

На правах рукописи

Дементьева Юлия Назымовна

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ГРУДНОГО МОЛОКА У
ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ МОДИФИЦИРУЮЩИМИ ФАКТОРАМИ
И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет».

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент **Черданцев Александр Петрович**

Официальные оппоненты:

Галактионова Марина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Псковский государственный университет»

Фурцев Владимир Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» марта 2024 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49Б и на сайте: <http://www.kazangmu.ru>

Автореферат разослан: «___» _____ 202_ года

**Ученый секретарь
диссертационного совета**
доктор медицинских наук,
профессор

Хасанова Гульшат Рашатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Оптимальным питанием для ребенка с момента рождения является грудное молоко (ГМ), которое не только обеспечивает его питательными веществами, но и обуславливает постнатальное метаболическое и иммунологическое программирование различных аспектов состояния здоровья младенца (AAP, 2018; ВОЗ 2014; Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ, 2019). Доказанная уникальность нутритивного и функционального потенциала грудного молока подтверждает преимущество грудного вскармливания (ГВ) для гармоничного развития ребенка (Burriss A.D. et al., 2020; Carr L.E., 2021; Грибакин С.Г., 2023; Лукоянова О.Л., 2020).

Материнское молоко считается самым лучшим питанием для младенцев, так как обеспечивает его всеми нутриентами в течении 26 недель жизни (ВОЗ; 2003; AAP, 2005). Помимо этого, грудное молоко обеспечивает всестороннюю защиту от болезнетворных микроорганизмов посредством иммунных факторов (Тренева М.С., 2014; Боровик Т.Э., 2016; AAP, 2018; Dawod B., 2019; Pearay L., 2020; Грибакин С.Г. и соавт., 2023).

Исследованиями последних лет убедительно показано, что ГМ имеет собственную микробиоту, состоящую из различных видов бактерий, среди которых преобладают симбиотические микроорганизмы, во многом определяющие становление иммунной системы ребенка на ранних этапах онтогенеза (Захарова И.Н. и соавт., 2022; Корниенко Е.А., 2022; Арзуманян В. Г. и соавт., 2023). Известно, что ГВ снижает риски возникновения у ребенка кишечных и респираторных инфекций, некротизирующего энтероколита, синдрома внезапной смерти младенца, ожирения, сахарного диабета и ряда других заболеваний (Cesar G.V., 2016; Боровик Т.Э., 2019; Абольян Л.В., 2020).

Степень разработанности темы исследования

Изучение иммунологических и клеточных компонентов грудного молока представляет практический интерес для исследований. В последние десятилетия в грудном молоке и молозиве были обнаружены цитокины и различные

иммунореактивные вещества. Тем не менее остаются нерешенными вопросы по функционированию и физиологическим эффектам каждого из этих факторов в контексте их влияния на развитие иммунной реактивности младенца (Тренева М.С., 2015; Dawod B., 2019; Грибакин С.Г., 2023).

Существуют данные об изменении ряда компонентов грудного молока в динамике лактации, срока гестации на момент рождения, отдельных заболеваний матери (Кондратьева Е.И., 2012, Захарова И.Н., 2020; Wan Y., 2020; Takahashi T., 2023; Kumari P., 2023). Однако, сведения часто носят разноречивый характер, исследуются компоненты грудного молока изолировано от их содержания в периферической крови у кормящих женщин.

Известно, что соматическое здоровье кормящей женщины способно влиять на активность лактации и качество грудного молока (Демьянчук Н.Р., 2015; Тренева М.С., 2014; Киселева Е.С., 2010, Verduci E., 2021; Trofin F., 2022). Несмотря на различные подходы к оценке этих изменений, до сих пор не раскрыто множество вопросов по сохранению длительности лактации у матерей с различным инфекционным статусом, изменению у них иммунологических свойств молока, которые могут сказываться на развитии младенцев и формировании их иммунной системы.

Цель исследования

На основании изучения иммунологических компонентов грудного молока и крови у женщин с хроническими очагами инфекций разработать рекомендации по выявлению факторов рисков, необходимых для прогнозирования состояния здоровья детей первого года жизни.

Задачи исследования

1) Сравнить уровни и определить динамику изменения основных классов иммуноглобулинов в грудном молоке и периферической крови у женщин с очагами хронических инфекций в разные периоды лактации.

2) Исследовать показатели лактоферрина, васкуло-эндотелиального фактора роста сосудов и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1РА, ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4) в грудном молоке и периферической крови у женщин с различными

модифицирующими факторами.

3) Оценить состояние здоровья детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании и родившихся от женщин с хроническими очагами инфекций.

Научная новизна исследования

Впервые показаны изменения белков иммунной системы в грудном молоке и крови женщин в зависимости от наличия у них очаговой воспалительной патологии в первые 6 месяцев лактации.

Впервые установлена прогностическая роль снижения лактоферрина грудного молока у женщин с хронической экстрагенитальной инфекцией как фактора риска развития атопического дерматита у детей в течение первого года жизни.

Продемонстрировано отсутствие связи уровня Ig E грудного молока с формированием атопического дерматита у младенца.

Получены новые результаты по динамике и взаимосвязи уровня цитокинов и васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF) грудного молока и крови матерей в спонтанной и стимулированной продукции в течение 6 месяцев для женщин с различным уровнем здоровья.

Впервые установлено, что фактором риска развития тяжелых и среднетяжелых острых респираторных инфекций у детей на первом году жизни является снижение уровня VEGF в грудном молоке в спонтанной продукции в 3 месяца ниже 2998 пг/мл, особенно у женщин с очаговой хронической инфекцией экстрагенитальной локализации.

Продемонстрировано, что изменения ключевых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1РА, ИЛ-2, ИЛ-4) в грудном молоке, ответственных за регуляцию воспаления, не влияют на частоту и тяжесть эпизодов острых респираторных инфекций в течение первого года жизни младенца.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в понимании роли белков неспецифической противoinфекционной защиты в грудном молоке как

иммунологического буфера между кормящими женщинами с различными хроническими инфекциями экстрагенитальной и урогенитальной локализации и организмом ребенка. Продемонстрировано, что активность некоторых провоспалительных цитокинов в крови у этих женщин, не отражается на иммунном гомеостазе грудного молока, что способствует физиологическому формированию естественной резистентности младенца.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в прогнозировании риска развития атопических и инфекционных заболеваний у детей первого года жизни в зависимости от уровня лактоферрина, VEGF, sIg A и Ig G грудного молока у женщин с наличием очагов хронических инфекций экстрагенитальной и урогенитальной локализации.

Полученные результаты расширяют имеющиеся представления о преимуществах грудного молока и грудного вскармливания, что способствует усилению поддержки и продвижению грудного вскармливания как среди матерей, так и работников здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Хронические экстрагенитальные и урогенитальные инфекции у кормящих матерей не влияют на физическое и нервно-психическое развитие младенцев, но отражаются на структуре тяжести острых респираторных инфекций у детей первого года жизни.
- 2) Грудное молоко у женщин с наличием очагов хронической инфекции экстрагенитальной и урогенитальной локализации характеризуется изменением по количеству и активности основных классов иммуноглобулинов, цитокинов, лактоферрина и VEGF.
- 3) Снижение уровня VEGF в грудном молоке у женщин с хронической экстрагенитальной инфекцией, а также снижение секреторного иммуноглобулина A и иммуноглобулина G у женщин с наличием очагов хронических инфекций экстрагенитальной и урогенитальной локализации определяет вероятность развития среднетяжелых и тяжелых эпизодов острых респираторных инфекций у детей на первом году жизни.

- 4) Риск развития атопического дерматита у детей на первом году жизни связан со снижением уровня лактоферрина в грудном молоке и не зависит от иммуноглобулина Е материнского молока.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность диссертационной работы основана на достаточном числе обследованных, современности и корректности методик, применении корректных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации в полном объеме соответствуют поставленным цели и задачам диссертационной работы.

Результаты, приведенные в диссертации, доложены на: Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2014, 2016); Юбилейной X межрегиональной Поволжской научно-практической конференции педиатров «Актуальные проблемы перинатологии, педиатрии и детской хирургии» (Ульяновск, 2016); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детского здоровья» (Ташкент, 2021); 56-ой межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Национальные проекты: новое качество жизни для всех поколений» (Ульяновск, 2021); VII Внеочередном онлайн конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (онлайн, 2021); Научно-практической конференции с международным участием «Nexus Medicus: Актуальные проблемы современной медицины» (Ульяновск, 2021); Международной научно-практической конференции с трансляцией в интернет «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций» (Уфа, 2022); XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2023).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в работу ГУЗ «Детская городская клиническая больница города Ульяновска», ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска», ГУЗ

«Ульяновская областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю. Ф. Горячева».

Материалы исследования используются в учебном процессе для студентов и ординаторов на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Публикации

По результатам проведенного исследования опубликовано 19 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации.

Личный вклад автора

Основной объем клинических и лабораторных исследований выполнен автором лично, или при непосредственном участии автора. Также автором выполнена статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученного материала.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, включает в себя: введение, 3 главы, заключение с обсуждением результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы и список иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 40 рисунками. Список литературы включает 218 источников, из которых 118 – отечественных авторов и 95 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Работа выполнена на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Исследование являлось проспективным, сравнительным на параллельных группах детей и их матерей. Конечная точка исследования была комбинированной - для детей при достижении 12 месяцев оценивались инфекционные и неинфекционные заболевания, частота и тяжесть острых

респираторных инфекций (ОРИ), госпитализации в стационар с инфекционными заболеваниями, для матерей - возраст ребенка на момент прекращения грудного вскармливания.

Программа исследования и информированное согласие для пациентов были утверждены на заседании Этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 12 от 24.12.2010). Подбор кандидатов осуществлялся в послеродовых отделениях ГУЗ «Городская клиническая больница святого апостола Андрея Первозванного» г. Ульяновск, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. Женщинам предлагалось добровольно участвовать в исследовании с письменным принятием информированного согласия. Все кандидаты на участие в программе исследования предварительно оценивались по критериям включения и исключения.

В исследование включено 96 пар «мать и дитя», сформировано 3 группы наблюдения. Первую группу (контрольную) составили 14 практически здоровых лактирующих женщин с неосложненным течением данной беременности и их дети. Во вторую группу вошли 42 ребенка и их матери с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом (ОАГА), с наличием очагов хронической урогенитальной инфекции (ХУГИ). Третья группа – 40 пар «мать и дитя», женщины в этой группе имели очаговую хроническую инфекцию экстрагенитальной локализации.

Работа проводилась в несколько этапов: оценка подготовки женщин к лактации (анкетирование в родильных домах), оценка состояния здоровья женщин, оценка состояния здоровья и развития детей, лабораторная диагностика, статистический анализ и представление полученных данных. Наблюдение за детьми осуществлялось совместно с неонатологом родильного дома и педиатром участковым детской поликлиники; женщины в послеродовом периоде осматривались совместно с акушером-гинекологом родильного дома.

Информацию о состоянии здоровья детей в ранний неонатальный период получали из учетной формы № 097/у родильного дома и осмотрах.

Новорожденные осматривались на 3 сутки после родов, далее детей в течение года осматривали ежемесячно с оценкой их физического и нервно-психического развития, отмечались перенесенные заболевания, частоты и причины госпитализации на 1 году жизни.

Забор грудного молока, периферической венозной крови для проведения лабораторной части исследования осуществлялся параллельно на 3-5 сутки после родов, через 1,3 и 6 месяцев после родов. Отбор проб ГМ производился с 9.00 до 10.00, сцеживалась средняя порция молока во время кормления в одноразовую пластиковую пробирку, что стандартизировало образцы и учитывало возможные суточные колебания показателей.

Определение уровня цитокинов, лактоферрина и иммуноглобулинов в исследуемых жидкостях проводилось методом твердофазного «сэндвич» — вариантом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», ООО «Цитокин», Россия). Для предварительной подготовки образцов использовалась система пробоподготовки «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), где используется культивирование и стимуляция клеток комплексом поликлональных активаторов.

Данные обработаны в программах STATISTICA 10.0 и StatTech v. 3.1.6 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Применялись критерии хи-квадрат Пирсона, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма. Проведены метод анализа ROC-кривых, корреляционный анализ по Пирсону, ранговая корреляция Спирмена, метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно различиям в инфекционном анамнезе у женщин были сформированы группы наблюдения «мать-дитя». Возраст женщин во всех группах был сопоставимым ($p = 0,142$).

В структуре гинекологических заболеваний женщин II группы отмечались хронические урогенитальные инфекции (специфические и неспецифические кольпиты), потребовавшие в 88% случаев проведения терапии во время беременности и в первые 3 месяца после родов.

В структуре хронических соматических заболеваний матерей III группы преобладали заболевания верхних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). За время настоящей беременности у женщин данной группы отмечалось в среднем 1-2 обострения, потребовавших прием антибактериальных препаратов. В первое полугодие после родов у женщин также отмечались обострения, проводилось лечение.

Установление диагноза матерям и лечение проводилось согласно действующим на момент исследования клиническим рекомендациям и стандартам.

При оценке сроков прекращения ГВ, установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$), достоверно дольше кормили практически здоровые женщины 17 (14,2 – 18,8) месяцев, продолжительность лактации у женщин II группы составила 11,5 (9,0 – 12,8) месяцев, в III группе - 12,0 (9,8 – 14,0) месяцев.

Физическое и нервно-психическое развитие детей на протяжении всего периода наблюдения (первые 6 месяцев жизни) характеризовалось средне-гармоничными параметрами, между группами сравнения различий не выявлено.

Частота острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей в исследуемых группах не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$). Дети, рожденные от здоровых матерей в первые три месяца жизни, не имели в анамнезе острых инфекционных заболеваний, затем отмечались единичные эпизоды ОРИ, во втором полугодии жизни показатели между группами были сопоставимы. При оценке тяжести ОРИ на первом году жизни у наблюдаемых детей были

установлены существенные различия ($p = 0,004$). Дети II и III группы имели эпизоды среднетяжелых и тяжелых ОРИ на первом году жизни (38,1 % и 50% соответственно; $p_{I-II} = 0,013$, $p_{I-III} = 0,003$), дети, рожденные от практически здоровых матерей, отличались легким течением ОРИ. Частота госпитализаций с инфекционными заболеваниями в исследуемых группах детей не имела статистически значимых различий ($p = 0,111$).

При изучении содержания лактоферрина (ЛФ) в грудном молоке женщин с различным состоянием здоровья в динамике лактации отмечено, что на 3-5 день после родов уровень данного фактора сопоставим во всех группах ($p=0,549$) (Рисунок 1).

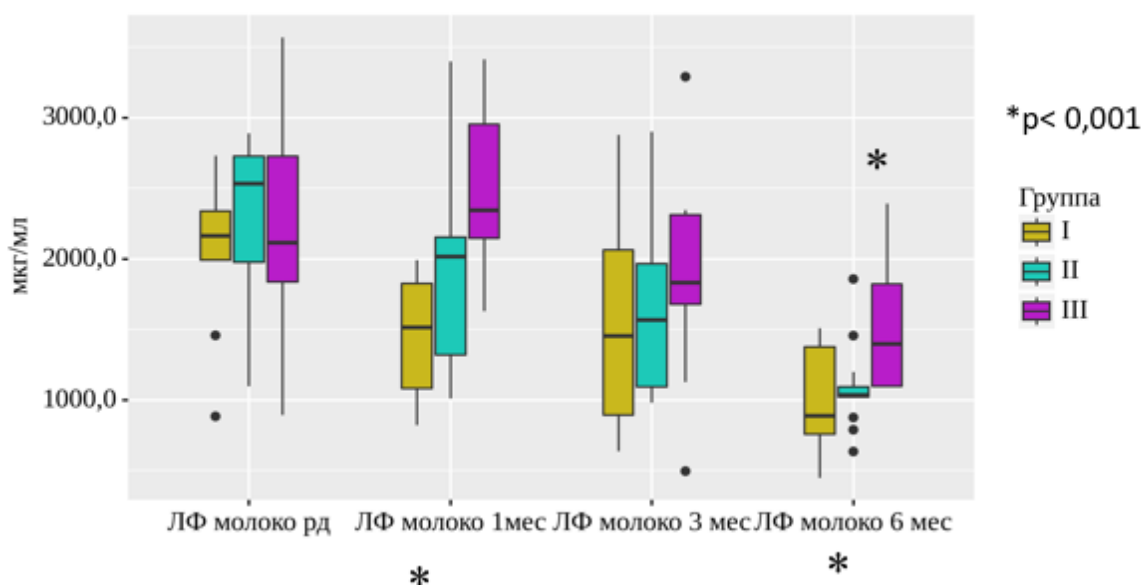


Рисунок 1 – Динамика изменения лактоферрина в грудном молоке, мкг/мл

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$); рд – родильный дом (3-5 сутки), ЛФ – лактоферрин.

Через 1 месяц данный показатель у лактирующих женщин с наличием очагов хронической урогенитальной инфекции был достоверно выше, что нивелируется к 3 месяцу послеродового периода. Через 6 месяцев лактации у женщин с наличием очаговой хронической инфекции экстрагенитальной локализации уровень лактоферрина достигал максимальных значений. Данный

факт, по-видимому, отражает высокую активность неспецифического гуморального иммунитета как следствие воспалительной реакции, что положительно сказывается на микробицидных свойствах материнского молока.

Уровень ЛФ грудного молока не зависел от уровня лактоферрина периферической крови, теснота связи по шкале Чеддока была умеренная, различия показателей статистически незначимы ($p > 0,05$).

При ROC-анализе получена модель вероятности развития атопического дерматита на первом году жизни от уровня лактоферрина ГМ ($p = 0,032$). При снижении уровня ЛФ грудного молока в 3 месяца ниже 1567 мкг/мл повышается риск развития атопического дерматита у ребенка (чувствительность и специфичность модели - 70,0% и 76,5%, соответственно). Наибольшие значения такой взаимосвязи отмечались у лактирующих женщин с наличием очаговой хронической инфекции экстрагенитальной локализации.

Показатели иммуноглобулинов (Ig) основных классов у кормящих матерей в сыворотке крови значительно выше, чем в грудном молоке, за исключением секреторного Ig A ($p < 0,05$).

При оценке связи Ig A грудного молока и периферической крови в 6 месяцев лактации была установлена умеренной тесноты прямая связь у женщин с наличием очагов хронической урогенитальной инфекции ($\rho = 0,498$; $p = 0,035$), у женщин с очагами хронической экстрагенитальной инфекции - заметной тесноты прямая связь ($\rho = 0,542$; $p = 0,017$). Таким образом, по повышению Ig A в крови у женщин с хронической инфекционной патологией можно судить об увеличении данного белка в грудном молоке, что улучшает его иммунологические характеристики.

В группах здоровых женщин и женщин с наличием очаговой хронической инфекции экстрагенитальной локализации отмечено снижение уровня секреторного иммуноглобулина A (sIg) A к 6 месяцу кормления ($p = 0,027$ и $p = 0,018$ соответственно). В ходе сравнения показателя sIg A грудного молока у женщин с различным состоянием здоровья на 3-5 день и в 1, 3, 6 месяцев

лактации, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,559$, $p = 0,711$, $p = 0,129$, $p = 0,197$ соответственно).

При оценке зависимости вероятности развития среднетяжелых и тяжелых ОРИ у детей на первом году жизни от уровня sIg A грудного молока на 3-5 день лактации с помощью ROC-анализа была получена кривая ($0,947 \pm 0,034$ с 95% ДИ: $0,881 - 1,000$). Полученная модель была статистически значимой у женщин с очагами хронических инфекций ($p = 0,001$). Пороговое значение уровня sIg A грудного молока на 3-5 день лактации составило 28,82 мг/мл.

Значения Ig M и Ig G периферической крови в динамике наблюдения у исследуемых женщин остаются стабильными как внутри, так и между группами ($p > 0,05$). Аналогичную картину наблюдали и при оценке уровня Ig G в грудном молоке ($p > 0,05$).

Анализ грудного молока показал, что у здоровых женщин уровень Ig M в динамике лактации не изменяется; достоверно снижается через 1 месяц после родов в группе женщин с хронической урогенитальной инфекцией; у женщин с очагами хронической инфекции уровень данного белка снижается к 6 месяцу лактации ($p = 0,042$, $p = 0,024$ соответственно).

Получено пороговое значение уровня Ig G в ГМ на 3-5 день лактации 0,897 мг/мл. При снижении этого показателя ниже данной величины прогнозируется вероятность развития среднетяжелых и тяжелых ОРИ у детей на первом году жизни. Полученная модель была статистически значимой у женщин с инфекционным анамнезом ($p = 0,042$).

Уровень Ig E грудного молока находится в минимальных концентрациях, статистически значимых различий в динамике наблюдения во всех исследуемых группах не выявлено ($p = 0,435$; $p = 0,239$; $p = 0,392$).

Несмотря на важную роль Ig E в реализации атопических заболеваний младенческого периода и наличия данного белка в молоке матери достоверной корреляционной связи между ними установить не удалось ($p = 0,098$, $p = 0,463$, $p = 0,817$, $p = 0,979$ соответственно).

Интерлейкины (ИЛ) и факторы роста грудного молока важны в становлении младенческого иммунитета и в защите от инфекционной патологии.

Васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) грудного молока во всех исследуемых группах в 20-40 раз превышает аналогичный показатель в периферической крови. Отмечено, что VEGF в грудном молоке выделяется уже в активированном состоянии, и митоген-стимуляция не влияет на прирост данного белка в динамике наблюдения.

В первые 6 месяцев лактации уровень этого фактора в ГМ остается стабильным вне зависимости от фонового состояния здоровья женщины (Рисунок 2). При оценке различий уровня VEGF грудного молока между группами сравнения не выявлено значимых изменений.

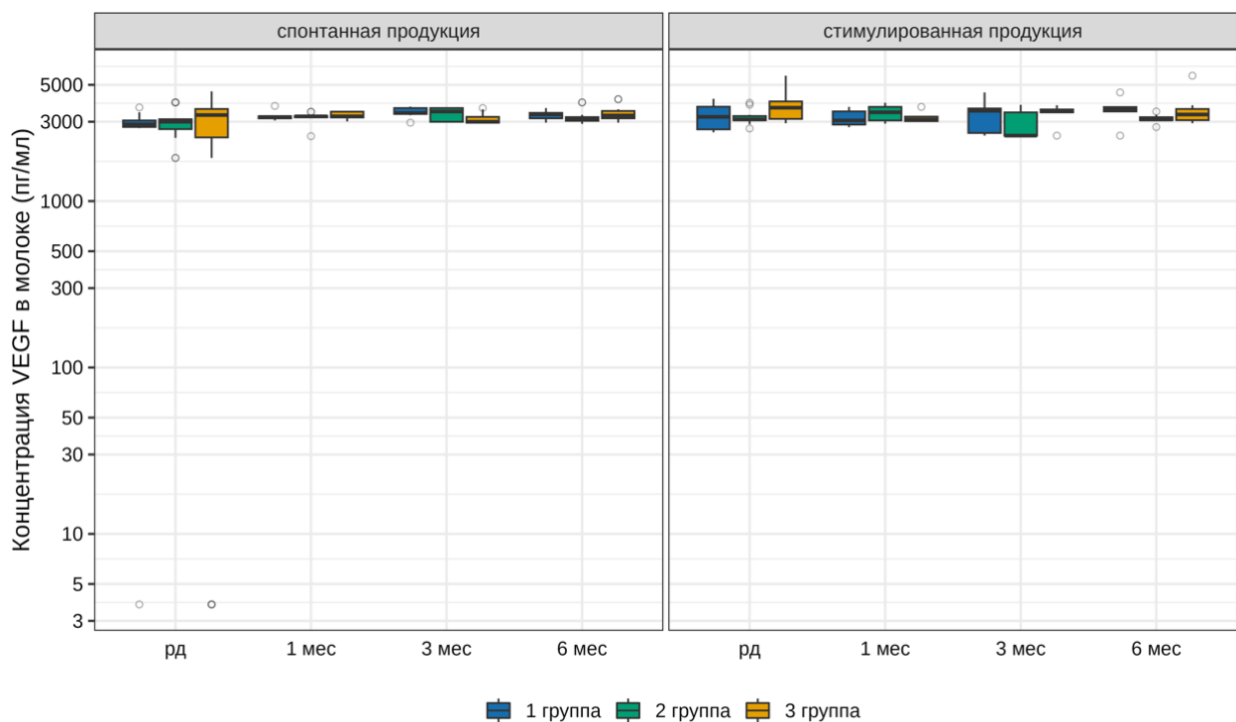


Рисунок 2 – Динамика изменения VEGF в грудном молоке, пг/мл

Примечание. рд – родильный дом (3-5 сутки после рождения)

Результаты корреляционного анализа связи уровня цитокинов крови и грудного молока представлены на рисунке 3.

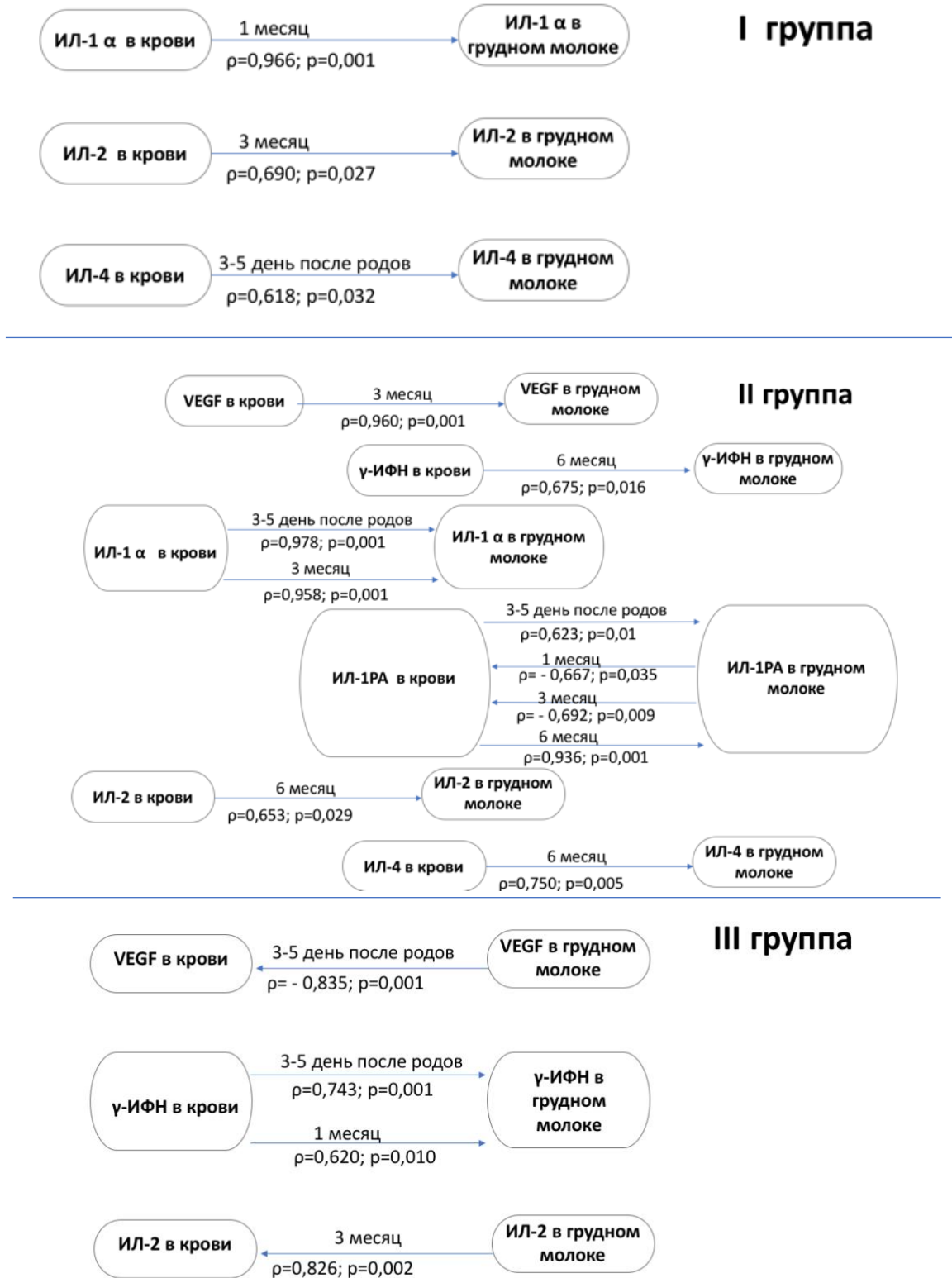


Рисунок 3 – Корреляционный анализ связи уровня цитокинов периферической крови и грудного молока

Примечание ИЛ – интерлейкин, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, ФНО – фактор некроза опухолей, ИФН - интерферон

С помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель, которая показала, что при условии снижения уровня VEGF в грудном молоке в спонтанной продукции в 3 месяца ниже 2998 пг/мл ожидается увеличение случаев среднетяжелых и тяжелых ОРИ на первом году жизни у детей, рожденных у женщин с наличием очаговой хронической инфекции экстрагенитальной локализации.

Один из ключевых иммунорегуляторных белков – γ -интерферон (γ -ИФН), не имел существенных различий в периферической крови и грудном молоке между группами, в тоже время отмечалось транзиторное повышение данного цитокина в обеих биологических средах как в спонтанном, так и в стимулированном тесте у женщин с хронической экстрагенитальной инфекцией в послеродовом периоде ($p < 0,05$) (Рисунок 4).

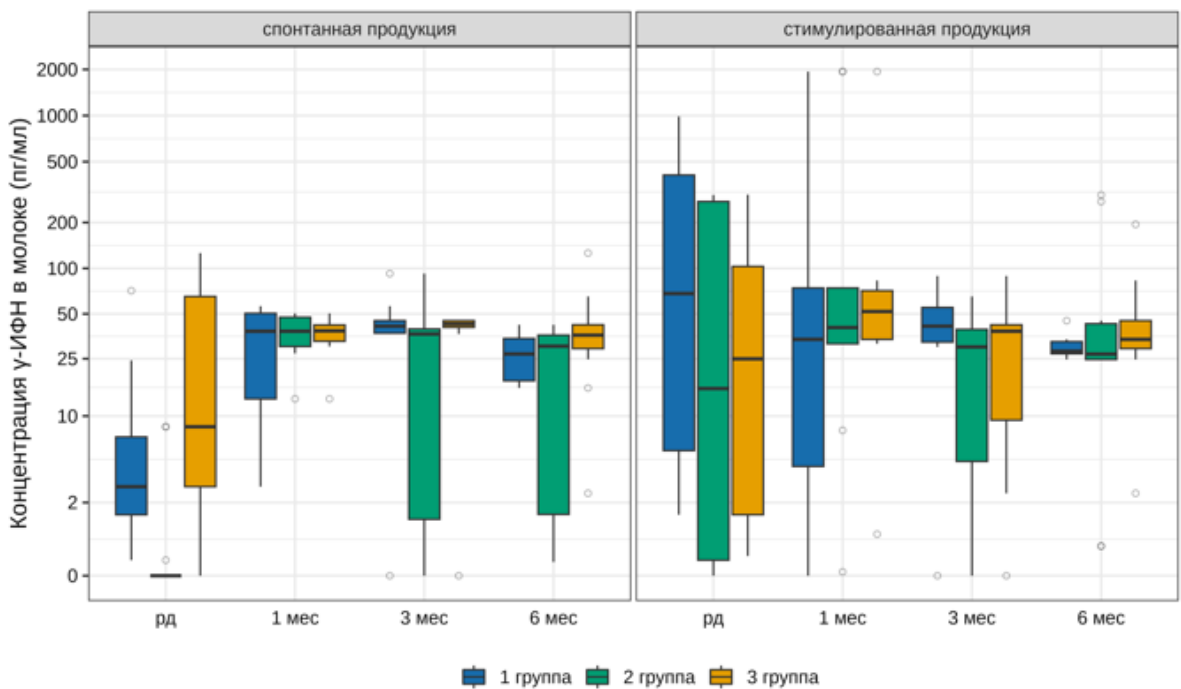


Рисунок 4 – γ -ИФН в грудном молоке

Примечание. рд – родильный дом (3-5 сутки после рождения)

Вероятность развития среднетяжелых и тяжелых ОРИ прогнозировалось при значении уровня γ -ИФН в грудном молоке в спонтанной продукции на 3–5 день лактации ниже 1,5 пг/мл или равной данной величины ($0,814 \pm 0,089$ с 95%

ДИ: 0,639–0,989 ($p = 0,038$). Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 68,3%, соответственно.

Фактор некроза опухолей- α (ФНО) в процессе становления и продолженной лактации у женщин с разным уровнем здоровья не изменяется. Этот цитокин в биологических средах не выходит за пределы допустимых значений, таким образом подтверждается отсутствие провоспалительной доминанты (Рисунок 5).

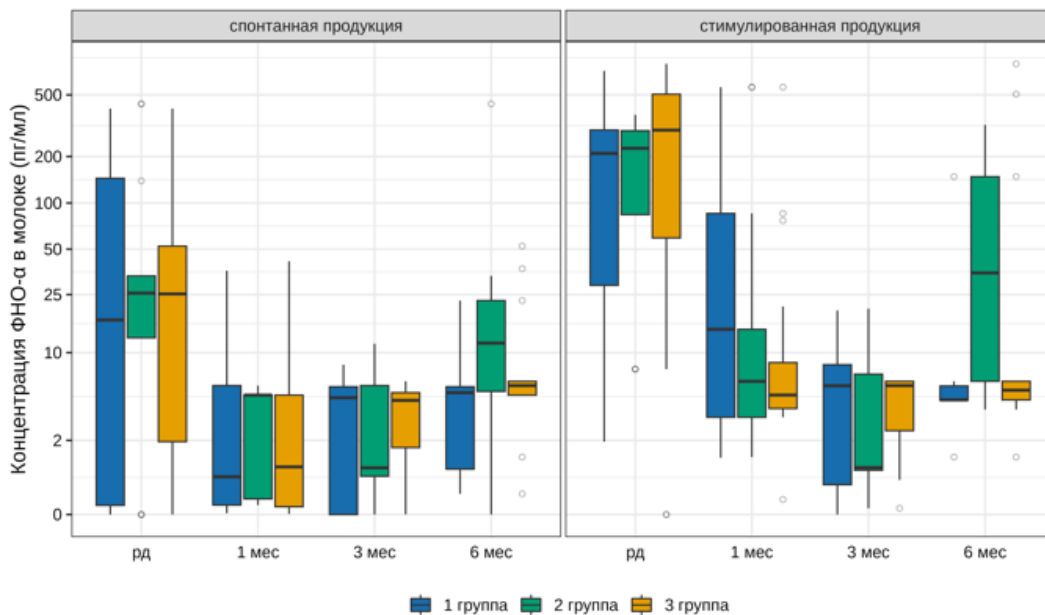


Рисунок 5 – ФНО- α в грудном молоке

Примечание. рд – родильный дом (3-5 сутки после рождения)

При оценке уровня ИЛ-2 отмечено, что на 3-5 день он имеет сравнительно низкие значения у женщин с отсутствием преморбидных факторов, что характеризует общее равновесие иммунологических реакций (Рисунок 6). В изучаемых группах статистически значимые различия есть лишь на этапе раннего послеродового периода в спонтанной продукции между здоровыми и женщинами с отягощённым преморбидным фоном. Митогенстимуляция таких различий не выявляет. В ГМ между группами сравнения значимо отличаются показатели на этапе 3 месяцев только при митогенстимуляции между II и III группами, в 6 месяцев лактации существуют различия между I и II группой.

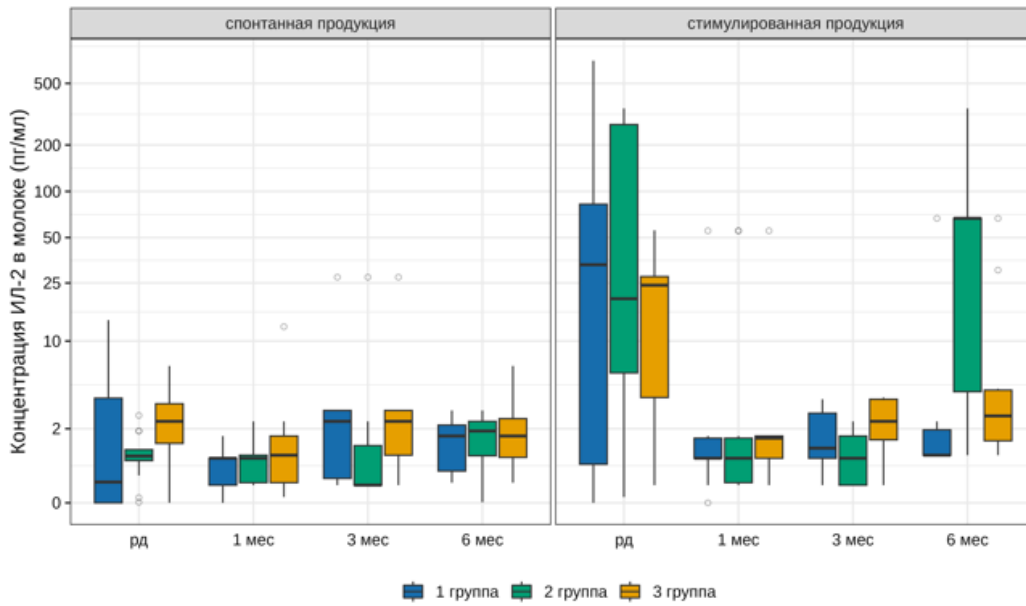


Рисунок 6 – ИЛ-2 в грудном молоке

Примечание. рд – родильный дом (3-5 сутки после рождения)

Изучение уровня ИЛ-1 α в ГМ между группами наблюдения выявило значимые различия лишь на этапе родильного дома (3–5 день лактации) в спонтанной продукции между I и II группами. В последующем в группах сравнения в обеих биологических средах различий не было (Рисунок 7).

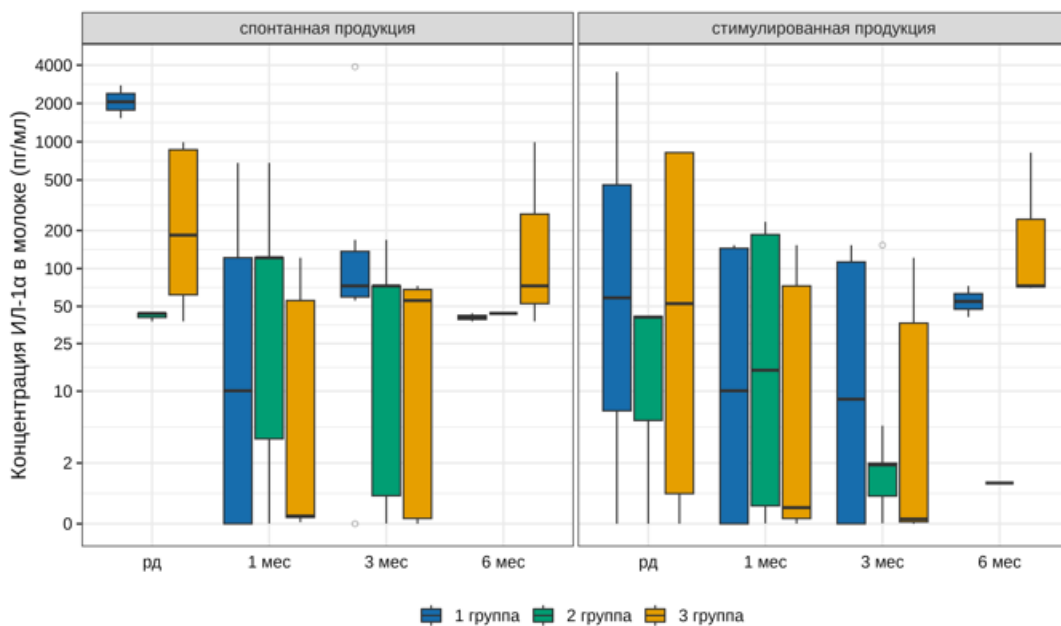


Рисунок 7 – ИЛ-1 α в грудном молоке

Примечание. рд – родильный дом (3-5 сутки после рождения)

При оценке уровня рецепторного антагониста интерлейкина – 1 (ИЛ-1РА) отмечено, что статистически значимые различия этого белка в периферической крови между группами сравнения наблюдаются в раннем послеродовом периоде (3–5 день лактации), что, по-видимому, отражает перестройку иммунного и гормонального гомеостаза организма роженицы (Рисунок 8). В группе наблюдения женщин с фоновой хронической воспалительной патологией ИЛ-1РА был выше, что возможно связано с компенсаторным ограничением активации Т-лимфоцитов в условиях их повышенной антигенной стимуляции. Различия данного показателя в грудном молоке между группами сравнения есть лишь на этапе родильного дома в спонтанной продукции между II и III группами, а также в 3 месяца между I и III группами в спонтанной и стимулированной продукции. В 6 месяцев лактации существуют различия между I и II группой, I и III группой наблюдения в спонтанном уровне цитокина, и при активации биологической среды митогенами зафиксированы значимые различия между I и II группой, II и III группами.

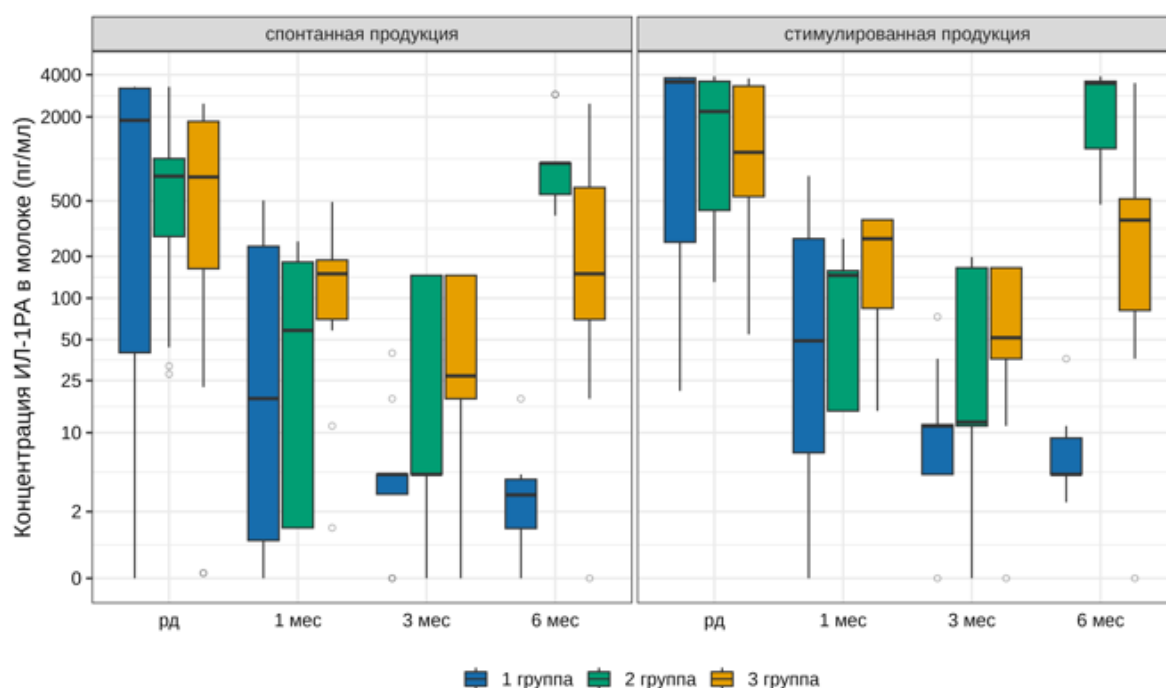


Рисунок 8 – ИЛ-1РА в грудном молоке

Примечание. рд – родильный дом (3-5 сутки после рождения)

Выявлено, что митоген-активация лейкоцитов ГМ здоровых женщин не приводит к повышению уровня ИЛ-4 (Рисунок 9).

В динамике лактации в образцах со стимулированной и спонтанной продукцией концентрация данного белка оставалась на стабильном уровне. При анализе стимулированной и спонтанной продукции ИЛ-4 у лактирующих женщин с наличием очагов хронической урогенитальной инфекции как в крови, так и в ГМ на всем протяжении наблюдения, за исключением периода в 1 месяц лактации отмечались значимые различия ($p < 0,05$), митоген-стимуляция вызывала повышение уровня данного цитокина.

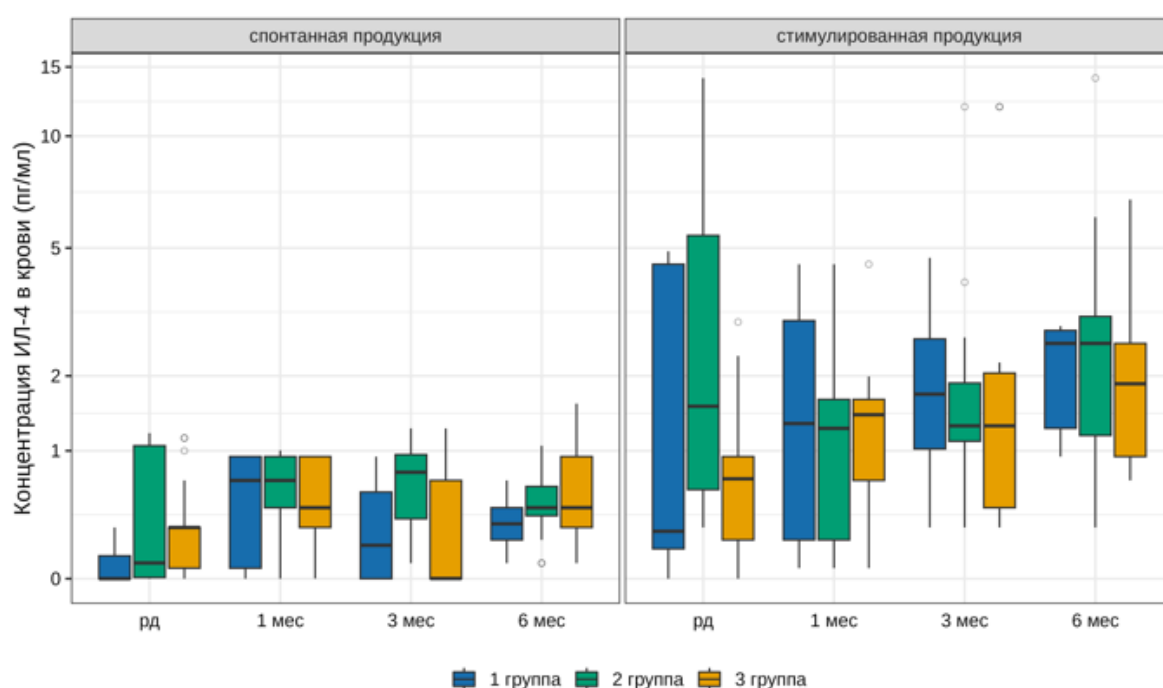


Рисунок 9 – ИЛ-4 в грудном молоке

Примечание. рд – родильный дом (3-5 сутки после рождения)

При сравнении стимулированной и спонтанной продукции ИЛ-4 в грудном молоке у лактирующих женщин с наличием очаговой хронической инфекции экстрагенитальной локализации отмечено, что активация данного цитокина в ответ на митоген-стимуляцию не происходила. При оценке различий ИЛ-4 в периферической крови и грудном молоке между группами сравнения статистически значимых различий не выявлено.

Корреляционный анализ динамики изменения ключевых цитокинов (ФНО-

α , ИЛ-1 α , ИЛ-1РА, ИЛ-2, ИЛ-4) в грудном молоке, ответственных за регуляцию воспаления, не выявил зависимость их уровней с частотой и тяжестью эпизодов ОРИ в течение первого года жизни младенца, что свидетельствует о слабом влиянии данных белков на дальнейшее становление иммунной системы ребенка.

По результатам исследования, проведенного в рамках диссертационной работы предложена схема оценки рисков развития среднетяжелых и тяжелых ОРИ и атопического дерматита у детей (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка рисков развития среднетяжелых и тяжелых ОРИ и атопического дерматита у детей

Этап лактации для проведения теста	Оценка факторов риска		
	3-5 день лактации	3 месяц лактации	
Субстрат для тестирования	Грудное молоко у матерей с очагами хронической урогенитальной и экстрагенитальной инфекции	Грудное молоко у женщин с наличием очаговой хронической инфекции экстрагенитальной локализации	Грудное молоко у матерей с очагами хронической урогенитальной и экстрагенитальной инфекции
Определяемые показатели	Ig G в грудном молоке sIg A в грудном молоке у матерей	VEGF в грудном молоке	Лактоферрин в грудном молоке
Пороговые значения изучаемых показателей	Ig G ниже 0,897 мг/мл sIg A ниже 28,821 мг/мл	VEGF ниже 2998 пг/ мл	Лактоферрин ниже 1567 мкг/мл
Прогнозируемые риски заболеваний у детей	Риски развития среднетяжелых и тяжелых ОРИ у детей на первом году жизни		Риск развития атопического дерматита у детей на первом году жизни

ВЫВОДЫ

- 1) Установлено, что у женщин с хронической урогенитальной инфекцией показатели Ig M грудного молока выше на первом месяце лактации ($p=0,037$). С уменьшением уровней Ig G ниже 0,897 мг/мл и sIg A ниже 28,821 мг/мл в грудном молоке на 3-5 день лактации прогнозируется вероятность развития среднетяжелых и тяжелых форм ОРИ у детей первого года жизни, родившихся у женщин с хроническими очагами инфекции ($p = 0,042$ и $p = 0,001$ соответственно). Увеличение уровня Ig E

материнского молока не влияет на развитие аллергических реакций у младенцев.

- 2) У женщин с хроническими очагами инфекций в период лактации регистрируется увеличение показателей лактоферрина в грудном молоке. Снижение его уровня менее 1567 мкг/мл является фактором риска формирования атопического дерматита у детей, родившихся от женщин с очагами хронической экстрагенитальной инфекции. Показатели лактоферрина в грудном молоке не зависят от его содержания в крови.
- 3) Уровень фактора роста эндотелия сосудов в грудном молоке в 20-40 раз выше, чем в крови и не изменяется под действием митогенстимуляции. При снижении его уровня в грудном молоке менее 2998 пг/мл у женщин с очагами хронической экстрагенитальной инфекции к третьему месяцу лактации прогнозируется увеличение развития случаев среднетяжелых и тяжелых форм ОРВИ у их детей.
- 4) Цитокины материнского молока (γ -ИФН, ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1РА, ИЛ-2, ИЛ-4) в спонтанном и стимулированном тесте у женщин исследуемых групп значимо не различаются. Не выявлена связь уровня изученных цитокинов, ответственных за регуляцию воспаления (ФНО- α , ИЛ-1РА, ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4) в грудном молоке, с частотой эпизодов и тяжестью течения ОРВИ у детей первого года жизни.
- 5) Наличие хронических очагов инфекций у кормящих матерей не влияет на физическое и нервно-психическое развитие детей, однако отмечается увеличение частоты среднетяжелых и тяжелых форм ОРВИ у детей первого года жизни (38,1 % и 50% соответственно; $p_{I-II} = 0,013$, $p_{I-III} = 0,003$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) При наличии хронической очаговой инфекции экстрагенитальной и генитальной локализации необходимо информировать кормящих матерей о важности сохранения лактации как фактора противoinфекционной защиты для ребенка.

- 2) Предлагается проводить исследование уровней sIg A, Ig G грудного молока на 3-5 день и VEGF в грудном молоке в 3 месяца лактации у женщин с наличием очаговой хронической инфекции экстрагенитальной локализации и урогенитальной локализации для выявления детей групп риска по развитию тяжелых и среднетяжелых острых респираторных инфекций на первом году жизни.
- 3) Для выявления детей с риском развития atopических заболеваний на первом году жизни предлагается определять уровень лактоферрина грудного молока у женщин с наличием очаговой хронической инфекции экстрагенитальной локализации в 3 месяца лактации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучить влияние иммунологических факторов грудного молока у женщин с различным уровнем здоровья на местный и системный иммунитет детей первого года жизни.

Изучить связь васкуло-эндотелиального фактора роста грудного молока с количественным и качественным составом кишечной микробиоты детей в динамике грудного вскармливания.

Создать прогностическую модель влияния иммунологических компонентов грудного молока на формирование фоновой патологии у детей первого года жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1) Басырова, Ю. Н. История вскармливания в России / Ю. Н. Басырова // История, современность и перспективы развития медицинской помощи в условиях модернизации здравоохранения: сборник материалов 46-й межрегиональной научно-практической конференции, Ульяновск, 19-20 мая 2011 г. – Ульяновск, 2011. – С. 532-534.

2) Дементьева, Ю. Н. Некоторые вопросы естественного вскармливания / Ю. Н. Дементьева // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы VIII Поволжской региональной научно-практической конференции педиатров в Ульяновске, Ульяновск, 15-16 ноября 2011 г. – Ульяновск, 2011. – С. 51-52.

3) Некоторые аспекты эффективности системы поддержки грудного вскармливания / Ю. Н. Дементьева, А.И. Кусельман, А.П. Черданцев [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием, Москва, 24-27 февраля 2012 г. – Москва, 2012. – С. 199.

4) Дементьева, Ю. Н. Параметры васкуло-эндотелиального фактора роста в грудном молоке в динамике лактации / Ю. Н. Дементьева, А.И. Кусельман, А.П. Черданцев [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы IX Поволжской региональной научно-практической конференции педиатров, Ульяновск, 14-15 ноября 2013 г. – Ульяновск, 2013. – С. 22-24.

5) Дементьева, Ю. Н. Цитокиновый профиль грудного молока и факторы, влияющие на этот показатель / Ю. Н. Дементьева, А. И. Кусельман, А. П. Черданцев // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы IX Поволжской региональной научно-практической конференции педиатров, Ульяновск, 14-15 ноября 2013 г. – Ульяновск, 2013. – С. 24-25.

6) Цитокины грудного молока / Ю. Н. Дементьева, А. И. Кусельман, А. П. Черданцев, М. И. Матюнина // Актуальные проблемы педиатрии: сборник

материалов XVII Конгресса педиатров России с международным участием, Москва, 14-16 февраля 2014 г. – Москва, 2014. – С. 99.

7) Дементьева, Ю. Н. Иммуноглобулины грудного молока в динамике лактации / Ю. Н. Дементьева, А. И. Кусельман, А. П. Черданцев // Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы V Всероссийской конференции с международным участием, Ульяновск, 22-26 сентября 2014 г. – Ульяновск, 2014. – С. 62-63.

8) **Дементьева, Ю. Н. Иммунологические аспекты грудного вскармливания / Ю. Н. Дементьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 19-24.**

9) Особенности подготовки грудного молока для проведения серологических исследований / Ю. Н. Дементьева, А. И. Кусельман, Т. И. Матюнина, А. П. Черданцев // Медицина регионов – основа здоровьесбережения страны: сборник материалов 50-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции, Ульяновск, 21-22 мая 2015 г. – Ульяновск, 2015. – С. 334-336.

10) Динамика цитокинов грудного молока в первом полугодии лактации / Ю. Н. Дементьева, А. И. Кусельман, А. П. Черданцев, А. А. Соловьева. – Текст : непосредственный // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 400.

11) Особенности лактации у женщин с различным состоянием здоровья / Ю. Н. Дементьева, Е. В. Пруцкова, Х. Р. Мурадханова, М. И. Матюнина // Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы VI Всероссийской конференции с международным участием, Ульяновск, 19-23 сентября 2016 г. – Ульяновск, 2016. – С. 51-52.

12) Динамика цитокинов грудного молока в первом полугодии лактации и их влияние на здоровье детей / Ю. Н. Дементьева, Е. В. Пруцкова, Х. Р. Мурадханова, Д. В. Якунина // Актуальные проблемы перинатологии, педиатрии и детской хирургии: материалы юбилейной X межрегиональной Поволжской

научно-практической конференции педиатров, Ульяновск, 18-19 ноября 2016 г. – Ульяновск, 2016. – С. 32-34.

13) **Инфекционная бактериолактация и ее влияние на здоровье детей / Ю. Н. Дементьева, Е. В. Пруцкова, М. И. Матюнина, Х. Р. Мурадханова // Актуальные проблемы перинатологии, педиатрии и детской хирургии: материалы юбилейной X межрегиональной Поволжской научно-практической конференции педиатров, Ульяновск, 18-19 ноября 2016 г. – Ульяновск, 2016. – С. 34-36.**

14) **Иммуноглобулины грудного молока у женщин с различным состоянием здоровья в динамике лактации / Ю.Н. Дементьева, А.И. Кусельман, А.П. Черданцев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 229-230.**

15) **Сравнительная характеристика иммуноглобулинов грудного молока и сыворотки крови в послеродовом периоде у женщин с различным уровнем здоровья / Ю. Н. Дементьева, А. П. Черданцев, А. И. Кусельман [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 55-60.**

16) **Фактор роста эндотелия сосудов грудного молока в условиях длительного хранения при низких температурах / Ю. Н. Дементьева, И. Р. Бахтогаримов, С. Д. Мехтиева [и др.] // Актуальные проблемы перинатологии, неонатологии, педиатрии и детской хирургии: материалы XI Поволжской межрегиональной научно-практической конференции педиатров, Ульяновск, 23-24 ноября 2018 г. – Ульяновск, 2018. – С. 29-30.**

17) **Грудное вскармливание: современные представления: учебно-методическое пособие / Ю. Н. Дементьева, Е. В. Дерябина, А. П. Черданцев, А. И. Кусельман. – Ульяновск: УлГУ, 2019. – 35 с.**

18) **Васкуло-эндотелиальный фактор роста в грудном молоке / Ю. Н. Дементьева, А. П. Черданцев, Д. Р. Долгова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 3. – С. 61-65.**

19) **Этно-культурологические особенности изучения темы «Вскармливание» со студентами медицинского факультета / Ю. Н. Дементьева,**

Е. В. Пруцкова, Ю. А. Кадырова, Э. Хиртхаярадж // Цифровые технологии на страже здоровья: материалы 57-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции, Ульяновск, 12-13 мая 2022 г. – Ульяновск, 2022. – С. 338-339.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения

ГВ – грудное вскармливание

ГМ – грудное молоко

ИЛ – интерлейкин

ИЛ-1РА – рецепторный антагонист интерлейкина 1

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИФН – интерферон

ЛФ – лактоферрин

ОАГА – осложненный акушерско-гинекологический анамнез

ОРИ – острая респираторная инфекция

рд – родильный дом (3-5 сутки после рождения)

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ХУГИ – хроническая урогенитальная инфекция

ЮНИСЕФ – UNICEF (Детский фонд Организации Объединённых Наций)

ААР – American Academy of Pediatrics (Американская Академия Педиатрии)

VEGF – Vascular endothelial growth factor (васкуло-эндотелиальный фактор роста)

Ig – иммуноглобулин

sIg A – секреторный иммуноглобулин А