

На правах рукописи

ПРОТАСОВА
Наталья Владимировна

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ГРУДНОГО МОЛОКА И ИХ
ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЛАКТАЦИИ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор

Кондратьева Елена Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой поликлинической
педиатрии с курсом пропедевтики
детских болезней ГБОУ ВПО СибГМУ
Минздравсоцразвития России

Нагаева Татьяна Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
педиатрии и неонатологии
ГБОУ ВПО «НГМУ»
Минздравсоцразвития России

Белоусова Тамара Владимировна

Ведущая организация: Государственное учреждение Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита состоится « » _____ 2012 г. в _____⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан « » _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

Актуальность. В настоящий момент в развитии Российского общества после резкого демографического спада 90-х годов наметились тенденции к увеличению рождаемости, постепенному улучшению качества жизни российских граждан. Сохранение этой тенденции является одной из наиболее важных задач нашего государства. Для обеспечения всех приоритетов развития страны, определенных на ближайшие годы, жизненно необходим рост многочисленного и здорового потомства. Вместе с тем состояние здоровья подрастающего поколения не может не вызывать тревогу [Баранов А.А., 2010]. Среди множества проблем, связанных с обеспечением рождения и развития здорового поколения, одно из ведущих мест принадлежит проблеме взаимосвязи здоровья детей и вскармливания на первом году жизни [Нетребенко О.К., 2004; Тимохина Е.В., 2005; Конь И.Я., 2006; Ладодо К.С., 2007; Вахлова И.В., Щеплягина Л.А., 2007; Боровик Т.Э., 2011].

Увлечение искусственным вскармливанием, наблюдаемое в предыдущие годы, выявило ряд недостатков. Прежде всего, это касается пассивного иммунитета ребенка. Грудное молоко (ГМ) имеет уникальный состав и является не только источником всех необходимых ребенку нутриентов, но и содержит большое количество биологически активных соединений, обеспечивающих пассивную иммунологическую защиту и дальнейшее развитие собственного иммунитета ребенка [Коровина Н.А., 2002, Корсунский А.А., 2004; Конь И.Я., Гмошинская М.В., 2006]. Можно воссоздать белковый, микроэлементный и т.д. состав ГМ, но иммунные факторы, передаваемые матерью ребенку невозможно адекватно заменить.

Однако количественный и качественный состав ГМ непостоянен и зависит от многих факторов: времени первого кормления, возраста и состояния здоровья женщины, срока лактации и питания матери [Воронцов И.М., 1998, Buescher E.S., 1994]. Несмотря на высокую биологическую и клиническую значимость иммунологических факторов ГМ, исследований об их количестве у женщин с низким индексом здоровья явно недостаточно, а имеющиеся сведения носят разноречивый характер. Имеющиеся в литературе сведения о содержании в ГМ иммунологических факторов при лактации до одного года и их влиянии на резистентность детского организма недостаточны.

Цель исследования – установить состав и оценить динамику иммунологических факторов грудного молока у женщин с разным уровнем здоровья в период лактации и их влияние на здоровье ребенка первого года жизни.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику здоровья детей первого года жизни, получавших грудное молоко женщин с различным уровнем здоровья.
2. Изучить клеточный состав грудного молока в динамике лактации у женщин с различным уровнем здоровья.
3. Оценить функциональную активность и рецепторный аппарат макрофагов грудного молока в динамике лактации у женщин с различным уровнем здоровья.

4. Исследовать содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1РА, ИЛ-10) в грудном молоке и супернатанте культуры макрофагов женщин с различным уровнем здоровья.

5. Оценить влияние омега-3 жирных кислот на иммунологические факторы грудного молока и здоровье детей первого года жизни.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка иммунологических факторов (клеточного состава, структурно-метаболического статуса макрофагов и содержания некоторых цитокинов) грудного молока женщин в динамике лактации, их влияние на уровень резистентности и физического развития ребенка в зависимости от перенесенных матерью острых респираторных инфекций (ОРИ) или обострений хронических микробно-воспалительных заболеваний в последний триместр беременности.

Новыми являются сведения о клеточном составе грудного молока в динамике лактации до 6 месяцев. Показано физиологическое снижение макрофагов к 1 месяцу и повышение лимфоцитов к 6 месяцу лактации в молоке здоровых женщин. Впервые получены данные о содержании цитокинов семейства ИЛ-1 и ИЛ-10 в молоке здоровых женщин в динамике лактации. В супернатанте культуры макрофагов к 3 месяцу лактации обнаружено снижение ИЛ-1 β на фоне повышения ИЛ-1РА и увеличения продукции ИЛ-10 в ответ на микробный агент. При этом отмечено снижение спонтанной секреции ИЛ-10 с 3 месяца. Впервые изучено содержание клеток грудного молока женщин с низким уровнем здоровья. Выявлены особенности в виде повышения лимфоцитов на фоне стабильного содержания нейтрофилов в 1 месяц лактации в отличие от здоровых женщин. Для женщин с низким уровнем здоровья характерна аналогичная реакция со стороны противовоспалительных цитокинов, однако не отмечено повышения ИЛ-10 в супернатанте культуры макрофагов при стимуляции ЛПС. Установлено влияние перенесенных хронических микробно-воспалительных заболеваний матерью во время беременности (III триместр) на состав иммунных факторов (Мф, Нф, Лф, ИЛ-1 β , ИЛ-1РА, ИЛ-10) грудного молока и здоровье детей (повышение частоты ОРИ) в первый год жизни.

Получены новые данные о влиянии длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-3 на функциональную активность макрофагов грудного молока в виде повышения поглотительной способности через С_{3b}-рецепторы и повышения в супернатанте культуры макрофагов уровня цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-1РА), что привело к снижению ОРИ у детей в 3 раза.

Практическая значимость. Получены данные о содержании и структурно-метаболическом статусе клеток, цитокинов (семейства ИЛ-1 и ИЛ-10) в грудном молоке здоровых женщин в динамике лактации, что может служить основой для оценки иммунологических параметров грудного молока. Представлена характеристика иммунных факторов грудного молока в динамике лактации у женщин, перенесших во время беременности ОРИ и микробно-воспалительные заболевания, которые могут быть основой для разработки

подходов к их коррекции. Показано влияние здоровья матери во время беременности на состав грудного молока и здоровье детей.

На основании полученных данных предложен метод коррекции рациона питания кормящих женщин с помощью длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-3, которые способствуют повышению иммунологических факторов грудного молока и приводят к снижению заболеваемости ОРИ у детей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клеточный состав грудного молока здоровых женщин характеризуется физиологическими изменениями в виде снижения количества макрофагов и повышения числа нейтрофилов к 1 месяцу и увеличения содержания лимфоцитов к 6 месяцам. Показатели структурно-метаболического статуса макрофагов и их функциональная активность снижаются к 1 месяцу лактации. Состав цитокинов молока постоянен. В супернатанте культуры макрофагов к 3 месяцу лактации снижается ИЛ-1 β на фоне повышения ИЛ-1РА. Выработка макрофагами ИЛ-10 увеличивается в ответ на микробный агент на фоне снижения его спонтанной секреции с 3 месяца. Физиологические особенности иммунных факторов определяют защиту от респираторных инфекций и гармоничность развития ребенка первого года жизни.

2. Иммунологические факторы грудного молока женщин, перенесших в III триместре беременности обострение хронических микробно-воспалительных заболеваний, характеризуются снижением количества макрофагов, отсутствием физиологического повышения нейтрофилов в 1 месяц и ранним (с 1 месяца) повышением лимфоцитов. Противовоспалительные цитокины повышаются в молоке женщин с хроническими микробно-воспалительными заболеваниями (ИЛ-1РА в 3 месяца лактации), супернатанте (ИЛ-10 в 6 месяцев лактации) и снижаются после стимуляции ЛПС, что отражает реакцию на хронический воспалительный процесс, способствует увеличению частоты ОРИ и влияет на гармоничность физического развития детей первого года жизни. Выявленные изменения корригируются омега-3 длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс на базе МБЛПУ Детская городская больница №2, ГБУЗ Детская краевая клиническая больница Департамента здравоохранения Краснодарского края, центр поддержки грудного и рационального вскармливания на базе МБЛПУ ЗОТ «Центр медицинской профилактики». Результаты исследования используются в лекционном курсе по педиатрии на кафедре педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России и кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России.

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертации доложены на I Всероссийской конференции «Центры оздоровительного питания – региональная политика здорового питания населения» (г. Новосибирск, 2006), научно-практической конференции с международным

участием «Питание и здоровье семьи» (г. Красноярск, 2007), XI конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2007), седьмом Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2008), научно-практической конференции «Актуальные проблемы неонатологии» (г. Томск, 2008), XVI Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2008), XIII Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (г. Томск, 2009), 13-ом Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2011» (Санкт-Петербург, 2011), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы вскармливания и ухода за новорожденными детьми, детьми грудного и раннего возраста» в рамках Недели грудного вскармливания (г. Красноярск, 2011). Работа выполнялась в рамках целевой областной программы «Дети Томской области», утверждённой областной Думой в 2006 г. (пункт 2.4. «Программа поддержки грудного вскармливания »).

Публикации. Соискатель имеет 14 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией – 4.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, практических результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 142 страницах, иллюстрирована 35 таблицами и 11 рисунками. Библиография включает 265 литературных источников, из которых 162 отечественных и 103 иностранных.

Личное участие автора. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе детской поликлиники № 2 МБЛПУ Детская городская больница №2 (главный врач Новикова И.Ю.). Исследования иммунологического состава грудного молока были проведены на базе сектора гематологии, иммунологии и патоморфологии ЦНИЛа (н.с., к.м.н. Т.В. Перевозчикова). Были проведены исследования иммунологического состава грудного молока у 112 женщин и состояние здоровья их детей.

Оценку состояния здоровья женщин проводили по выпискам из стационаров и родильных домов (форма 113) и амбулаторным картам (форма 025/у-04). Информацию о состоянии здоровья детей в ранний неонатальный период получали из учетной формы № 097/у родильного дома (карта новорожденного) и осмотрах. При осмотре в эпикризные сроки 1, 3, 6, 12 месяцев оценивали психомоторное и физическое развитие детей, наличие или отсутствие заболеваний.

Исследование проводили в два последовательных этапа. На первом этапе исследования предполагалось выявить иммунологические различия факторов ГМ у женщин с разным уровнем здоровья. Для выполнения поставленных задач было сформировано 2 группы мать-дитя. Основную группу (I группа)

составили 32 практически здоровые лактирующие женщины и их 32 ребенка, находившихся на грудном вскармливании в динамике лактации. Во II группу вошли – 40 женщин, перенесших во время беременности обострение хронической патологии или ОРИ, и их 40 детей, находившихся на грудном вскармливании в динамике лактации. При исследовании оценивали иммунологические факторы молозива (3-5 день лактации) и молока (1, 3 и 6 месяц лактации). Длительность наблюдения за детьми составила 1 год. Была также выделена группа женщин в количестве 10 человек, перенесших во время беременности (в III триместр) ОРИ.

При формировании I группы соблюдались следующие критерии включения: доношенные новорожденные, находившиеся на грудном вскармливании с рождения и до 6 месяцев; наличие информированного согласия родителей. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия родителей; инфекционная патология у детей и их матерей на период исследования; внутриутробные инфекции; среднетяжёлые и тяжёлые поражения ЦНС любого генеза у новорожденных; эндокринные заболевания у детей и их матерей; генетическая патология у детей и их матерей; врождённые пороки развития у детей и их матерей; срок гестации менее 38 недель, заболевания ребенка в неонатальный период любой этиологии.

Критерии включения во II группу (группа сравнения): матери, перенесшие в III триместре беременности обострение хронических заболеваний верхних дыхательных путей, хронического пиелонефрита или ОРИ и их дети, родившиеся в срок более 38 недель и находившиеся на грудном вскармливании с рождения до 6 месяцев; наличие информированного согласия родителей. Критерии исключения: отказ родителей от обследования; хронические не воспалительные заболевания матери; эндокринные заболевания матери; ОПГ-гестоз; внутриутробные инфекции; генетическая патология; врожденные пороки развития; срок гестации менее 38 недель; заболевания ребенка в неонатальный период любой этиологии.

На втором этапе исследования на основании выявленных различий в защитных факторах ГМ и состоянии здоровья детей проводили коррекцию выявленных нарушений. Для этого была сформирована III группа, которую составили 40 пар мать–дитя. Критерии включения для женщин этой группы были аналогичны критериям для второй группы. В зависимости от коррекционных мероприятий группа была разделена на 2 подгруппы. Женщины подгруппы IIIА (20 человек) не получали пищевую коррекцию. Женщины подгруппы IIIВ, получавшие в период лактации биологически активную добавку к пище, содержащую омега-3 жирные кислоты, в течение одного месяца. Дополнительным критерием исключения было использование кормящей женщиной медикаментозных средств.

Для коррекции иммунологических факторов ГМ кормящим женщинам дополнительно к рациону питания была назначена биологически активная добавка, содержащая омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты Омегамама (ХАСКО ЛЕК, Польша). Пищевая добавка представляет собой инновационную

форму рыбьего жира ROPUFA компании DSM Nutritional Products (Швейцария) с минимальным (23%) содержанием докозгексаеновой кислоты. Кормящие женщины принимали биологически активную добавку Омегамама ежедневно по 1 капсуле (0,7 г) 2 раза в день во время приема пищи в течение 1 месяца (с первого по второй месяц лактации).

Дизайн исследования на первом и втором этапе – простое сравнительное пролонгированное исследование в параллельных группах. Рандомизацию подгрупп III группы проводили по дню включения в исследование.

В работе были использованы анамнестические, клинико-лабораторные, иммунологические, статистические методы исследования.

Клинические методы исследования включали в себя осмотр детей с рождения и до 1 года участковым педиатром и узкими специалистами согласно Приказу № 307 от 28.04.2007 г. Оценка физического развития проводили по показателям длины, массы тела, окружности головы и грудной клетки, гармоничности по центильным таблицам (Мазурин А.В., Воронцов И.М., 2000). Оценка НПР детей – по методике Печоры К.Л., Фрухт Э.Л., Пантюхиной Г.В. (1983). Определение группы здоровья – по методике Доскина В.А. (2006).

Иммунологические методы исследования клеточного состава грудного молока проводили в день забора проб. Лейкоцитарную формулу считали на 100 клеток в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Определение S_{3b} -рецепторов макрофагов (Мф) грудного молока проводили по методу И.С. Фрейдлин (1984г.). Определение F_{cy} – рецепторов Мф грудного молока осуществляли по методу В.М. Земскова и соавт. (1985г.). Фагоцитарную активность Мф оценивали по количеству поглощенных эритроцитов барана. Определяли процент активных Мф (ПАМ). Поглотительную способность макрофагов (ПСМ) через рецепторы выражали в единицах. Количество лизосом оценивали по суммарному показателю люминесценции (СПЛ) методом Khavkina T. et al. (1977). Активность лизосомальных ферментов определяли путем подсчета суммарного показателя люминесценции: $СПЛ = (\%+++ - 10) + (\%++ - 3) + (\%+ - 1)$. Результат выражали в относительных единицах. При получении культуры макрофагов клетки грудного молока отмывали стерильной средой 199. Подсчитывали в камере Горяева количество кариоцитов и разводили их до концентрации $1,5 \times 10^6$ /мл. Клеточную взвесь помещали в стерильные стеклянные флаконы с питательной средой RPMI – 1640 и инкубировали в термостате при температуре $+37^\circ\text{C}$ в течение суток. Для определения цитокинов стимуляцию макрофагов грудного молока осуществляли липополисахаридным комплексом (ЛПС) «Сигма, США» (Земсков В.М., и соавт., 1985 г.). Определение ИЛ-1 β , ИЛ-10, в грудном молоке, в супернатанте макрофагов до и после стимуляции ЛПС проводили иммуноферментным методом с помощью наборов «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), а ИЛ-1РА – наборами «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Методы статистического анализа. Использовали пакет SPSS for Windows 11,5. Обобщение результатов исследования проводилось с использованием описательных статистик: Me (медиана) и Q1, Q3 (перцентили

25 и 75) для непараметрических выборок. Для сравнения показателей между двумя группами применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для оценки динамики значений показателей использовали непараметрический критерий Вилкоксона (Wilcoxon), с поправкой на множественное сравнение. Средний возраст обследуемых лиц описан при помощи среднего и стандартного отклонения, достоверность различий – с помощью критерия Стьюдента. Для анализа взаимосвязей между количественными признаками применялся корреляционный анализ Спирмана (Spearman). Учитывали только статистически значимые коэффициенты корреляции, уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пар мать-дитя.

При анализе анамнестических данных, проведенном с помощью анкетно-опросного метода, не выявлено различий в социальном статусе семей, уровне материальной обеспеченности, фактическом питании кормящих матерей. Возраст матерей находился в интервале от 19 до 35 лет. Железодефицитная анемия (ЖДА) зарегистрирована у 15% женщин I группы и 9% женщин II группы наблюдения в I – II триместре беременности. Ранний токсикоз легкой степени отмечался у 31% и 55% в соответствующих группах женщин. Показатели ГМ женщин, перенесших токсикоз и анемию, исследовали в сравнении с показателями кормящих матерей без данных состояний, однако, статистически значимых различий получено не было, что позволило объединить женщин в одну группу. У 18% женщин II группы в анамнезе были гастроэнтерологические заболевания: хронический холецистит, хронический гастрит, хронический дуоденит. В период беременности и лактации обострений не было, и терапия не назначалась.

У 50% женщин отмечали обострение хронического пиелонефрита в III триместре беременности, проявлявшееся синдромами интоксикации (повышение температуры до субфебрильных значений, изменение самочувствия, ухудшение аппетита); мочевым (лейкоцитурия, бактериурия, протеинурия, гематурия минимальная (транзиторная)) и болевым. У 70% женщин обострение было на фоне ОРИ, протекавшей в виде катарального синдрома (ринита и ринофарингита) и синдрома интоксикации с умеренной лихорадкой. Клинические симптомы носили преимущественно стёртый характер и поводом для постановки диагноза служили обнаруженные изменения воспалительного характера в анализах мочи. Основными возбудителями пиелонефрита выделенные у 70% беременных являлись: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus spp.* Для антибактериальной терапии назначали препараты, применяемые перорально: амоксилав и цефуроксим аксетил. Длительность лечения определялась динамикой клинико-лабораторных показателей и составляла, как правило, 7 – 10 дней. Затем женщины получали фитотерапию (канефрон).

Обострение хронического тонзиллита в III триместре беременности у 50% женщин проявлялось синдромом ангины. Применялось стандартное

симптоматическое лечение. Для антибактериальной терапии обострения хронического тонзиллита использовали амоксилав в течение 7 – 10 дней.

При оценке антропометрических показателей и оценке по шкале Апгар детей обеих групп при рождении достоверных отличий получено не было. Во II группе сравнения количество детей, которые имели среднее, гармоничное ФР к 6 месяцам было ниже (67%) по сравнению с I группой (80%), $p=0,001$ (табл. 1).

Таблица 1

Физическое развитие детей групп сравнения, %

Физическое развитие	1 месяц				3 месяца				6 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
	32		40		16		23		10		23	
ниже среднего	0	0	3	8	0	0	2	9	0	0	2	9
среднее	28	88	27	67	14	88	16	70	8	80	15	67
выше среднего	4	12	10	25	2	12	5	21	2	20	6	24
гармоничное	27	85	28	65	15	94	13	56	9	90	13	57
	$p_{1-2} < 0,05$				$p_{1-2} = 0,002$				$p_{1-2} = 0,001$			
дисгармоничное	5	15	12	35	1	6	10	44	1	10	10	43

Примечание: p_{1-2} - уровень статистической значимости различий показателей между группами

Нервно-психическое развитие, сроки прорезывания молочных зубов, соответствовали возрастным нормам у всех детей. Большинство детей I группы наблюдения в возрасте 6 месяцев (80%) относилось к II Б группе здоровья, по 10% детей – ко II А и I группе здоровья (табл. 2). НПР соответствовало I группе у 85% детей, II группе – 15% в динамике наблюдения.

Таблица 2

Характеристика показателей здоровья детей в группах наблюдения, %

Исследуемый показатель	I группа		II группа		P
	n=10	%	n = 23	%	
1. Нервно-психическое развитие:	I группа		9	90	0,55
	II группа		1	10	
2. Начало прорезывания зубов	до 6 месяцев		2	20	0,74
	после 6 месяцев		8	80	
3. Группы здоровья:	I группа		1	10	0,75
	II А группа		1	10	
	II Б группа		8	80	

По данным объективного осмотра педиатра, невролога, ЛОРа, хирурга и окулиста достоверных отличий в группах наблюдения получено не было. Функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде синдрома срыгивания и младенческих колик с разной частотой имели место во всех группах наблюдения до 6-ти месячного возраста, однако статистически значимой разницы не зарегистрировано.

В обеих группах детей в течение наблюдения регистрировались различные заболевания. Атопический дерматит был зарегистрирован только во

II группе детей в возрасте 6 месяцев (4%). Диагноз ЖДА I степени впервые был зарегистрирован в группах наблюдения к 6-ти месячному возрасту. Алиментарно-зависимые заболевания в I группе не регистрировались. Во II группе за период 1 – 3 месяц выявлены гипотрофия и паратрофия по 8%, но без достоверной разницы с I группой. Процент детей, состоявших на диспансерном учёте с данным диагнозом составлял 10% в I группе и 17% во II группе сравнения.

При анализе заболеваемости острыми респираторными инфекциями было отмечено, что дети II группы чаще болели в возрасте до 6-ти месяцев, чем дети I группы сравнения, $p < 0,01$ (табл. 3). За период после выписки из родильного дома и до 1 месяца дети I группы не болели, во II группе зарегистрирован один эпизод ОРИ. За период с 1 по 3 месяц наблюдения в I группе болел 1 ребенок, во II группе - 4 человека ($p < 0,05$). В возрасте с 3 до 6 месяцев в I группе отмечено 2 эпизода ОРИ, во II группе зарегистрировано 9 случаев ($p < 0,01$). Продолжительность эпизодов ОРИ была одинаковой в обеих группах. ОРИ характеризовались катаральным синдромом и синдромом интоксикации. Диагноз ринофарингит был поставлен в 15 случаях, у 2 был ринофаринготонзиллит. Отмечались субфебрильная (65%) и фебрильная (11%) лихорадка, беспокойство, недомогание, снижение аппетита (76%). Наблюдение и лечение детей осуществлялось соответственно стандартам.

Таблица 3

Заболеваемость ОРИ у детей в группах сравнения, %

Группы наблюдения	1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
	n	%	n	%	n	%
I группа сравнения (1)	0	0	1	10	2	20
II группа сравнения (2)	1	2,5	4	17	9	39
				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,01$

Примечание: p_{1-2} - уровень статистической значимости различий показателей между группами

Повышение эпизодов ОРИ у детей II группы, возможно, косвенно отражает недостаточность материнских иммунологических факторов, полученных ребенком с грудным молоком. Полученные результаты характеризуют более низкий уровень здоровья детей и согласуются с данными литературы утверждающими, что хронические заболевания матери во время беременности являются фактором риска развития ОРИ у ребенка [Воронцов И.М., Фатеева Е.М., 1998].

Характеристика клеток грудного молока здоровых женщин в динамике лактации

При исследовании клеточного состава ГМ выявлено постепенное снижение количества лейкоцитов в течение наблюдаемого периода с $2,8 \times 10^9/\text{л}$ (3 – 5 сутки) до $1,8 \times 10^9/\text{л}$ (6 месяцев). В молозиве преобладали макрофаги (94%). К 1 месяцу лактации их количество снижалось до 84,5% и не изменялось до 6 месяца кормления (87%). Выявлено статистически значимое снижение процентного содержания и абсолютного количества Мф к 1 месяцу по

сравнению с 3-5 днем лактации. Эта тенденция прослеживалась до 3 месяца лактации. К 6 месяцу процентное содержание Мф оставалось низким по сравнению с их количеством в молозиве ($p=0,043$). К 1-му месяцу лактации в ГМ увеличивалось относительное содержание Нф ($p=0,024$). К 6 месяцу лактации отмечалось снижение содержания клеток до уровня в молозиве (табл.4). В течение всего периода наблюдения в ГМ наблюдалось постепенное увеличение относительного и абсолютного количества Лф (табл. 4).

Таблица 4

Показатели клеточного иммунитета грудного молока здоровых женщин

Показатель	Срок лактации								P
	3-5 день (1)		1 мес (2)		3 мес (3)		6 мес (4)		
	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	20	2,8 (1,8 - 3)	18	2,5 (1,88 - 3,18)	15	2,2 (1,45 - 2,8)	10	1,8 (1,7 - 2,2)	$p_{1-2} = 0,98$ $p_{1-3} = 0,23$ $p_{1-4} = 0,35$
Мф ($\times 10^6/\text{л}$)	20	2,57 (1,92 - 2,79)	32	1,41 (1,23 - 2,08)	16	1,67 (1,29 - 2,37)	5	1,73 (1,36 - 2,02)	$p_{1-2} = 0,028$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,22$
Мф (%)	20	94,0 (93,0 - 96,8)	32	84,5 (76,5 - 89,5)	15	85 (81 - 89,5)	10	87 (80 - 92)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,043$
Нф ($\times 10^6/\text{л}$)	16	0,11 (0,06 - 0,14)	32	0,16 (0,07 - 0,43)	15	0,14 (0,07 - 0,21)	5	0,11 (0,10 - 0,11)	$p_{1-2} = 0,088$ $p_{1-3} = 0,52$ $p_{1-4} = 1$
Нф (%)	20	4,0 (2,5 - 5,3)	32	9 (4 - 17)	14	7 (2,25 - 9)	10	5 (5 - 6)	$p_{1-2} = 0,024$ $p_{1-3} = 0,16$ $p_{1-4} = 0,24$
Лф ($\times 10^6/\text{л}$)	18	0,03 (0,03 - 0,10)	32	0,08 (0,04 - 0,27)	14	0,13 (0,03 - 0,27)	4	0,18 (0,14 - 0,24)	$p_{1-2} = 0,11$ $p_{1-3} = 0,083$ $p_{1-4} = 0,031$
Лф (%)	20	2,0 (1,0 - 3,0)	32	5,5 (3 - 8)	14	7,5 (2,25 - 10)	10	10 (3 - 10)	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{2-3} = 0,013$ $p_{1-4} = 0,086$
Эоз ($\times 10^6/\text{л}$)	10	0,04	6	0,1 (0,04 - 0,12)	7	0,11 (0,06 - 0,13)	5	0,04 (0,04 - 0,07)	-
Эоз (%)	10	1	8	4 (2 - 6)	6	5 (3,5 - 6,5)	5	2 (2 - 4)	-

Количество Лф увеличивалось с $0,03 \times 10^6/\text{л}$ в молозиве до $0,18 \times 10^6/\text{л}$ в молоке к 6 месяцу лактации ($p=0,031$).

Полученные результаты согласуются с данными литературы о наличии в материнском молоке факторов иммунной защиты, изменяющихся согласно потребностям грудного ребенка. Повышение уровня макрофагов на 3-5сутки и снижение их числа к 6 месяцу лактации на фоне постепенного увеличения процента лимфоцитов грудного молока, вероятно, свидетельствует о различных механизмах регуляции этих клеток в разные сроки лактации у длительно кормящих женщин.

Рецепторный аппарат Мф представляет важную характеристику опсонизирующей, хемотаксической и фагоцитарной способности клеток [Маянский А.Н., 1998; Тотолян А.А., Фрейдлин И.С., 2000]. Изменения состояния рецепторного аппарата играют роль в развитии воспалительного процесса. Рецепторный аппарат Мф молока женщин первой группы характеризовался снижением F_{cy} -рецепторнесущих клеток к 1 месяцу лактации, количество которых оставалось постоянным до 6 месяцев лактации (табл. 5). Количество C_{3b} -рецепторнесущих Мф грудного молока достоверно снижалось к 3 месяцу наблюдения, в дальнейшем повышалось к 6 месяцу лактации.

Таблица 5

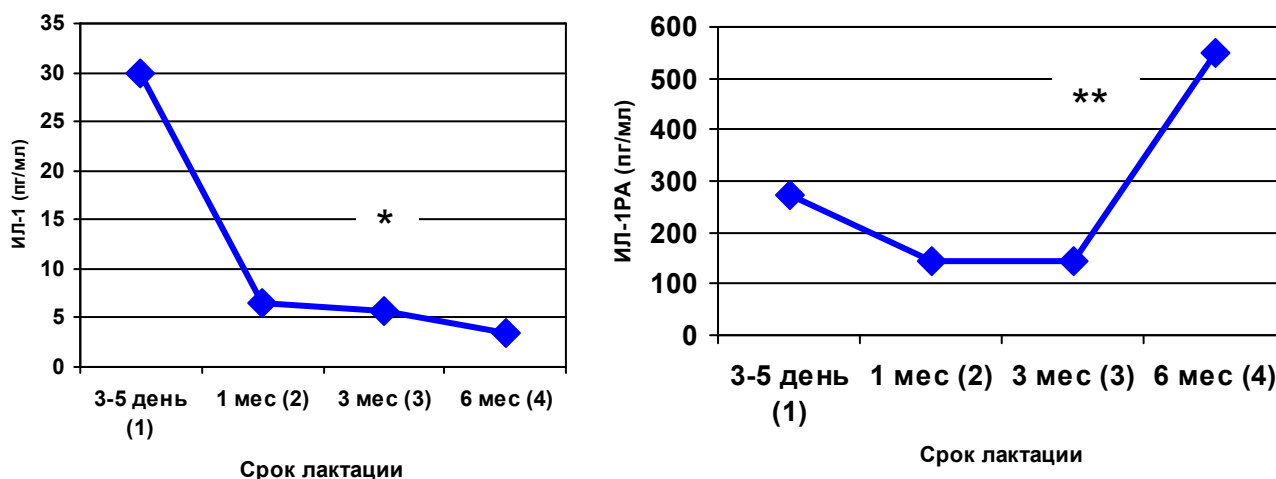
Характеристика макрофагов грудного молока здоровых женщин

Показатель	Срок лактации								p
	3-5 день (1)		1 мес (2)		3 мес (3)		6 мес (4)		
	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	
СПЛ (Ед.)	20	25,5 (22,25 - 29,5)	22	18 (10,25 - 23)	16	18,5 (12,5 - 21,25)	6	15 (9,25 - 17,75)	$p_{1-2}=0,023$ $p_{1-3}=0,068$ $p_{1-4}=0,026$
C_{3b} – рецепторы Мф	20	24,5 (11,8 - 33,2)	22	13 (6,25 - 22,8)	15	10 (7,5 - 18,5)	10	17 (6 - 20)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,034$ $p_{1-4}=0,22$
F_{cy} - рецепторы Мф	20	25,5 (18,5 - 32)	21	15 (11 - 17)	15	9 (8 - 15)	10	9 (7 - 15)	$p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,008$
C_{3b}/F_{cy}	20	0,8 (0,57 - 1,56)	22	1,0 (0,49 - 1,41)	16	1,3 (0,53 - 1,73)	10	2,1 (1,89 - 2,86)	$p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=1$ $p_{1-4}=0,32$
ПАМ C_{3b} (%)	20	61 (46,2 - 73)	18	46 (37 - 49,5)	12	48 (39,5 - 51,2)	10	39 (37 - 60)	$p_{1-2}=0,029$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{1-4}=0,22$
ПСМ C_{3b} (Ед.)	20	4 (3 - 5)	18	5 (4 - 5)	12	5 (4 - 6)	10	3 (3 - 5)	$p_{1-2}=0,44$ $p_{1-3}=0,16$ $p_{1-4}=0,8$
ПАМ F_{cy} (%)	20	58 (42,5 - 62,5)	20	58 (46,8 - 66,8)	15	68 (46 - 74)	10	61 (46 - 63)	$p_{1-2}=0,81$ $p_{1-3}=0,41$ $p_{1-4}=1$
ПСМ F_{cy} (Ед.)	20	5,5 (4,25 - 7)	20	5 (4 - 6)	15	6 (5 - 6)	10	5 (4 - 6)	$p_{1-2}=0,38$ $p_{1-3}=0,78$ $p_{1-4}=0,35$

К 1 месяцу лактации уменьшался ПАМ C_{3b-p} ($p=0,029$). Содержание лизосом в Мф ГМ здоровых женщин достоверно уменьшалось к 1 и 6 месяцу по сравнению с 3-5 днем лактации, что отражает экскрецию из клетки содержимого лизосом под воздействием продуктов микробного происхождения [Фрейдлин И.С., 2000]. Подобные изменения наблюдала Тимошина Е.Л. (1990 г.) у преждевременно родивших женщин.

Соотношение $C_{3b}/F_{c\gamma}$ -рецепторов Мф менялось в динамике лактации с 0,8 в молозиве до 2,1 в молоке в 6 месяцев лактации за счет увеличения $F_{c\gamma}$ -рецепторов. Постоянное содержание активных макрофагов, несущих $F_{c\gamma}$ -рецепторы в молозиве и молоке, может быть результатом стимуляции в первые дни лактации клеток моноцитарно-макрофагального ряда из-за поступления антигенов и формирования иммунных комплексов. Повышенное содержание ПАМ, экспрессирующих $F_{c\gamma}$ -рецепторы, в течение всего срока лактации, возможно, также свидетельствует и о поддержании механизмов регуляции с «обратной связью».

Уровень цитокинов в ГМ здоровых женщин практически не изменялся на протяжении лактации до 6 месяцев. В супернатанте культур Мф без стимуляции в динамике лактации содержание ИЛ-1 β достоверно снижалось к 3 месяцу ($p < 0,05$). После стимуляции ЛПС изменения ИЛ-1 β носили аналогичный характер. Возможно, полученные результаты связаны с родовым стрессом [Алешкин В.А., 2004].



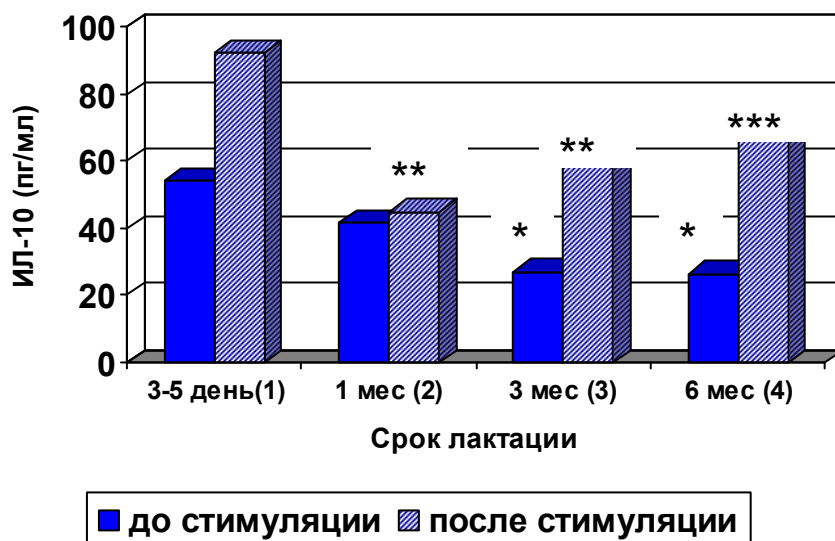
Примечание: * - $p_{1-3} < 0,05$, ** - $p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} = 0,01$, $p_{3-4} = 0,05$ - уровень статистической значимости различий показателей в разные сроки лактации

Рис. 1. Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-1РА (пг/мл) в супернатанте культуры макрофагов без стимуляции у кормящих женщин I группы

Спонтанная секреция ИЛ-1РА в культуре Мф достоверно повышалась к 6 месяцу лактации ($p < 0,05$) (рис. 1). После стимуляции ЛПС также отмечена тенденция к повышению содержания ИЛ-1РА в супернатанте культуры Мф к 6 месяцу.

В группе здоровых женщин максимальную концентрацию ИЛ-10 в супернатантах клеток до и после стимуляции ЛПС наблюдали на 3 – 5 сутки лактации (рис. 2), она снижалась к 6 месяцам кормления ($p < 0,05$). При сравнении уровня ИЛ-10 в супернатанте культуры Мф молока здоровых женщин до и после стимуляции получена статистически значимая разница на 6 месяце лактации ($p < 0,05$), что, возможно, отражает функциональную готовность иммунной системы включить этот механизм регуляции. Кроме того,

увеличение выработки ИЛ-10 после стимуляции свидетельствует о том, что функциональная активность МФ в разные сроки лактации и способствует адекватной иммунологической реакции ребенка. ИЛ-10 может выступать как дополнительный фактор дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов, обеспечивая противомикробную защиту детского организма. ИЛ-10 ассоциируется и с гуморальными иммунологическими реакциями.



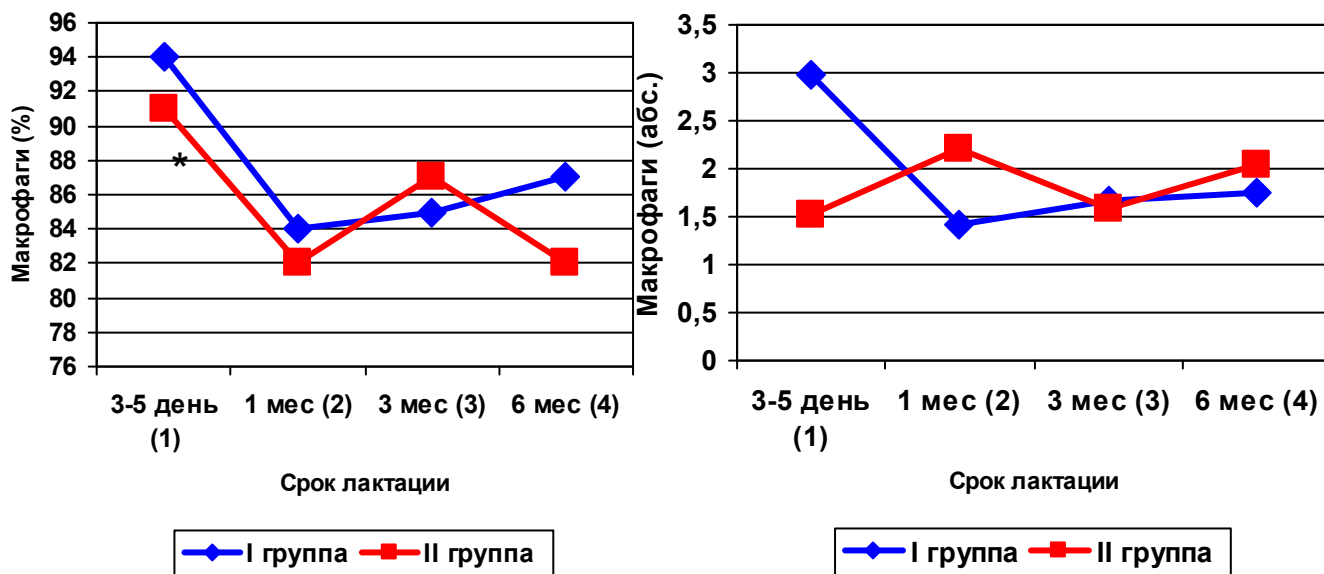
Примечание: * - $p_{1-3, 2-3, 1-4} < 0,05$, ** $p_{1-2, 1-3} < 0,05$ – уровень статистической значимости различий показателей в разные сроки лактации, *** $p_{м.г.} < 0,05$ – уровень статистической значимости различий показателей до и после стимуляции

Рис. 2. Содержание ИЛ-10 (пг/мл) в супернатанте культуры макрофагов до и после стимуляции в I группе ($p < 0,05$)

Таким образом, изучение иммунологических факторов ГМ подтверждает факт наличия регуляторной активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда, особенно в начальные сроки лактации. Клеточный состав ГМ длительно лактирующих здоровых женщин меняется к 1 месяцу кормления за счет снижения процента МФ и повышения доли нейтрофильных гранулоцитов и Лф. В первые дни лактации увеличено содержание как C_{3b} -, так и $F_{c\gamma}$ -рецепторнесущих МФ. У длительно кормящих женщин к 6 месяцу число C_{3b} -рецепторэкспрессирующих МФ превышает количество $F_{c\gamma}$ -рецепторнесущих клеток в 2 раза, что, возможно, отражает снижение антигенной нагрузки. При этом содержание цитокинов ГМ остается постоянным.

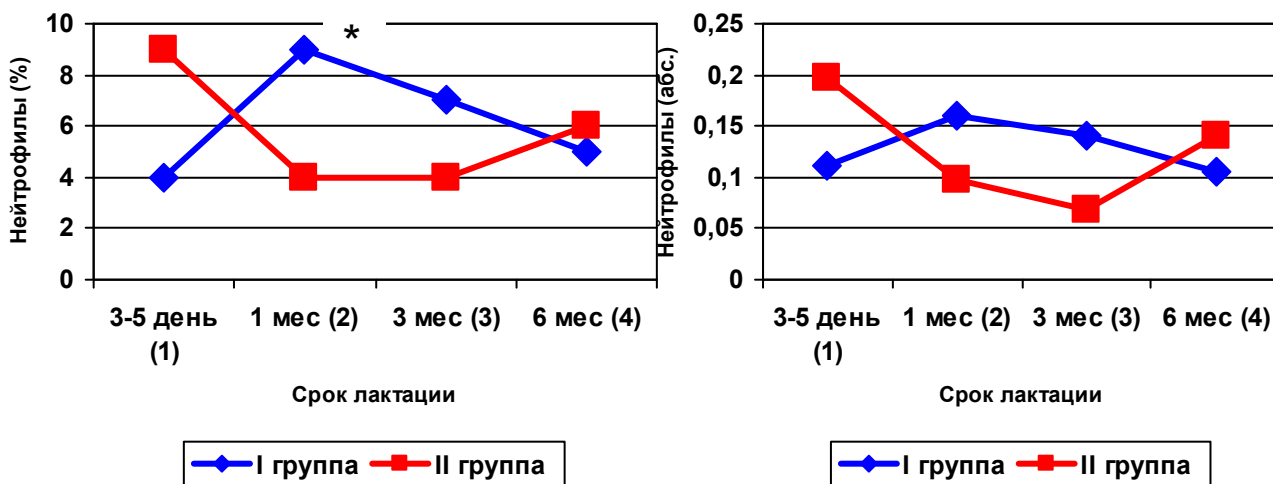
Характеристика иммунологических факторов молока женщин с низким уровнем здоровья в динамике лактации

Во II группе женщин клеточный состав, структурно-метаболический статус МФ и уровень цитокинов ГМ имели свои особенности. В молозиве женщин II группы наблюдали достоверное снижение МФ ГМ по сравнению с группой здоровых женщин, достоверных различий на 3 и 6 месяце не отмечено (рис. 3). Не зарегистрировано повышения процентного содержания Нф к 1 месяцу лактации по сравнению с I группой ($p \geq 0,05$) (рис. 4).



Примечание: * - $p_{\text{м.г.}} < 0,05$ - уровень статистической значимости различий показателей между группами на 3-5 день лактации.

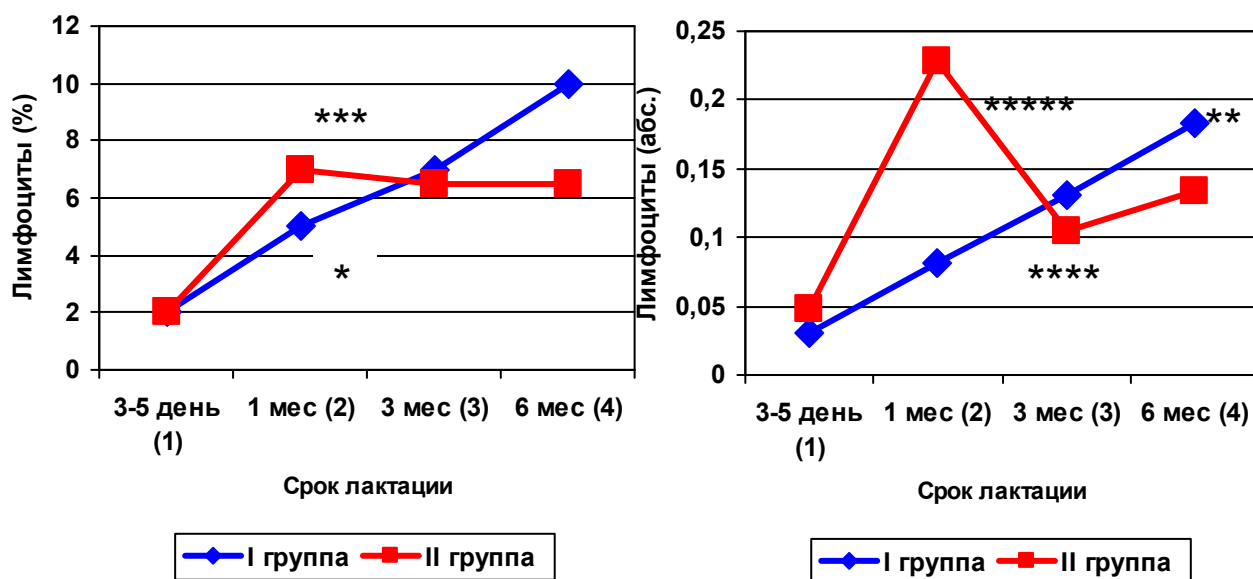
Рис. 3. Содержание макрофагов в грудном молоке женщин с различным уровнем здоровья (Me) (% , абс.)



Примечание: * - $p_{1-2} \leq 0,05$ – уровень статистической значимости различий показателей в разные сроки лактации в группе I

Рис. 4. Содержание нейтрофилов в грудном молоке женщин с различным уровнем здоровья (Me) (% , абс.)

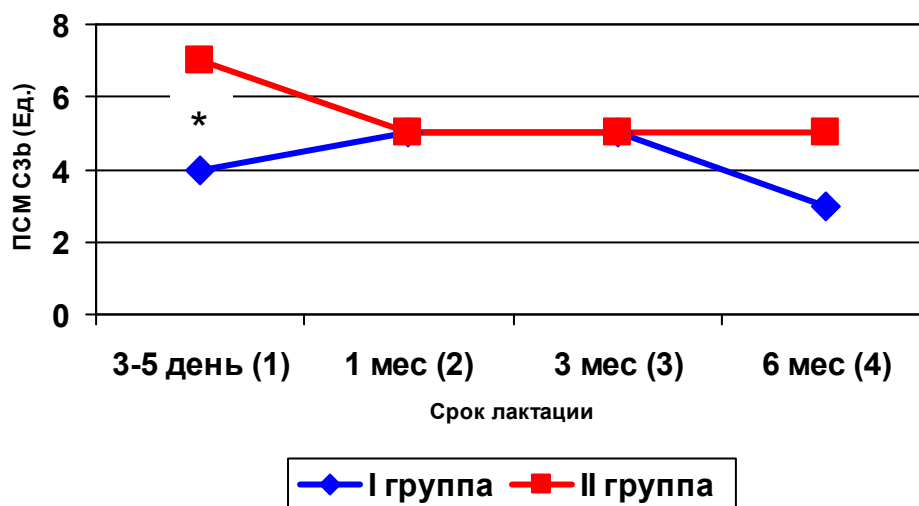
Во II группе отмечено повышение как относительного, так и абсолютного содержания Лф к 1 и 3 месяцу и абсолютного количества этих клеток к 6 месяцу по сравнению с 3 – 5 днем лактации ($p < 0,05$). Абсолютное содержание Лф в ГМ женщин с низким уровнем здоровья к 1 месяцу было достоверно выше, чем в первой группе женщин ($p < 0,05$) (рис. 5).



Примечание: * - $p_{1-2,1-3} \leq 0,05$, ** - $p_{1-4} \leq 0,05$ – уровень статистической значимости различий показателей в разные сроки лактации в группе I, *** - $p_{1-2,1-3} \leq 0,05$ **** - $p_{1-2,1-3} \leq 0,001$, $p_{1-4} \leq 0,05$ – уровень статистической значимости различий показателей в разные сроки лактации в группе II, ***** - $p_{м.г.(2)} \leq 0,05$ – уровень статистической значимости различий показателей между группами в 1 месяц.

Рис. 5. Содержание лимфоцитов в грудном молоке женщин с различным уровнем здоровья (Me) (%), абс.)

Динамика Мф, несущих C_{3b} и F_{cy} -рецепторы, число лизосом в них, а также ПАМ была аналогична изменениям в группе здоровых женщин. Однако в молозиве ПСМ C_{3b} р была достоверно выше в группе женщин с низким уровнем здоровья по сравнению с женщинами I группы, что возможно отражало обострение хронической инфекции у матери в последнем триместре беременности (рис. 6).



Примечание: * - $p_{м.г.} < 0,01$ - уровень статистической значимости различий показателей между группами на 3-5 день лактации.

Рис. 6. Динамика показателей, характеризующих фагоцитарную активность макрофагов грудного молока женщин с различным уровнем здоровья (Me) (%), ед.)

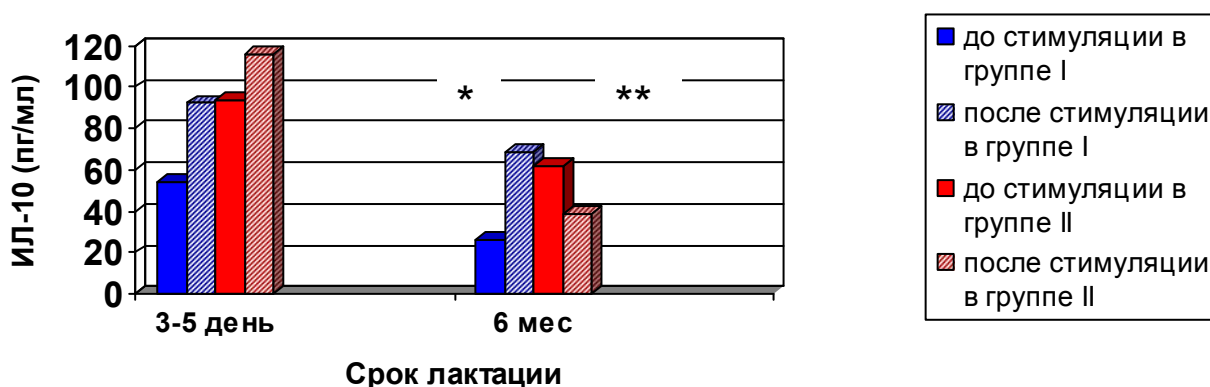
Таблица 6

Сравнение содержания цитокинов в грудном молоке и супернатантах суточных культур макрофагов до и после стимуляции ЛПС в динамике лактации у женщин I и II группы (пг/мл)

Показатель	Срок лактации															
	3-5 день (1)				1 мес (2)				3 мес (3)				6 мес (4)			
	группа I		группа II		группа I		группа II		группа I		группа II		группа I		группа II	
	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)
ИЛ - 1β в молоке	10	5,85 0,18- 26,28	20	0,19 0,02- 2,41	20	14,38 2,55- 82,27	34	5,38 1,53- 13,37	11	17,65 4,82- 82,27	11	20,28 0,89- 56,29	6	2,75 2,71- 88,46	8	5,38 1,00- 14,42
ИЛ - 1β до стимуляции	10	30,31 2,25- 51,49	14	3,01 2,83- 52,45	21	6,44 1,60- 10,79	30	3,07 0,77- 8,88	13	5,61 0,46- 6,84	10	3,98 2,83- 7,71	8	3,48 0,66- 5,83	6	3,08 1,90- 7,73
ИЛ - 1β после стимуляции	10	23,98 4,54- 47,89	8	36,35 24,05- 113,32	19	3,09 1,15- 15,56	34	5,24 2,05- 8,06	13	5,39 1,40- 9,16	10	5,06 1,96- 9,27	8	2,56 1,47- 24,95	6	3,385 0,98- 5,85
ИЛ – 1РА в молоке	9	138,70 130,70- 260,80	14	352,10 137,10- 396,40	8	172,00 158,40- 273,40	18	210,10 43,32- 1355,50	10	127,03 85,05- 249,55	8	463,10 * 274,10- 1223,00	8	380,90 74,18- 1712,00	4	759,00 238,60- 1362,00
ИЛ – 1РА до стимуляции	10	273,35 127,90- 427,50	18	7,38 0,14- 187,75	9	145,90 113,35- 312,95	18	21,98 20,37- 88,65	10	145,85 45,72- 266,85	10	20,93 14,83- 26,44	8	549,5 412,70- 2170,00	7	20,51 16,06- 33,11
ИЛ – 1РА после стимуляции	9	355,00 16,75- 826,80	12	334,30 3,84- 459,65	8	337,30 3,04- 378,85	18	628,80 145,49- 899,50	6	3,11 0,51- 411,40	8	706,60 331,20- 1089,00	8	1391,00 674,56- 1480,00	5	594,30 8,58- 1446,00
ИЛ – 10 в молоке	9	20,97 20,30- 23,17	18	23,14 21,67- 27,51	17	20,86 19,90- 25,95	34	21,20 17,42- 26,04	10	21,38 19,94- 23,59	7	20,70 19,40- 25,63	6	21,95 20,61- 22,84	6	22,03 19,70- 25,62
ИЛ – 10 до стимуляции	10	54,08 30,22- 122,00	14	93,45 54,95- 143,60	21	41,71 28,85- 88,48	32	56,71 29,54- 122,10	13	26,98 24,75- 39,65	10	31,25 29,17- 66,60	8	26,29 24,75- 33,82	6	61,66 ** 32,21- 105,29
ИЛ – 10 после стимуляции	8	92,26 63,94- 162,00	15	115,70 104,60- 136,05	19	44,86 27,29- 63,14	32	34,37 28,91- 52,33	10	60 39,28- 65,64	10	38,25 30,90- 46,62	8	68,51 47,87- 105,41	6	39,045 26,61- 68,64

Примечания: * - достоверность различий между группами на 3 месяце лактации $p < 0,05$; ** - достоверность различий между группами на 6 месяце лактации $p < 0,05$

У женщин II группы выявлено повышенное содержание противовоспалительных цитокинов в ГМ. Так на 3 месяце лактации уровень ИЛ-1РА был выше этого показателя здоровых женщин ($p < 0,05$), что также отражает наличие очагов хронической инфекции (табл. 6). В ходе исследования выявлено повышенное содержание ИЛ-10 в супернатантах культуры Мф без стимуляции, по сравнению с соответствующими показателями I группы наблюдения на 6 месяце лактации ($p \leq 0,05$). Также отмечено низкое содержание ИЛ-10 у женщин II группы в супернатанте культуры Мф после стимуляции ЛПС к 1, 3, 6 месяцу лактации по сравнению с 3 - 5 днем ($p < 0,05$). Если в супернатанте культуры Мф молока женщин I группы уровень ИЛ-10 после стимуляции достоверно повышался в 6 месяцев ($p < 0,05$), то во II группе его содержание после стимуляции ЛПС было ниже, чем его спонтанная продукция (рис. 7). Полученные данные свидетельствует о снижении функционального резерва Мф ГМ женщин II группы, а также отражают имевший место в анамнезе воспалительный процесс в организме матери.



Примечания: * - $p \leq 0,05$ – уровень статистической значимости различий показателей до и после стимуляции ЛПС в группе I; ** - $p < 0,05$ - достоверность различий спонтанной продукции между группами на 6 месяце лактации

Рис. 7. Содержание ИЛ-10 (пг/мл) в супернатанте культуры макрофагов до и после стимуляции ЛПС в группах наблюдения

В дальнейшем анализ иммунологических факторов молозива и грудного молока (1 месяц лактации) женщин II группы был проведен с учетом перенесенных в III триместре ОРИ или обострения хронического заболевания (хронического пиелонефрита или хронического тонзиллита). Результаты исследования не выявили отличий в показателях ГМ женщин, перенесших ОРИ в легкой и среднетяжелой форме в III триместре беременности от соответствующих показателей молока здоровых женщин.

Характеристика иммунологических компонентов грудного молока и здоровья детей в группе с пищевой коррекцией

На 2-м этапе работы было сформировано 2 подгруппы (ША и ШБ) для пищевой коррекции иммунологических факторов ГМ и оценки ее эффективности. Установлено, что переносимость пищевой добавки Омегамама в основном была хорошая. Отрыжка рыбьим жиром отмечалась у одной женщины. За время приема пищевой добавки не было зарегистрировано острых

заболеваний и обострения хронической патологии у матерей в IIIА и IIIБ подгруппах наблюдения.

Анализ состояния здоровья детей коррекционной подгруппы IIIБ показал, что физическое и нервно-психическое развитие детей до приема препарата и после приема омега-3 жирных кислот достоверно не отличалось от IIIА подгруппы на первом году жизни ребенка. После приема кормящими женщинами Омегамамы была отмечена положительная динамика состояния здоровья их детей. Дети IIIБ подгруппы достоверно реже болели ОРИ. Количество респираторных инфекций с 3 месяцев до одного года в подгруппе IIIА составило 14 эпизодов на 12 детей, а в подгруппе IIIБ – 4 эпизода на 11 детей. Нарушение дисбиоза кишечника наблюдалось у одного ребенка коррекционной группы (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика показателей здоровья детей подгрупп наблюдения на первом году жизни, %

Клинические показатели		Подгруппа IIIА		Подгруппа IIIБ		Р
		n=12	%	n=11	%	
1. Физическое развитие:	выше среднего	2	16,8	2	16,8	0,99
	среднее	7	58,3	7	58,3	
	ниже среднего	3	24,9	3	24,9	
	гармоничное	3	25,0	3	27,2	0,95
	дисгармоничное	9	75,0	8	72,8	
2. Нервно-психическое развитие:	I группа	10	83,3	9	81,8	0,72
	II группа	2	16,7	2	18,2	
3. Группы здоровья:	I группа	1	8,3	1	9,1	0,75
	II А группа	1	8,3	1	9,1	
	II Б группа	10	83,3	9	81,8	
6. Заболевания за год	Дисбактериоз	2	16	1	9,09	0,95
	Перинатальное поражение ЦНС	9	45	9	45	
	паратрофия	3	25	3	25	
	гипотрофия	1	8,3	1	8,3	
	АД	1	8,3	1	8,3	
	анемия	3	25	3	25	
	ОРИ	14	116,6	4	36,3	

Анализ показателей клеточного состава ГМ после месяца пищевой коррекции не выявил статистически значимых изменений. Установлено, что поглотительная способность Мф, несущих $C_{3\beta}$ -рецепторы, повысилась в 2 раза, $p < 0,005$ (табл. 8). Повышение активности $C_{3\beta}$ -рецепторэкспрессирующих Мф характерно для иммунного фагоцитоза, опосредованного специфическими антителами [Фрейдлин И.С., 2000]. Полученные изменения, возможно, связаны с перестройкой мембраны МФ и ее рецепторного аппарата под воздействием омега-3 жирных кислот, способных изменять состав мембраны [Field С., Thomson С., 2000].

Содержание цитокинов в ГМ до и после пищевой коррекции статистически значимо не изменилось. Однако в супернатантах клеточных

культур увеличилась спонтанная секреция Мф противовоспалительных цитокинов ИЛ-1РА ($p=0,05$) и ИЛ-10 ($p=0,032$). На инфекционный агент в культуре тканей, роль которого выполняет ЛПС, значительно увеличилась выработка противовоспалительного ИЛ-1РА ($p = 0,002$), что свидетельствует о повышении функциональной активности ГМ (табл. 8). Описанная динамика противовоспалительных цитокинов ассоциировалась с уменьшением количества эпизодов ОРИ в подгруппе детей, матери которых получали пищевую коррекцию.

Таблица 8

Характеристика иммунологических показателей грудного молока в подгруппе ПИБ

Показатель	Группы наблюдения						p ₂₋₃	p
	здоровые (1)		до лечения (2)		после лечения (3)			
	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)	n	Me (Q ₁ -Q ₃)		
ПСМ С _{3b} (Ед)	16	5 (3,75 - 5)	11	3 (2,55 - 4,5)	11	6 (4 - 6,5)	0,005	p ₁₂ =0,09 p ₁₃ =0,15
ИЛ-1РА до стимуляции (пг/мл)	9	124,4 (102,3-164)	7	20,81 (2,67 - 42,78)	9	61,67 (46,19-72,24)	0,05	p ₁₂ =0,008 p ₁₃ =0,001
ИЛ-1РА после стимуляции (пг/мл)	8	3,2 (0,79-93,77)	8	4,15 (1,46-8,38)	9	44,05 (4,64 - 47,57)	0,034	p ₁₂ =0,9 p ₁₃ =0,21
ИЛ-10 до стимуляции (пг/мл)	21	62,18 (30,88-189)	9	6,45 (6,26 - 6,54)	9	47,4 (37 - 54,6)	0,032	p ₁₂ =0,006 p ₁₃ =0,46

Таким образом, коррекция рациона кормящих женщин, имевших в анамнезе обострение хронических заболеваний, с помощью комплекса омега-3 жирных кислот привела к изменению защитных факторов ГМ (повышению ПСМ С_{3b-p}, ИЛ-1РА и ИЛ-10), что сказалось на уменьшении эпизодов ОРИ у их детей.

Выводы

1. Состояние здоровья детей в группах лактирующих матерей с разным уровнем здоровья отличается по частоте дисгармоничного физического развития и острых респираторных заболеваний.
2. Основными клеточными элементами молозива и грудного молока условно здоровых женщин являются макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты. Количество макрофагов в молоке снижается к 1 месяцу и остается стабильным до 6 месяцев лактации, содержание нейтрофилов снижается к 1 месяцу, число лимфоцитов повышается к 6 месяцу лактации.
3. Грудное молоко женщин с низким уровнем здоровья характеризуется стабильным содержанием нейтрофилов в течение изучаемого периода лактации, снижением числа макрофагов и повышением количества лимфоцитов к 1 месяцу лактации. Содержание макрофагов в молозиве женщин с низким уровнем здоровья ниже, чем в молозиве условно здоровых женщин.
4. Макрофаги молозива обладают большей фагоцитарной активностью, осуществляемой через С_{3b}-рецепторы, и по суммарному показателю люминесценции по сравнению с показателями макрофагов грудного молока.

Количество макрофагов, несущих C_{3b} и F_{cy} -рецепторы, число лизосом, а также процент активных макрофагов в динамике лактации не зависит от здоровья женщин. В молозиве поглотительная способность макрофагов через C_{3b} -рецепторы достоверно выше в группе женщин с низким уровнем здоровья.

5. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-10 в молоке женщин с разным уровнем здоровья в динамике лактации оставалось стабильным. Уровень ИЛ-1РА в молоке женщин второй группы к 3 месяцу лактации был выше, чем в первой. В супернатантах культур макрофагов грудного молока женщин с низким уровнем здоровья отмечается повышение спонтанного уровня ИЛ-10 в 6 месяцев. После стимуляции липополисахаридным комплексом его количество снижается.

6. Применение омега-3 жирных кислот лактирующей женщиной улучшает иммунологические факторы грудного молока за счет повышения поглотительной способности макрофагов, несущих C_{3b} -рецепторы, концентрации ИЛ-10 и ИЛ-1РА в супернатантах культур макрофагов и приводит к уменьшению количества эпизодов ОРИ у детей на первом году жизни.

Практические рекомендации

1. Установлены показатели иммунологических защитных факторов в грудном молоке кормящих здоровых женщин в первые 6 месяцев. Полученные данные могут быть использованы для регистрации изменений иммунологических факторов в грудном молоке и их коррекции.

2. Показана взаимосвязь иммунологических факторов грудного молока у женщин с хроническими микробно-воспалительными заболеваниями и количеством эпизодов ОРИ у детей на первом году жизни, которая может служить основой для разработки способов их коррекции.

3. Рекомендуются использовать Омегамама (омега-3 жирные кислоты) в течение 1 месяца кормящими женщинами для улучшения иммунологических факторов грудного молока в целях профилактики ОРИ у детей на первом году жизни.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Клеточный иммунитет грудного молока в динамике лактации / Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Н.В. Протасова, И.Л. Титовская, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт // Сб. материалов I Всероссийской конференции «Центры оздоровительного питания – региональная политика здорового питания населения». – Новосибирск, 2006. – С. 254.

2. Иммунонутриенты грудного молока женщин, проживающих в условиях промышленного города / Н.А. Барабаш, Е.И. Кондратьева, Н.В. Протасова, С.С. Станкевич // Сб. материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2007. – С. 53-54.

3. Влияние состояния здоровья кормящей женщины на иммунологические факторы грудного молока / Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Н.В. Протасова, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт // **Вопросы детской диетологии**. – 2007. – Т. 5, № 5. – С. 30-33.

4. Клеточный иммунитет грудного молока у женщин в динамике лактации до 6 месяцев / Н.В. Протасова, Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт, С.С. Станкевич, Т.В. Копырина // Материалы седьмого Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М.: ОВЕРЛЕЙ, 2008. – С. 61.

5. Влияние длительного грудного вскармливания на физическое, нервно-психическое развитие детей раннего возраста / Т.В. Копырина, С.В. Тюлюпо, Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Н.В. Протасова, С.С. Станкевич // Материалы седьмого Российского конгресса

«Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М.: ОВЕРЛЕЙ, 2008. – С. 184.

6. Содержание эссенциальных элементов в грудном молоке женщин и состояние здоровья их детей, проживающих в промышленном городе. / С.С. Станкевич, Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Н.В. Протасова, Т.В. Копырина, Н.В. Барановская // *Материалы седьмого Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».* – М.: ОВЕРЛЕЙ, 2008. – С. 321-322.

7. Цитокины грудного молока у женщин в динамике лактации до 6 месяцев / Н.В. Протасова, Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт, С.С. Станкевич, Т.В. Копырина, Е.Г. Бибченко // *Материалы X Всероссийского Конгресса диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье».* – М., 2008. – С. 92-93.

8. Содержание цитокинов в грудном молоке женщин с различным уровнем здоровья в первые шесть месяцев лактации / Н.В. Протасова, Н.А. Барабаш, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт, С.С. Станкевич, Т.В. Копырина, Е.Г. Бибченко // *Тезисы I конгресса федерации педиатров стран НСГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания».* – Киев, 2009. – С. 113.

9. Содержание эссенциальных элементов в грудном молоке женщин в динамике лактации, проживающих в промышленном городе / С.С. Станкевич, Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Н.В. Протасова, Н.В. Барановская // *Тезисы I конгресса федерации педиатров стран НСГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания».* – Киев, 2009. – С. 130.

10. Факторы иммунной защиты грудного молока в первые шесть месяцев лактации / Н.В. Протасова, Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт, С.С. Станкевич, Т.В. Копырина // *Сб. материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии».* – Томск, 2009. – С. 126.

11. Иммунологические факторы грудного молока женщин в динамике лактации / Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Н.В. Протасова, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт, С.С. Станкевич // **Вопросы детской диетологии.** – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 5-9.

12. Опыт работы Центра грудного и рационального вскармливания г. Томска / Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, В.В. Поженко, Н.В. Протасова, О.В. Муратова // **Вопросы детской диетологии.** – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 64-68.

13. Защитные факторы грудного молока при пролонгированной лактации / Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Т.В. Копырина, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт, Н.В. Протасова // *Сб. материалов научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии».* – Ставрополь, 2010. – С. 57.

14. Влияние пролонгированной лактации на защитные факторы грудного молока и состояние здоровья детей / Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, Т.В. Копырина, Т.В. Перевозчикова, Е.А. Файт, Н.В. Протасова // **Вопросы детской диетологии.** – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 27-31.

Список сокращений

ГМ – грудное молоко

ИЛ – интерлейкин

ЛПС – липополисахарид

Лф – лимфоциты

Мф – макрофаги

НПР – нервно-психическое развитие

Нф – нейтрофилы

ОРИ – острые респираторные инфекции

ПАМ С_{3b} – процент активных макрофагов, несущих С_{3b} – рецепторы

ПАМ Fcγ – процент активных макрофагов, несущих Fcγ – рецепторы

ПСМ С_{3b} – поглотительная способность макрофагов через С_{3b} – рецепторы

ПСМ Fcγ – поглотительная способность макрофагов через Fcγ – рецепторы

СПЛ – суммарный показатель люминесценции

ФР – физическое развитие

Эоз – эозинофилы