрома угнетения ЦНС. Снижение содержания селена в волосах новорожденных увеличивает риск развития синдрома угнетения, мышечной дистонии, нейтрофилиза и высокого уровня индекса ЛИИ. СДР чаще формируется при дефиците селена в паре «мать-новорожденный» при недоношенности.

Характеристика транспорта микроэлементов

Установлено, что чем выше уровень содержания селена в плаценте, тем больше масса тела недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 28-36 недель ($R=0,53$; $p=0,002$), такие же связи установлены и в группе детей с СЗРП ($R=0,57$; $p=0,03$). При исследовании накопления селена в плаценте в зависимости от продолжительности беременности было установлено, что минимальное содержание наблюдается при сроке гестации 28-33 недель (0,217 мг/кг), что достоверно ниже показателей других групп (0,37 мг/кг в контрольной группе) и литературных данных (0,15-1,65 мг/кг) (Capelli R. et al., 1986; Iyengar G. et al., 2001; Lorenzo Alonso M. J. et al., 2005).

Отмечается положительная корреляционная связь средней силы между уровнем селена в плаценте и оценкой новорожденного по шкале Апгар как на

первой ($R=0,45$; $p=0,02$), так и пятой минуте ($R=0,36$; $p=0,005$), что свидетельствует о лучшей переносимости родового стресса новорожденными, имеющими больший запас данного микроэлемента-антиоксиданта в плаценте.

При исследовании накопления цинка в плаценте в зависимости от продолжительности беременности обнаружено, что его концентрация не зависит от срока беременности и массы плода, оставаясь одинаковой с 28 до 40 недель гестации со средними значениями $11,25 \pm 1,4$ мг/кг, что сопоставимо (10 - 14,6 мг/кг) с данными литературы (Osman K. et al., 2000; Iyengar G. et al., 2001). Нами установлено, что наиболее сильная положительная корреляционная связь между уровнем цинка и массой плода выявляется в период гестации 28-33 недели ($R=0,62$; $p=0,002$), а отрицательная корреляционная связь обнаружена между уровнем цинка и плацентарно-плодовым коэффициентом ($R=-0,57$; $p=0,03$).

При определении содержания меди в плаценте установлено, что во многом благодаря сложному взаимодействию микроэлементов, во внутриутробном периоде выявляются достоверно более высокие уровни меди в плаценте при минимальном сроке гестации, содержание данного микроэлемента максимально при сроке гестации 28-33 недели (1,29 мг/кг), что согласуется с данными Iyengar G. (2001).

Установлено существование отрицательной корреляционной зависимости между содержанием меди в плаценте и массой тела недоношенных детей на сроке гестации 28 - 36 недель ($R=-0,65$; $p=0,0003$); оценкой новорожденных по шкале Апгар на первой ($R=-0,38$; $p=0,0035$) и пятой минутах ($R=-0,226$; $p=0,045$). Положительный характер данная зависимость носит в группе детей с синдромом задержки развития плода ($R=0,69$; $p=0,05$), что проявляется увеличением количества микроэлемента при повышении массы тела новорожденных.

Проведены клинико-диагностические параллели с целью оценки роли дисбаланса микроэлементов в плаценте при формировании патологических состояний новорожденных в раннем неонатальном периоде путем расчета относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом. Установлено, что вне зависимости от срока гестации избыток содержания меди и дефицит

содержания селена статистически значимо влияют на низкую оценку по шкале Апгар на первой минуте у новорожденного в 2,5 раза (ОР с ДИ 1,3-6,5) для меди и в 1,5 раза (ОР с ДИ 1,1-2,5) для селена, а развитие тяжелого состояния в 2,6 раза чаще (ОР с ДИ 1,9-4,5) будет при высоком содержании меди в плаценте. При низком содержании селена и высоком - меди в плаценте у новорожденных значимо повышается риск развития нейтрофеллеза (ОР - 1,6, с ДИ 1,1-3,0 для селена, ОР - 1,5, с ДИ 1,04-2,6 для меди). В патогенезе СДР дефицит селена, вероятно, играет весомую роль т.к. его недостаток не только в волосах матери и новорожденного, но и в плаценте при сроке гестации 28-33 недели формирует риск развития СДР и составляет 1,9 с ДИ 1,06 - 4,3.

Полученные результаты исследования проб зрелого грудного молока сравнивали с данными коллаборативного исследования ВОЗ/МАГАТЭ (1991) и выявили наличие существенных отличий в содержании микроэлементов в молоке здоровых женщин, проживающих в г. Хабаровске (табл. 3), а именно более чем двукратное снижение уровня меди и четырехкратное снижение количества цинка. В контрольной группе зарегистрировано субоптимальное поступление с грудным молоком цинка и меди и оптимальное – селена.

Анализ абсолютных значений содержания меди, цинка, селена выявил, что среднее содержание меди в молоке женщин, родивших на 28-33 недели гестации достоверно выше, чем в группе здоровых новорожденных и при недоношенности сроком 34-36 недель. Концентрация цинка наоборот более дефицитна при этом сроке гестации, что подтверждает положение о том, что медь является элементом - антагонистом цинка (Калетина Н.И., 2007) и способствует формированию цинкдефицитного состояния у недоношенных. По нашим данным, максимально выражен дефицит селена в грудном молоке при преждевременных родах и СЗРП, его уровень в 2 и в 20 раз соответственно ниже оптимального, и с первых дней жизни маловесного ребенка формируется недостаточность этого микроэлемента с достоверным ($p < 0,05$) максимальным снижением у недоношенных новорожденных со сроком гестации 34-36 недель и детей с синдромом задержки развития плода.

Таблица 3

Содержание биоэлементов (мг/кг) в молоке (M±m)

Микроэлементы	Контрольная группа, n=20	28-33 недели, n=20	34-36 недели, n=20	СЗРП, n=19	ВОЗ/МАГАТЭ, 1991
Cu	0,6±0,04*	0,9±0,1■	0,8±0,09	0,6±0,04#	1,6±0,2
Zn	3,2±0,2 *	2,2±0,3■	3,2±0,2■■■	2,9±0,26	12,1±1,6
Se	0,02±0,007	0,01±0,004	0,009±0,002■■■	0,001± 0,0002##	0,019±0,00 1

Примечание:

* - достоверность различий между контрольной группой и данными ВОЗ/МАГАТЭ, 1991, $p < 0,05$

■ - достоверность различий между контрольной группой и родами в 28-33 недели, $p < 0,05$

■■ - достоверность различий между контрольной группой и родами в 34-36 недель, $p < 0,05$

■■■ - достоверность различий между родами в 28-33 недели и родами в 34-36 недель, $p < 0,05$

- достоверность различий между родами в 28-33 недели и родами при СЗРП, $p < 0,05$

- достоверность различий между контрольной группой, родами в 28-33 недели, родами в 34-36 недель и родами при СЗРП, $p < 0,05$

Обеспеченность микроэлементами маловесных новорожденных при естественном вскармливании (табл. 4) не соответствовала нормам физиологической потребности организма. Катастрофически низкие показатели по фактической обеспеченности селеном при естественном вскармливании обнаружены у детей с СЗРП и при недоношенности. Низкий уровень селена с первых дней жизни маловесного ребенка формирует отрицательный баланс этого микроэлемента. Учитывая, что потребность в селене при маловесности выше, а грудное молоко, как единственный источник селена для новорожденного, содержит селена меньше оптимального, такой ребенок обеспечивается необходимым микроэлементом только на 25 - 30% при преждевременных родах и только на 3% потребности при рождении ребенка с синдромом задержки развития плода.

Мы не обнаружили существенных отличий содержания меди в молоке в зависимости от продолжительности беременности. Фактическое потребление меди в группе новорожденных со сроком гестации 34-36 недель обеспечивает физиологическую потребность более чем на 60 %, что является самым высоким среди исследуемых групп и микроэлементов.

Фактическое потребление биоэлементов (мг/сут)

ГРУППЫ	СЕЛЕН	ЦИНК	МЕДЬ
Норма физиологической потребности*	0,01	3,0	0,5
Роды в 28-33 нед., n=20	0,003	0,59	0,26
Роды в 34-36 нед., n=20	0,003	1,21	0,32
Роды при СЗРП, n=19	0,0003	1,1	0,22
Контрольная группа, n=20	0,013	2,2	0,26

* - Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации Утверждены 18 декабря 2008 г. (МР 2.3.1.2432-08).

При анализе фактического потребления ребенком меди, цинка и селена с грудным молоком определено, что при преждевременных родах и при синдроме СЗРП обеспеченность новорожденных на естественном вскармливании существенно ниже рекомендуемых параметров.

Даже у доношенных новорожденных контрольной группы поступление меди и цинка при естественном вскармливании ниже оптимального, хотя и менее дефицитно, чем при родах маловесным плодом. При этом фактическое потребление селена соответствует рекомендуемым нормам.

Таким образом, чем ниже гестационный возраст, тем более выражен дефицит всех трех микроэлементов, в том числе и в силу низкой обеспеченности, которая значительно ниже физиологической потребности.

Комплексно по всем исследуемым биосредам обнаружено, что уровень содержания меди, цинка и селена имеет одинаковую динамику и порядок накопления, по мере их убывания $Zn > Cu > Se$. При этом антенатальный транспорт плацентой цинка и селена происходит однотипно, медь же, напротив, находится в конкурентном взаимодействии.

Низкая обеспеченность материнского организма изученными микроэлементами формирует основу для нарушения микроэлементного гомеостаза во всей системе «мать-плацента-плод», которая затем трансформируется в систему «мать-молочная железа - нативное молоко - ребенок». Необходимо учитывать не только наличие или отсутствие дефицита микроэлементов, но и четко представлять маршрут их движения в системе "мать-плацента-новорожденный" для создания программ

пренатальной и постнатальной профилактики и коррекции дисбаланса микроэлементов.

Выводы

1. Установлена высокая частота (69%) сочетанного дефицита меди, цинка, селена в парах «мать-новорожденный», что приводит к патологическому течению беременности (анемия, токсикоз, гестоз, угроза прерывания беременности), патологии раннего неонатального периода (тяжелое течение церебральной ишемии, СДР).

2. Выявлены статистически значимые факторы, способствующие дефициту микроэлементов - это экстрагенитальная патология матери и табакокурение, с весомым вкладом пассивного курения.

3. При невынашивании и СЗРП нарушается транспортная функция плаценты и фето-материнский транспорт микроэлементов меди, цинка и селена в силу незрелости и/или декомпенсации функций транспортных систем плода, что клинически проявляется нарушением неонатальной адаптации, низкой оценкой по шкале Апгар, тяжелым общим состоянием и маркерами воспалительного ответа.

4. Установлено фактическое потребление микроэлементов при естественном вскармливании у здоровых доношенных новорожденных, являющееся субоптимальным по обеспеченности цинком и медью и оптимальным по селену. У преждевременно рожденных детей и новорожденных с СЗРП фактическая обеспеченность медью, цинком и селеном значительно ниже оптимальной с максимальной выраженностью дефицита потребления селена.

Практические рекомендации

1. Своевременная коррекция дефицита цинка, меди и селена при беременности позволит снизить риск развития анемии, токсикоза, гестоза, угрозы прерывания беременности.

2. Нормализация уровня цинка, меди и селена при беременности может предотвратить развитие таких патологических состояний в неонатальном периоде, как низкая оценка по шкале Апгар, тяжелое общее состояние и воспалительные реакции.

3. Разработана и утверждена центральным методическим советом Дальневосточного медицинского университета программа «Клиническое

обоснование коррекции микроэлементных нарушений при естественном вскармливании» по коррекции сочетанного дефицита микроэлементов.

4. Грудное вскармливание преждевременно рожденных детей и детей с СЗРП должно проводиться с учетом фактической обеспеченности ребенка микроэлементами. Рекомендации по выбору молочных смесей для питания маловесных детей при невозможности грудного вскармливания должны основываться на элементограмме грудного молока.

5. Внедрение неинвазивных методов диагностики микроэлементного дисбаланса в системе «мать-плацента-новорожденный» с целью предупреждения развития патологических состояний во время беременности и доклинической диагностики нарушений ранней неонатальной адаптации новорожденных может улучшить показатели здоровья женщин и детей.

6. Установленные количественные характеристики микроэлементов (цинк, медь, селен) в системе «мать-плацента-новорожденный» с учетом их взаимоотношений могут быть использованы для разработки программы оптимального питания женщин, ранней диагностики и организации коррекции микроэлементного дисбаланса.

Список опубликованных работ

1. Биологически детерминированная потребность в цинке системы мать-плацента-ребенок при маловесности [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина, Л. В. Шевякова [и др.] // Материалы 1 Международного конгресса по перинатальной медицине и 6 конгресса специалистов перинатальной медицины. – М., 2011. – С. 96.

2. Комарова, З. А. Инновационные технологии в контроле питания маловесных детей - улучшение качества жизни взрослого населения [Текст] / З. А. Комарова // Материалы 13 краевого конкурса молодых ученых и аспирантов. – Хабаровск, 2011. – С. 223-227.

3. Комарова, З. А. Факторы риска рождения детей с синдромом задержки развития плода и особенности их неонатальной адаптации [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина // Актуальные проблемы педиатрии: сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции. – Хабаровск, 2011. – С. 137.

4. Комарова, З. А. Элементограмма грудного молока – инновация в питании маловесных детей [Текст] / З. А. Комарова // Здоровье детей: профилактика социально-

значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2011: материалы V Российского Форума. – Санкт-Петербург, 2011. - С. 87-94.

5. Комарова, З. А. Эссенциальные микроэлементы женского грудного молока при преждевременных родах [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина // *Материалы 4 конгресса специалистов перинатальной медицины.* – М., 2009. - С. 31-31.

6. Комарова, З. А. Баланс эссенциальных микроэлементов (цинка, меди, селена) в грудном молоке – основа профилактики патологических состояний новорожденных [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина // *Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современном этапе: сборник материалов 1-го съезда педиатров Дальнего Востока.* - Хабаровск, 2010. – С. 133-135.

7. Комарова, З. А. Метаболизм эссенциальных микроэлементов при невынашивании [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина // *Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов 14 Конгресса педиатров России с международным участием.* – М., 2010. – С. 420.

8. Обеспеченность маловесных новорожденных цинком, селеном и медью при естественном вскармливании [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина, А. Ю. Лушникова // *Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов 15 Конгресса педиатров России с международным участием.* – М., 2011. - С. 419.

9. Плацента и грудное молоко – индикаторы содержания селена [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, Н. А. Голубкина, Ю. Г. Ковальский // *Материалы 5 конгресса специалистов перинатальной медицины.* – М., 2010. - С. 34-34.

10. Плацента как индикатор содержания фетального селена при невынашивании [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, Ю. Б. Пучков, Ю. Л. Пучкова // *Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов 14 Конгресса педиатров России с международным участием.* – М., 2010. – С. 421.

11. Плацента, как биомаркер эндогенных микроэлементов [Текст] / З. А. Комарова, О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина, Н. А. Голубкина [и др.] // *Материалы 5 конгресса специалистов перинатальной медицины.* – М., 2010. - С. 34 – 35.

12. Роль меди, цинка, селена в антиоксидантной защите на фетоплацентарном уровне при родах маловесным плодом [Текст] / О. А. Сенькевич, З. А. Комарова, Н. А. Голубкина [и др.] // *Вопросы диагностики в педиатрии.* – 2011. – Т. 3, № 2. - С. 26–29.

13. Сенькевич, О. А. Биоэлементная ценность женского грудного молока при нормальном течении беременности и невынашивании [Текст] / О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина, З. А. Комарова // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2009. - № 4. - С. 77-78.

14. Содержание в плаценте меди, цинка, селена как предиктор неблагоприятного исхода беременности [Текст] / О. А. Сенькевич, З. А. Комарова, Ю. Г. Ковальский, Н. А. Голубкина [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2011. - № 1. - С. 47-50.

Заказ № 688. Тираж 100 экз.
Отпечатано ООО «Издательский дом «АРНО»,
г. Хабаровск, ул. Волочаевская, 181б, оф. 201,
тел.: (4212) 566-921, e-mail: arno_design@mail.ru