Міністерство освіти та науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет
Медичний інститут

УДК 618.33-007.12-06: 616-053.31-085: 577.128 (043.3)

Василишин Христина Ігорівна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ "КРАПЛІ БЕРЕШ ПЛЮС" У ДІТЕЙ ЗІ ЗВУР

14.01.10-педіатрія
Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри педіатрії
з курсом медичної генетики
Маркевич Віталій Едуардович

Суми - 2011

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень……3

Вступ……..4

Розділ 1. Огляд літератури……...6

1.1. Актуальність ЗВУР……....6

1.2. Вплив ЗВУР на адаптацію та захворюваність……9

1.3. Клінічні прояви, патогенез та класифікація ЗВУР……13

1.4. Роль мікроелементів у забезпеченні життєдіяльності організму…….....17

1.5. Корекція та профілактика мікроелементозів……....26

Розділ 2. Методи дослідження……...29

2.1. Клінічні методи……29

2.2. Лабораторні методи……..30

Розділ 3. Клінічна характеристика новонароджених……33

3.1. Клінічна характеристика здорових новонароджених…….....33

3.2. Клінічна характеристика новонароджених зі ЗВУР…….....34

Розділ 4. Оптимізація вмісту цинку і свинцю та їх балансу у біосередовищах новонароджених зі ЗВУР……..38

Висновки……..49

Список використаних джерел…….. 50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

СЗРП – синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода

ВВР – вроджені вади розвитку

ЦНС – центральна нервова система

НС – нервова система

МЕ – мікроелементи

ФПН – фетоплацентарна недостатність

ССС – серцево-судинна система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ДПК – дванадцятипала кишка

Zn – цинк

Pb - свинець

ВСТУП

Зниження перинатальної захворюваності і смертності є пріоритетним завданням сучасної медицини. Враховуючи те, що за останнє десятиріччя в Україні різко погіршилась демографічна ситуація і при цьому зберігаються високі показники перинатальних ускладнень, надзвичайно актуальним є вивчення різноманітних факторів ризику порушень стану матері і плода, а також пошук шляхів їх профілактики і лікування.

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) – одна з найпоширеніших причин перинатальної захворюваності та смертності. Частота ЗВУР коливається від 12 до 33% [1-3]. Функціональний стан дитячого організму у випадку ЗВУР визначається порушеннями в ліпідному, білковому, вуглеводному обмінах, ендокринній, серцево-судинній, нервовій та імунній системах, а також регуляції балансу мікроелементів в організмі [4].

У дітей із низькою масою тіла при народженні спостерігається дисбаланс мікроелементів, у разі якого створюються умови для пошкодження структури генів, порушень процесів мітозу, апоптозу, диференціювання клітин, що має значення для органогенезу, розвитку спадкових, вроджених та набутих захворювань [5].

Погіршення екологічної ситуації в сучасних умовах призводить до підвищення навантаження на організм токсичних речовин, зокрема важких металів, які призводять до виснаження адаптаційних реакцій фетоплацентарної системи і перинатальної патології. Незрілість регулюючих систем при ЗВУР призводить до дефектів розвитку та використання елементів-двійників, схожих за молекулярною вагою, але не виконуючих фізіологічних функцій у побудові тканин і органів [6].

Дисбаланс мікроелементів, а також високий рівень метаболічних процесів і функціональна незрілість органів і систем у даної групи новонароджених обумовлюють актуальність пошуку шляхів корекції порушень обміну мікроелементів у новонароджених зі ЗВУР.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами.

Магістерська робота є фрагментом науково-дослідницької роботи медичного інституту Сумського державного університету "Корекція мікроелементних порушень у новонароджених та дітей різних вікових груп", № держреєстрації 0109U008513.

Мета дослідження - підвищити ефективність лікування новонароджених зі ЗВУР шляхом корекції мікроелементних порушень із застосуванням препарату "Краплі Береш Плюс".

Встановлена мета реалізована шляхом вирішення таких *завдань*:

1. Визначити ефективність застосування препарату "Краплі Береш Плюс" у новонароджених зі ЗВУР, які отримували корекцію у порівнянні із дітьми зі ЗВУР, що не отримували корекції.

2. Вивчити особливості обміну цинку та свинцю у новонароджених зі ЗВУР на фоні застосування препарату "Краплі Береш Плюс".

Об'єкт дослідження: стан новонароджених дітей зі ЗВУР.

Предмет дослідження: баланс цинку та свинцю новонароджених зі ЗВУР та його корекція.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії, медико-статистичні.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Актуальність ЗВУР

Проблема затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) останнім часом привертає все більше уваги. Зростає частота виникнення цього ускладнення вагітності та спричиненої ним перинатальної захворюваності й смертності [1, 2], підвищення ризику раптової смерті немовлят [3, 4]. Частота ЗВУР, за даними різних авторів, коливається від 1 до 31,2 % [1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10]. Рівень перинатальної смертності серед дітей зі ЗВУР у 4-8 разів вищий, ніж у дітей, що народились із нормальною масою тіла, і становить 65-70 % [2, 5, 7, 11] залежно від терміну виникнення синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода та фонових захворювань [11, 12] і понад 90 % серед недоношених новонароджених [13]. Перинатальна захворюваність дітей, що народилися зі ЗВУР, складає 47-50 % [5]. Особливо висока перинатальна смертність у дітей, що народились із масою тіла менше 2500 г при доношеній вагітності, зокрема в 5-30 разів вища, ніж у дітей, народжених із нормальною масою тіла [5] .

ЗВУР, спричинюючи порушення нервово-психічного і соматичного розвитку, несприятливо впливає на подальший розвиток дітей та підлітків [14].

До цього часу відсутня єдина термінологія, що визначає зміни масо-зростових параметрів плода по відношенню до гестаційного віку [12]. В публікаціях зустрічаються різні терміни: "затримка внутрішньоутробного розвитку плода" (ЗВРП, ЗВУР плода), "синдром затримки росту плода", "внутрішньоутробна гіпотрофія", "плід із низькою масою тіла", small for gestational age, "intrauterine growth retardation", синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗРП) і навіть "синдром складної полікаузальної реакції плода і плаценти" [7, 8, 10, 11, 15, 16], ретардація плода, обмеження утробного росту та інші [17, 18].

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) – це патологічний стан, який виникає внаслідок порушення плацентарного кровообігу і призводить до народження дитини з масо-зростовими параметрами нижче 10-ї перцентилі для визначеного терміну вагітності [10, 19].

ЗВУР плода виникає як результат поєднаної реакції плаценти і плоду на різні порушення материнського організму [20]. Тому важко систематизувати етіологічні фактори, які пошкоджують окремо плід, плаценту чи всю систему мати-плацента-плід.

Одні вчені серед факторів ризику щодо розвитку ЗВУР вирізняють медичні, до яких відносять системні захворювання сполучної тканини, хронічну артеріальну гіпертензію, захворювання нирок, прееклампсію вагітних, багатоплідну вагітність, аномалії пуповини та розташування плаценти, перинатальні інфекції, хромосомні та генетичні порушення, вживання медикаментів (варфарин, фенітоїн тощо), та соціально-економічні (недостатнє харчування, шкідливі звички матері, професійні негативні впливи, забруднення навколишнього середовища та інші) [10, 19]. Інші автори виділяють 3 основні групи причин ЗВУР плода: материнські, матково-плацентарні, плодові [9]. Також деякі вчені вважають, що фактори ризику виникнення ЗВУР необхідно розділяти за часом їх дії на плід, а саме на ранні та пізні. До першої групи за цією класифікацією належать генетичні порушення, інфекції, соціально-економічні, побутові (недостатнє харчування матері, куріння, наркоманія) та економічні фактори (хімічне забруднення, пестициди), дія деяких медикаментів, якщо вони приймалися у першому триместрі. До другої групи факторів, несприятливий вплив яких проявляється у другій половині вагітності, відносять екстрагенітальні захворювання матері, гестоз і загрозу передчасних пологів [9]. Російські вчені виділяють 4 групи факторів ризику ЗВУР:

1. Материнські (стають причиною біля 25% випадків ЗВУР плода) - дуже низька маса тіла й дистрофія до і в момент вагітності (різкий дефіцит білків і вітамінів, цинку, селену, магнію) , короткий термін між вагітностями (менше двох років), багатоплідця, антифосфоліпідний синдром, гіпертонічна хвороба і

захворювання серцево-судинної системи, цукровий діабет 1 типу із судинними ускладненнями, ожиріння, тривале безпліддя, викидні, інфекції, шкідливі звички.

2. Матково-плацентарні – недостатні маса і поверхня плаценти, структурні аномалії плаценти (інфаркти, кальцинози, хоріоангіома плаценти, часткове відшарування плаценти, плацентарний мозаїцизм), аномалії матки, багатоплідна вагітність .

3. Соціально-побутові – низький соціально-економічний і освітній рівень матері, підлітковий вік, проживання у високогірній місцевості, расова належність, незбалансоване харчування.

4. Спадкові – материнський і плодовий генотипи [3, 8, 9, 15].

Відомо, що приблизно у 40% дітей зі ЗВУР її причину виявити не вдається (так звана “ ідіопатична ЗВУР’’) [21].

Найчастіше причинами ЗВУР є такі акушерські патології, як гестози, загроза переривання вагітності, недостатність плаценти в результаті її малої маси та поверхні, структурних аномалій [17, 22]. Роль гострої вірусної інфекції під час вагітності як причини ушкодження плода і втрати вагітності зовсім не заперечується. Однак частота гострої вірусної інфекції невелика і становить 1–1,5 %. Бактеріальна інфекція, зокрема хронічний ендометрит і хронічна урогенітальна інфекція (пієлонефрит, кольпіт), як причина ЗВУР залишається повністю не вивченої, а відтак недоведеною [22].

Відомо, що порушення імунорегуляції під час вагітності призводить до ЗВУР [23], оскільки макрофаги продукують фактор некрозу пухлин і інтерлейкіни, що здатні виявляти ембріотоксичну дію і впливають на розвиток ЗВУР [24, 25]. При ЗВУР не тільки посилюється апоптоз клітин трофобласта, а й підвищується готовність до вступу в апоптоз імунних клітин як у периферійній крові, так і в децидуальній оболонці плаценти [24, 25, 26].

Обговорюючи проблему ЗВУР, потрібно зупинитися на питанні про вади розвитку (ВВР). За даними різних авторів, частота ЗВУР при ВВР коливається від 19,5 % до 24,3 %. З іншого боку, вроджені вади плода при ЗВУР

трапляються в 7-15% випадків. У тих випадках, коли діагностована вада розвитку сумісна із життям, розвиток ЗВУР погіршує прогноз [15].

Хромосомні аномалії та природжені вади розвитку становлять менше 10% в етілогії цього стану. Хромосомні аномалії найчастіше представлені трисоміями 13, 18 та 21. ЗВУР відмічається також при хондродистрофії, примордіальному нанізмі, порушенні остеогенезу та ін. [9, 15].

Низка авторів серед факторів ЗВУР відмічають приймання лікарських препаратів під час вагітності. Так, застосування антикоагулянтів непрямої дії під час вагітності призводить до гіпоплазії носа, всіх довгих трубчастих кісток і формування диспластичного варіанта ЗВУР. Приймання протисудомних препаратів при епілепсії сприяє формуванню вад лицевого черепа, скелетних дисплазій і ЗВУР плода. Найбільш небезпечними за тератогенною дією на плід є антибіотики групи тетрациклінів і фторхінолонів, які призводять до формування ЗВУР і малих форм аномалій (туговухість, сліпота, відсутність носової перегородки) [15].

Одніими з причин ЗВУР вважаються незбалансоване і нераціональне харчування вагітних жінок, емоційна лабільність, що пов’язано з несприятливими соціально-економічними обставинами [29].

1.2. Вплив ЗВУР на адаптацію та захворюваність

Дітей зі ЗВУР відносять до групи ризику за високою захворюваністю і смертністю, частотою вражень центральної нервової системи (ЦНС), порушенням адаптації новонароджених у неонатальному періоді, зниженням функцій неспецифічного захисту і специфічного імунітету [22, 27]. Для новонароджених зі ЗВУР характерними є порушення адаптації до умов позаутробного життя. Перинатальні наслідки в разі ЗВУР залежать не стільки від ступеня відставання фетометричних даних від терміну вагітності, скільки від компенсаторних можливостей організму плода та тяжкості хронічної внутрішньоутробної гіпоксії [28]. Типовими ускладненнями раннього

неонатального періоду є асфіксія та симптоми хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, синдром аспірації меконію, синдром персистуючої фетальної циркуляції, гіпотермія [12], поліцитемія, гіпокальціємія, геморагічна хвороба новонароджених та внутрішньочерепні крововиливи, гіпербілірубінемія, нашарування вторинних набутих інфекцій, порушення неврологічного статусу: загальна в'ялість, порушення сну, зниження чи відсутність смоктального, рідше – ковтального рефлексу, зниження тонусу м'язів і безумовних вроджених рефлексів [5]. Тяжкість стану новонароджених зі ЗВУР у перший тиждень життя зумовлена перенесеним дистресом, що сприяло розвитку неврологічних порушень та нестабільності метаболічних процесів [29]. У пізньому неонатальному періоді такі діти схильні до анемії, повторних інфекцій, алергічних станів, дисбактеріозу [30, 31, 32], у них частіше виявляють ознаки постгіпоксичного враження ЦНС [27, 33, 34]. Також серед дітей зі ЗВУР частіше трапляється і відставання у нервово-психічному розвитку [34, 35]. Це пов'язано як із незрілістю структур головного мозку, зумовленою ЗВУР, так і з більшою частотою у цій групі дітей перинатальних уражень ЦНС [10, 36].

У дітей зі ЗВУР (до 60% випадків) уже в ранньому віці виявляються особливості клінічних проявів патології нервової системи, виражені у порушеннях психомоторного розвитку та поведінки, а також відхиленнями у неврологічному статусі, вегетодистонії. Спостерігалися функціональні розлади нервової системи, які проявлялися порушеннями з боку травної системи (зниження апетиту, стійкі зригування, особливо у перші місяці життя), а також порушення сну (повільне засинання, неспокійний сон). Як результат порушеної адаптації, у 45% обстежених дітей спостерігали порушення мозкового кровообігу [5]. Ці порушення залежали від ступеня вираженості ЗВУР і ускладнень вагітності.

Особливий інтерес становить вплив ЗВУР плода на інтелект дитини в постнатальному періоді [37]. Якщо відставання у дітей у перинатальний період було діагностовано раніше 26-го тижня вагітності, то у віці 5-9 років у них виникали труднощі у засвоєнні шкільної програми , до того ж у хлопчиків

більші, ніж у дівчаток. Виявлено, що у дітей, обвід голови яких при народженні нижче 10-ї прецентилі, частота неврологічних відхилень і відставання в інтелектуальному розвитку збільшувалися. Була встановлена чітка залежність зниження інтелекту в ранньому дитинстві від ступеня внутрішньоутробних геодинамічних порушень [5].

Для дітей зі ЗВУР характерні уповільнена адаптація функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи, пов'язана як із гіпоксичним враженням нервової системи, обмінними порушеннями, так і з незрілістю легеневої тканини і порушенням становлення легеневого кровообігу. Дихання у таких дітей поверхневе, частота і ритм дихальних рухів порушені, часто виникають явища вторинної асфіксії [5, 36]. Спосерігається схильність до брадикардії і брадипное, приглушення тонів серця [33]. Серед дітей, що народилися із симетричною формою ЗВУР, кожна друга дитина має поліорганну недостатність [30]. Причиною таких поліорганних порушень у новонароджених зі ЗВУР є перинатальна асфіксія [5].

Недостатня маса тіла при народженні є фактором ризику під час формування кардіо-васкулярної патології у подальшому житті [38]. Є дані, що дефіцит маси тіла при народженні може поєднуватися зі зниженням кількості кардіоміоцитів, міофібрил, зменшенням товщини стінок лівого і правого шлуночків, слабо вираженою поперечною посмугованістю кардіоміоцита, що призводить до швидкого зниження скорочувальної здатності міокарда [27, 33, 38].

У дорослих, що народилися з малою масою тіла, відмічаються більш високі цифри систолічного та діастолічного артеріального тиску [38]. Для них характерний підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, диз- і гіперліпідемії, ожиріння, гіпертонічної хвороби, інфарктів та інсультів [3, 39]; у жінок – гіперандрогенії, синдрому полікістозних яєчників; у жінок і чоловіків – зниження фертильної функції [3, 40].

Доведено, що мала маса тіла при народженні може асоціюватися з підвищеним ризиком смерті від серцево-судинної патології [38]. Це стосується

як дорослих, так і дітей раннього віку. Прикладом такого летального ризику в немовлят можна назвати синдром раптової смерті [4]. При автопсії раптово померлих дітей виявляються ознаки, що відображають порушення диференціювання тканин. Саме ці ознаки типові для дітей, які народилися з малою масою [38].

Для дітей зі ЗВУР характерні такі порушення в імунній системі: значно знижені захисні реакції; імунодефіцитний стан у клітинній та гуморальній ланках імунітету, зниження функціональної активності нейтрофілів, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, що свідчить про неефективну нейтралізацію антигенів макрофагальною системою [41]. При ЗВУР не спостерігалася міграція в кров незрілих Т-лімфоцитів, які експресують обидва види рецепторів (CD4+ і CD8+). У хворих зі ЗВУР спостерігається велика частота виникнення тимомегалії [41]. Діти зі ЗВУР достовірно частіше хворіють на інфекційні захворювання упродовж першого року життя [14, 36].

Під час комплексного обстеження фізичного і статевого розвитку дівчаток і підлітків, що народились із ознаками ЗВУР, у віці 7-15 років виявили відставання у фізичному розвитку дівчат на 1-1,5 року. Лише у 15 років фізичний розвиток більшості дівчат наближається до норми [42]. Також у дівчат відмічені уповільнення темпів та інтенсивності появи вторинних статевих ознак і затримка становлення менструальної функції [5]. Основні неврологічні порушення у дівчаток, що народились із ознаками ЗВУР, проявляються такими синдромами: міатонічним та гіпоталамічним, гіпертензивним, вегетативної дистонії, розсіяної мікросимптоматики [31, 32]. Спостерігаються порушення ендокринологічного статусу: гіперпролактинемія, гіперестрогенія, гіпоестрогенія, гіперандрогенія [31, 32]. У хлопчиків також виявлені затримка становлення статевої функції, підвищений ризик крипторхізму, гіпоспадії [43]. Третина немовлят, які мали ЗВУР під час материнської вагітності, не досягала нормального зросту [5].

У новонароджених і дітей першого року життя, що народились із гіпотрофією різного ступеня, виявлено зміни функції гіпофізарно-тиреоїдної

системи. При цьому ступінь тяжкості гормональних порушень щитоподібної залози була прямо пропорційною дефіциту маси тіла при народженні. У 21,9 % новонароджених із затримкою розвитку плода виявлений гіпотиреоз [5].

1.3. Клінічні прояви, патогенез та класифікація ЗВУР

ЗВУР діагностують у дітей, які мають недостатню масу тіла при народженні стосовно їхнього гестаційного віку, тобто коли маса тіла нижче 10-ї центилі при даному терміні вагітності у матері та (або) морфологічний індекс зрілості, що відстає на 2 та більше тижнів від справжнього гестаційного віку (оцінка морфологічної та нервово-м'язової зрілості за Дж. Баллард) [15].

У новонародженої дитини діагноз ЗВУР встановлюють на основі зіставлення параметрів її фізичного розвитку під час народження із відповідними параметрами для гестаційного віку, коли дитина народилася; при цьому використовують оціночні таблиці. Діагностичною вважається величина маси тіла як інтегрального показника розмірів новонародженого нижче 2 чи більше стандартних відхилень (або на рівні 10-ї перцентилі і нижче) [15].

Відхилення інших параметрів фізичного розвитку і наявність таких клінічних проявів, як гіпотрофія, диспропорції будови тіла, стигми дизембріогенезу, дозволяють оцінити ступінь ЗВУР і клінічний варіант патології [15].

М.П.Шабалов виділяє три варіанти ЗВУР:

1) Гіпотрофічний: а) легкого ступеня; б) середнього; в) тяжкого.

2) Гіпопластичний: а) легкого ступеня – дефіцит довжини тіла та обводу голови стосовно терміну гестації від 1,5 до 2 стигм; б) середнього – дефіцит, більший 2, але менший 3 стигм; в) тяжкого – дефіцит, більший 3 стигм.

3) Диспластичний варіант – його тяжкість визначається наявністю та характером вад розвитку, кількістю і тяжкістю стигм дизембріогенезу [8, 9].

У зарубіжній літературі використовується інша класифікація [9]. Виділяють два варіанти ЗВУР: симетричну (всі значення менші Р10, затримка

за гармонійним типом, пропорційна, "маленькі плоди для даного терміну гестації" або "плацентарний нанізм") та асиметричну (всі значення менші Р10, затримка за дисгармонійним типом) [10, 17].

Асиметричний варіант відповідає гіпотрофічному, симетричний – гіпопластичному. Диспластичний варіант ЗВУР не виділяється [8, 10].

У розвитку ЗВУР виділяють кілька взаємозв'язаних патогенетичних механізмів: недостатня інвазія цитотрофобласта, патологічні зміни матково-плацентарного кровообігу, порушення фетоплацентарного кровообігу, незрілість ворсинчастого дерева плаценти, зниження компенсаторно-пристосувальних реакцій у системі мати-плацента-плід, ушкодження плацентарного бар'єра із порушенням його проникності [8, 15].

Як відомо, основним зв'язком між матір'ю і плодом є плацента. Морфогенез плаценти багато в чому залежить від розвитку матково-плацентарного кровообігу [8, 44]. Згідно з даними морфологічних досліджень перша хвиля інвазії цитотрофобласта на 5–6-му тижні сприяє розширенню і розкриттю спіральних артерій у міжворсинчастий простір, що забезпечує початок і приріст матково-плацентарного кровообігу. На 16–18-му тижні розпочинається друга хвиля інвазії цитотрофобласта, що супроводжується руйнуванням м'язово-еластичних компонентів судин [8]. У результаті практично повної деструкції м'язевих елементів спіральних артерій відбувається значне розширення їх просвіту і зникнення реакції на дію вазопресерних факторів. Ті зміни, що відбуваються у стінках спіральних судин, потрібно розглядати як адаптаційний фізіологічний процес, спрямований на забезпечення безперервного припливу крові до міжворсинчастого простору [8, 15]. За неповної реалізації першої і другої хвиль інвазії трофобласта через дію несприятливих факторів (гіперваскуляризація ворсинок хоріона, порушення кровообігу у материнській і плодовій частинах плаценти, склероз і фібриноїдні зміни ворсинчастого хоріона, що поєднуються з його дистрофічними і деструктивно-некротичними змінами) відбувається розвиток плацентарної недостатності і в подальшому ЗВУР плода [8, 15, 20]. Порушення

фетоплацентарного кровообігу призводить до недостатнього забезпечення плода киснем, енергетичними і пластичними речовинами, у тому числі й МЕ, а також до порушення гормонального гомеостазу [15, 45]. Наукові дослідження і клінічні спостереження показали, що є прямий зв'язок між ступенем зниження плацентарного кровообігу, масою плаценти і ЗВУР плода [15].

Відомо, що внутрішньоутробний ріст людини регулюється гормонами і ростовими факторами плацентарного і фетального походження з домінуючою роллю інсуліну та інсуліноподібних факторів росту [21]. Інсуліноподібний фактор росту - II впливає на ріст ембріона у ранні терміни, тоді як інсуліноподібний фактор росту-I впливає на темпи росту на пізніх стадіях вагітності й у постнатальному періоді [46]. Канадські вчені відмічають підвищення рівня про-інсуліноподібного фактора росту II (pro-IGF-II) у вагітних зі ЗВУР плода [15]. Вони висунули гіпотезу залучення процесу перетворення про-інсуліноподібного фактора росту II ферментом пропротеїн конвертазою PC4 в інсуліноподібний фактор росту II як причину недостатності міграції трофобласта в патогенезі ЗВУР. У США дослідники причиною ЗВУР плода при гіпоксії називають інактивацію інсуліноподібного фактора росту II зв'язувальним білком, що є адаптаційною реакцією на кисневе голодування [15]. Це дало можливість зробити припущення, що дефекти інсулінової активності чи секреції викликають ЗВУР у дітей [3].

Розлад матково-плацентарного кровообігу характеризується такими факторами: порушенням артеріального припливу крові до міжворсинчастого простору плаценти, затрудненням венозного відтоку із міжворсинчастого простору, зміною реологічних і коагуляційних властивостей крові матері й плода, зниженням капілярного кровообігу у ворсинках хоріона [8, 15].

Певна роль у реалізації фетоплацентарної недостатності й ЗВУР відведена порушенню фетоплацентарного кровообігу, що частіше пов'язано із незрілістю ворсинчастого дерева. Інші дослідники домінуючим вважають передчасне дозрівання плаценти, при цьому виділяють дисоційований розвиток котиледонів, особливо часто при гестозах (у 36% випадків). Суттєву роль

дослідники патогенезу ЗВУР відводять зниженню компенсаторно-пристосувальних реакцій системи мати-плацента-плід. Під час дії пошкоджувального фактора компенсаторно-пристосувальні реакції носять неповноцінний характер і призводять до формування ФПН і ЗВУР плода [8, 9, 15].

На сьогодні існує альтернативна теорія розвитку ЗВУР плода – теорія "порушення клітинного росту". Ріст плода поділяють на три фази [16]. Перша фаза, від запліднення до 16-го тижня вагітності, включає гіперплазію клітин – збільшення кількості клітин в усіх органах. Друга фаза характеризується як гіперплазією, так гіпертрофією клітин і супроводжується ростом органів плода. Після 32 тижнів починається третя фаза росту – фаза гіпертрофії клітин. Швидко зростає розмір клітин, і плід може набирати до 200г маси на тиждень [8, 16].

За патологічної дії у гіперпластичну фазу клітинного росту розвивається абсолютне зменшення числа клітин, яке при подальшому розвитку плода до норми не відновлюється. Результатом є зміна всіх фетометричних параметрів плода. Число клітин в органах, у тому числі і головному мозку плода, знижується на 15-40 %. Така форма затримки носить назву симетричної. Відмічається пропорційне відставання довжини і маси тіла плода від гестаційного віку [8, 15]. Ця форма ЗВУР може бути генетично детермінованою або ж пов’язаною із перинатальною інфекцією, дією хімічних речовин, зумовленою недостатнім харчуванням матері, зловживанням алкоголем, наркотиками, коли етіологічний фактор діє у період органогенеза ембріона і плоду [10, 15]. З іншого боку, якщо патологічний фактор діє у більш пізні фази клітинного росту, наприклад, плацентарна недостатність унаслідок материнської гіпертензії, може первинно зменшуватися розміри клітин, маса тіла плода знижується за рахунок зменшення маси паренхіматозних органів і підшкірної клітковини. Тим більше, внаслідок плацентарної недостатності пригнічується транспорт глюкози плода та її утилизація печінкою, внаслідок чого зменшується обвід живота, що відображає розміри печінки [8, 10, 15].

Виникає так званий синдром збереження мозку, коли значно посилюється кровотік у головному мозку, що забезпечує нормальний його розвиток і ріст голівки плода. Ця форма отримала назву "асиметрична затримка розвитку плода" [8, 10, 15], яка характеризується зменшенням діаметра живота за нормальних розмірів голови і довгих трубчастих кісток. У клінічній практиці найчастіше причиною асиметричної форми ЗВУР є екстрагенітальні захворювання та ранні гестози [5, 15]. Часто недоношені новонароджені від матерів із прееклампсією і плацентарною недостатністю виявляють симетричну форму затримки розвитку [8]. На думку вчених, ця теорія схематично пояснює механізм розвитку ЗВУР, а основоположною залишається теорія порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу [15].

1.4. Роль мікроелементів у забезпеченні життєдіяльності організму

В останнє десятиріччя приділяється значна увага вивченню ролі мікроелементів для людини. Роль хімічних елементів у функціонуванні живого організму беззаперечна, їх участь доведена у багатьох біохімічних процесах і різноманітних функціях. Зростає актуальність проблеми екологічно залежних захворювань, що виникають унаслідок техногенного прогресу та незадовільного стану довкілля [47].

Обов’язковою умовою для збереження здоров’я людини – наявність конкретного набору мінеральних речовин в організмі в строго визначеній кількості, що генетично чітко контролюється і успадковується [48]. Не можна забувати, що макро- і мікроелементи не синтезуються в організмі, а надходять разом із їжею, повітрям, водою [49, 50, 51]. Елементи здатні депонуватись у тканинах, а в міру необхідності – надходити у кров.

Із існуючих у природі 92 хімічних елементів до біосубстратів людського організму входять 81 [6, 51, 52], 12 із яких названо структурними [52]. Мінеральні речовини, зокрема, необхідні для функціонування серцево-судинної, нервової, м’язевої та інших систем [53]; беруть участь у синтезі

життєво важливих сполук, кровотворенні, обмінних та окисно-відновних процесах [6, 54, 55, 56], травленні; входять до складу ферментів і гормонів (наприклад, йод – до складу тироксина, цинк – інсуліна і статевих гормонів) [6, 49], впливають на їх активність [6].

Хімічні речовини до організму людини надходять здебільшого аліментарним шляхом [50, 51] у неактивному стані й активуються, утворюючи різні сполуки із високомолекулярними білками. Виведення мікроелементів із організму здійснюється із жовчю, калом, сечею, потом [6].

Організм здорової людини володіє достатньо досконалою системою саморегуляції: при надлишковому надходженні мінеральних речовин спрацьовує система елімінації [6]. Головна особливість мінерального обміну в дітей полягає в тому, що процеси надходження до організму мінеральних речовин та їх виведення не врівноважені між собою [57, 58]. Залежно від кількості в організмі людини мінеральні речовини поділяються на макро- і мікроелементи: макроелементи – речовини, вміст яких перевищує 0,01% маси тіла; мікроелементи – речовини, концентрація яких в організмі рівна або менша 0,01% маси тіла [6, 57, 58, 59, 60].

Мікроелементи, вміст яких нижче 10^{-5}, відносять до ультрамікроелементів ("олігоелементи", "розсіяні елементи", "слідові елементи") [6, 58].

В організмі здорової людини є 12 макроелементів і 69 мікроелементів. Тканинне депо має потужні резерви макроелементів, тоді як тканинні резерви мікроелементів незначні. Цим пояснюються низькі адаптаційні можливості до дефіциту мікроелементів у їжі. У процесі росту і розвитку різні органи й тканини здатні вибірково накопичувати певні мікроелементи [6]. Розподіл мікроелементів в організмі та їх накопичення в органах і тканинах обумовлені як хімічними властивостями, так і їх участю у фізіологічних метаболічних процесах [57].

За значенням для організму людини мікроелементи поділяють на групи:

- життєво важливі (есенціальні) елементи [47];

- життєво важливі, проте здатні спричиняти патологічні зміни в організмі, знаходячись у дозах, що перевищують норму (умовно есенціальні) мікроелементи;
- потенційно токсичні мікроелементи і ультрамікроелементи;
- токсичні елементи [6, 51, 59, 61].

Це досить умовний поділ, адже біологічна активність речовини може зберігатись і в дуже низьких її концентраціях, а при концентраціях, що перевищують норму, навіть незамінні мікроелементи здатні проявляти токсичну дію.

Мікроелементи є активаторами понад 300 ферментів. За відсутності активуючого мікроелемента реакція неможлива або ж уповільнена, протікає із підвищеними затратами енергії та часу. Механізм дії мікроелементів такий: приєднуючись до високомолекулярних біополімерів, елементи виступають як організатори третинної і четвертинної структур білків і активних центрів ферментів. Більшість ферментів пов'язана з мікроелементами: вони підтримують просторову конфігурацію, в якій проявляється каталітична активність. Дисбаланс мікроелементного обміну тісно пов'язаний із активністю деяких ензимів, вітамінів, гормонів і металобіотиків [6, 60, 62, 63].

За імуномоделювальним ефектом мікроелементи поділяють на :
- есенціальні (життєво важливі для імунної системи) та імунотоксичні [6, 59].

Рівень протиінфекційного захисту взаємозв'язаний зі станом забезпеченості організму мікроелементами. Це підтверджує таке: 1) неадекватне забезпечення мікроелементами зумовлює зниження активності клітин макроорганізму, що беруть участь у неспецифічних і специфічних механізмах протиінфекційного захисту; 2) порушення в імунній системі, викликані дефіцитом мінеральних речовин, достатні для достовірного збільшення ризику ускладненого перебігу і летального завершення вірусних, мікробних і паразитарних інфекцій; 3) корекція дефіциту мікроелементів у організмі людини зумовлює відновлення рівня імунокомпетентності [6, 64, 65, 66, 67].

Фізіологічне значення мікроелементів визначається їх участю у багатьох процесах, а саме: у структурі та функціях більшості ферментативних систем і процесів, що проходять в організмі; у забезпеченні каталітичної активності клітин, стабілізації макромолекул неферментного типу, в процесах регенерації, проліферації, диференціації клітин [55, 68, 69]; у пластичних процесах і побудові тканин, у формуванні імунітету, в підтриманні кислотно-основного стану і сольового складу крові, у регуляції водно-сольового обміну, антиоксидантного захисту, процесів детоксикації, тканинного дихання [6, 59, 56, 57, 58, 68, 70].

Концентрацію мікроелементів в організмі можна визначити за їх вмістом у крові, волоссі, нігтях, слині, шлунковому соку, сечі, грудному молоці. До того ж, концентрація всіх хімічних елементів організму у волоссі у багато разів вища, ніж у крові та сечі. Вміст елементів у добовій сечі відображає їх виведення за цей час [6, 71].

Стабільність елементного складу організму є однією із найважливіших і обов'язкових умов його нормального функціонування [55, 72, 73, 74, 75]. Термін "мікроелементози" поєднує всі патологічні стани, зумовлені дефіцитом, надлишком чи дисбалансом мікроелементів в організмі людини [6, 52, 60, 63, 73].

За походженням мікроелементози поділяють на природні ендогенні, природні екзогенні, техногенні та ятрогенні [6, 63].

Дисбаланс мікроелементного статусу на доклінічному етапі перебігає у вигляді псевдоадаптаційного синдрому, коли спостерігається напруження компенсаторно-адаптаційних механізмів за рахунок резервних можливостей гомеостатичних систем [52].

У ході досліджень з'ясовані основні причини порушення мінерального статусу в організмі дітей та дорослих. Це – нераціональне харчування, неякісна питтєва вода, хронічні захворювання внутрішніх органів, вікові особливості організму, харчові добавки (здебільшого з ГМО), генетика і спадковість, лікування ксенобіотиками, побутове забруднення солями важких металів.

Також можлива надлишкова втрата МЕ у результаті хронічних кровотеч, гострого зневоднення внаслідок діареї, блювання [6].

Дефіцит багатьох нутрієнтів під час вагітності може призвести до виникнення вроджених вад розвитку плода, невиношування вагітності, анемії, плацентарної недостатності і, як наслідок, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, порушеннь адаптаційних функцій та хронічних захворювань у подальшому житті дитини [48, 76].

Найбільш висока чутливість до мінеральних речовин у ембріона, новонародженої дитини, дитини раннього віку, що зумовлено індивідуальною гіперчутливістю й етнічними особливостями реакції на ксенобіотики. Встановлено нові закономірності розвитку вторинної імунної недостатності у дітей під впливом забруднення навколишнього середовища солями важких металів [6].

При мікроелементозах порушення в системах інтерфероногенезу і фагоцитозу трапляються частіше і виражені більш інтенсивно, ніж зрушення показників клітинного і гуморального імунітету. Доведена пряма залежність зростання захворюваності дітей від загального погіршення екологічної ситуації [6].

Таким чином, важливі функції організму людини - реалізація генетичної інформації, утворення субклітинних структур, метаболічні процеси, вироблення енергії, функціонування всіх органів і систем – безпосередньо залежать від кількісного і якісного вмісту в організмі мінеральних речовин [6].

Цинк є одним із найбільш значущих МЕ для людини. Запаси його в організмі людини невеликі й становлять 1,5-2 г. Найбільш багаті на цинк скелетні м’язи (62,6 %). Висока концентрація цинку відмічається у гіпофізі, підшлунковій залозі, простаті, сітківці ока, дещо менша – в нирках, печінці й кістках. Від 400 до 800 мкг цинку міститься у крові, 78-85 % - в еритроцитах, 12-22 % - у плазмі, 3 % - у лейкоцитах. За неускладненої вагітності цинк є в амніотичній рідині [67, 77, 78, 79].

Цинк надходить до організму через ШКТ з їжею і за рахунок ендогенної секреції підшлункової залози. У ДПК всмоктується 40-65% , у "голодній" і клубовій – 15-21 % , на рівні шлунка і товстої кишки засвоюється 1-2 % цинку [67, 77, 78]. Баланс цинку формується таким чином: щоденно надходить з їжею 13-25 мг, виводиться з калом – 11 мг (85-90 %), із сечею – 0,5 мг, із потом – 0,4-2,8 мг. У період лактації у жінок цинк втрачається з грудним молоком – до 7 мг/л у першу добу, до 2,5-3 мг/л – до кінця першого місяця [67, 77].

Добова потреба в цинку становить для вагітних і матерів-годувальниць – 20-25 мг, для дітей до 12 місяців – 3-4 мг, 1-6 років – 5-10 мг, 7-17 років – 10-15 мг [77, 80].

Діагноз дефіциту цинку ставлять у тому разі, коли вміст цього елемента в крові менший 13 мкмоль/л, або 1,6 мг/кг. Рівень цинку в сироватці, що дорівнює 8 мкмоль/л, або 1 мг/кг, вважається прогностично несприятливим [67, 77].

Цинк є компонентом понад 300 металоферментів, у тому числі- карбоксипептидази, оксиредуктази, трансферази, алкогольдегідрогенази, ДНК- та РНК-полімерази, фосфатази, дегідрогеназ, що пов’язані з обміном білків, жирів і вуглеводів, енергетичним обміном, синтезом нуклеїнових кислот, біосинтезом гему та ін. [58, 67, 77, 79, 81]. Цинк бере участь у рості, поділі й диференціюванні клітин, зумовлючи цим самим вплив на роботу генетичного апарату клітини, нуклеїновий і білковий обмін [77, 82, 83]. Цинк впливає на апоптоз, гальмування вільно радикального окиснення, формування гідроксиапатиту. Ряд важливих гормонів організму є цинкзалежними: інсулін, кортикотропін, соматотропін, гонадотропін [58, 77, 78]. Цей хімічний елемент підтримує нормальний ріст і розвиток людини як внутрішньоутробно, так і постнатально [77, 84, 85, 86, 87].

Унаслідок дефіциту цинку розвиваються ознаки гіпогонадизму, олігоспермія, карликовість, затримка росту і статевого дозрівання, шкірні захворювання [77, 80, 84, 85, 88, 89, 90].

Через нестачу цинку в дітей часто спостерігаються недостатність клітинного імунітету, зниження активності макрофагів, нейтрофілів, моноцитів, Т-кілерів [77, 80, 83], виникає дисбаланс між функціями Th1 і Th2, порушуються структура і метаболізм лімфоцитів, дисбалансує співвідношення CD4/CD8 [77, 83, 91], бар'єрних властивостей епітелію респіраторного і шлунково-кишкового трактів [83, 92], виявляється гіпогаммаглобулінемія, зниження синтезу інтерлейкінів [91], порушення трансформації тимуліну в активну форму, порушується контроль за вивільненням гістаміну базофілами і опасистими клітинами, експресії головного комплексу гістосумісності на макрофагах, діагностується знижене утворення всього спектра медіаторів міжклітинної взаємодії. За нестачі цинку порушується робота гуморальної ланки імунітету, зумовлена вітаміном А. При значному дефіциті цинку може відбуватися зменшення лімфоїдної тканини, що проявляється атрофією тимуса, мигдалин, селезінки, лімфатичних вузлів [77, 90]. Дефіцит цинку несприятливо впливає на морфофункціональний стан усіх органів і систем, у т.ч. ендокринної, імунної, репродуктивної і нервової, оскільки він входить у склад системи антиоксидантного захисту організму [77, 81].

Дефіцит цинку впливає на нервову систему, порушує нервову провідність, сприяє пошкодженню нервів [85, 93]. Повільніше виробляються умовні рефлекси, знижується здатність до навчання, погіршуються короткочасна пам'ять і просторове мислення [77, 93]. В умовах дефіциту цинку змінюється ядерно-цитоплазматичне співвідношення клітин мозку, затримуються розвиток мозку, структурне дозрівання мозочка [77, 93]. У дітей із зниженим рівнем сироваткового цинку показники нервово-психічного розвитку в цілому нижчі. За дефіциту цинку соціальна, або сенсорна, депривація істотно частіше призводить до порушень у когнітивній сфері, негативно впливаючи на нервово-психічний розвиток дитини, набуття моторних навичок, руховий розвиток, мовлення, здатність орієнтуватися в навколишньому просторі [77, 84, 93].

На фоні дефіциту цинку можуть значно порушуватися смак, нюх [77, 84, 85, 94]. Важлива роль цинку в роботі зорового аналізатора, оскільки цинк разом із вітаміном А сприяє утворенню зорового фермента родопсина [77].

У зарубіжних дослідженнях зазначається, що за дефіциту цинку підвищується ризик патологічного перебігу вагітності й пологів, порушення матково-плацентарного кровообігу, плацентарної недостатності.

Унаслідок дефіциту цинку у вагітних можуть зустрічатися материнська смертність, кровотеча під час пологів, анемія, ускладнені пологи, інфекційні ускладнення, гіпертензія. Водночас великий вплив дефіциту цинку і на плід та немовля: самовільні викидні, мертвонародження, низька маса при народженні, затримка внутрішньоутробного розвитку, сповільнення нервово-психічного розвитку, вроджені вади [58, 77, 90, 95, 96].

Установлено, що у новонароджених із цинкдефіцитом частіше спостерігається несприятливий перебіг ранньої адаптації. Це підтверджується більш низькою оцінкою за шкалою Апгар на 5 хв після народження, більшою втратою маси тіла, більш високою частотою пограничних станів, високою захворюваністю в ранньому неонатальному періоді, тривалістю перебування в пологовому будинку. Крім того, у дітей із дефіцитом цинку істотно частіше виявляють малі аномалії розвитку (кривошия, варусна деформація стоп тощо), вроджені вади серця, синдром дихальних розладів та інші, загрозливі для життя стани [77, 79].

Також з’ясовано, що на першому році життя знижені антропометричні показники у дітей (особливо довжина тіла) тісно пов'язані з низьким рівнем сироваткового цинку при їх народженні [86, 87]. Середні значення довжини і маси тіла у дітей 1-го року життя з рівнем цинку в пуповинній крові менше 13 мкмоль/л, як правило, нижчі за відповідні значення у немовлят із достатньою забезпеченістю цинком [77]. Призначення препаратів, що містять цинк, дітям із затримкою розвитку прискорює процеси росту значно більшою мірою, ніж у дітей без такого відхилення від норми [52].

Встановлено, що у немовлят із цинкдефіцитом виявляється більш високий рівень аліментарно-залежної патології (рахіт, анемія, дистрофія). У них також частіше реєструються атопічний дерматит, різні види алергічних реакцій [77].

Діти із низьким рівнем цинку частіше хворіють пневмонією та іншими інфекційними захворюваннями [77, 97, 98, 99].

Новонароджена дитина починає життя без запасів цинку в організмі, тому вона цілком залежить від адекватного надходження мікроелементу з їжею. Подальший розвиток дитини тісно пов'язаний із рівнем забезпеченості організму цинком у період новонародженості.

На сьогодні одним із найбільш поширених і небезпечних забруднювачів довкілля є свинець, який характеризується високими кумулятивними властивостями та політропністю дії, є чинником розумових і фізичних порушень, зниження інтенсивності синтезу гему, розвитку анемій, підвищення порога слухового сприйняття і зниження рівня вітаміну D в крові [100, 101, 102]. Нагромоджуючись в організмі, метал викликає широкий спектр негативних ефектів: ураження ендокринної, нервової, травної, сечовидільної, серцево-судинної систем [101, 103].

Установлена тератогенна дія свинцю на плід, що призводить до викиднів, мертвонародження, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, виникнення вад розвитку та зниження адаптаційних можливостей новонароджених [101]. Свинець гальмує нормальний перебіг багатьох метаболічних процесів, якщо його вплив починається у пренатальному періоді. Цей ксенобіотик блокує Sh групи білків, порушує біосинтез порфірину, пригнічує синтез ДНК та мієліну, впливає на нервову провідність, сприяє загибелі клітин, виступаючи і як апоптичний, і як некротичний стимул [100, 101]. Важливий вплив свинцю на порушення балансу між утворенням вільних радикалів та станом антиоксидантної системи [101].

Важливі і нейротоксичні ефекти свинцю, адже порушення когнітивної сфери у дітей зберігається після зниження рівня свинцю у крові [102].

Дослідженнями підтверджений прямий зв’язок між накопиченням свинцю в організмі дитини і зниженням інтелектуального коефіцієнта, творчого потенціалу, здатності до концентрації уваги, порушення мовної функції, адаптації до навколишнього середовища [102, 104].

Свинець у високих дозах пригнічує клітинну ланку імунітету, що призводить до імунної недостатності. Зменшується загальна кількість Т- і В-лімфоцитів, фагоцитарний індекс [104].

Свинцева інтоксикація призводить до таких симптомокомплексів, як свинцева анемія, свинцева енцефалопатія, хронічна свинцева нефропатія, свинцева гіпертензія, "офтальмосатурнізм" [103].

1.5. Корекція та профілактика мікроелементозів.

Високий рівень метаболізму в дітей, що не тільки підтримує життєдіяльність, а й забезпечує ріст та розвиток дитячого організму, вимагає достатнього та регулярного надходження мікронутрієнтів [57, 105, 106]. Дефіцит вітамінів і мікроелементів у дитини негативно впливає на ріст, нервово-психічний розвиток, знижує імунологічну та загальну резистентність, призводить до порушення обміну речовин, розвитку хронічних захворювань, порушень становлення репродуктивної функції [106].

Дисбаланс мікроелементного статусу на доклінічному етапі має перебіг у вигляді псевдоадаптаційного синдрому, коли відбувається напруження компенсаторно-адаптаційних механізмів за рахунок резервних можливостей гомеостатичних систем. Подальше перенапруження призводить до дезадаптації та розвитку патології, яка потребує відповідних лікувальних заходів [52, 60].

З метою корекції мікроелементозів застосовують різні засоби: біотики, вітаміни, мікроелементи, вітамінно-мінеральні комплекси, природні мінерали, такі як цеоліти, смектити, силікагелі, кремнезем, діатоміти, сапропелі [59, 60, 105, 106, 107].

Громова О.А. (2004) виділяє три варіанти вітамінної і мінеральної корекції – лікувальну (замісну), профілактичну та елімінаційну (виведення надлишку при гіпервітамінозах і гіперелементозах) [59, 108].

Інші російські вчені запропонували шість принципів комплексної оптимізації мікроелементного балансу [107].

Нагорна Н.В. і Дубова А.В. (2010) пропонують двохетапну корекцію диселементозу. На першому етапі використовували ентеросорбент упродовж 14 днів. Для наступного етапу корекції застосували препарат "Тотема", який містить залізо, марганець і мідь [109, 110].

Українські дослідники з метою корекції мікроелементозів використовували біотик "Вітам", який містить мікроелементи у вигляді координаційних сполук із мефенамовою кислотою [58].

До недавнього часу найбільш популярними вважалися полівітаміни, до складу яких входили і мінеральні речовини (наприклад, "Комплівіт-Актив") [59, 111]. Проте на сьогодні простежується тенденція серед світових виробників до випуску окремо "вітамінних" та "мінеральних" препаратів. Дуже часто існує взаємодія на рівні організму, коли один компонент може впливати на ефекти іншого в позитивний або негативний бік [111, 112]. Однією із причин є антагонізм деяких вітамінів і мікроелементів між собою. Інша причина - порушення всмоктування вітамінів і мікроелементів у ШКТ [59, 112]. Побічною дією може бути індивідуальна непереносимість компонентів чи реакція організму на комплекси вітамінів із мінералами на етапі всмоктування, яка проявляється алергічною реакцією. Тому доцільніше застосовувати окремо вітаміни і мінерали в різний час дня [59, 106, 112, 113].

Проте для корекції диселементозу в новонароджених згадані вище препарати не застосовують.

Постнатальна профілактика дефіциту мікроелементів у дітей повинна проводитись із перших днів життя. Вона передбачає: тривале грудне вигодовування зі своєчасним введенням прикормів; дотримання режиму дня із достатнім перебуванням на свіжому повітрі; попередження і своєчасне

лікування рахіту, анемії, гіпотрофії, гострих респіраторних захворювань. Діти, які знаходяться на штучному вигодовуванні, повинні одержувати сучасні адаптовані суміші, що містять необхідні макро- і мікроелементи [57, 105].

Для корекції мікроелементозу в дітей зі ЗВУР нами було обрано препарат "Краплі Береш Плюс" від АТ "Береш Фарма" (Угорщина), оскільки він є водним розчином, у якому містяться в оптимальному співвідношенні життєво важливі макро- та мікроелементи. У ньому відсутні вітаміни, оскільки деякі вітаміни і мінерали можуть вступати у хімічні реакції і перешкоджати засвоєнню один одного у травному тракті, конкуруючи за спільні транспортні системи, проявляючи антагоністичні властивості. Препарат не містить вуглеводів, консервантів і барвників.

Точно збалансований вміст компонентів препарату, його безпечність (відсутність тератогенної дії та токсичних впливів навіть за умови тривалого застосування) й ефективність, висока біодоступність його компонентів, можливість застосування у дітей раннього віку, а також доступна вартість і зручність у застосуванні дозволяють включати препарат "Краплі Береш Плюс" у схеми відновної терапії для дітей зі ЗВУР [64, 68].

Беручи до уваги здатність МЕ до кумуляції, трансплацентарного транспорту й високу чутливість до них організму людини на ранніх етапах онтогенезу, стає очевидним, що немовлят і дітей грудного віку потрібно відности до групи високого ризику з розвитку мікроелементозалежних патологічних станів, що у подальшому диктує необхідність проведення їх корекції шляхом застосування сучасних мікроелементних препаратів.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічні методи

Робота виконана в Сумському державному університеті (ректор – А.В.Васильєв), Медичному інституті на кафедрі педіатрії з медичною генетикою (зав. кафедри - проф. В.Е.Маркевич), клінічною базою якої є Сумська обласна дитяча клінічна лікарня.

Відповідно до мети і завдань наукового дослідження проведене в динаміці клінічне обстеження 110 новонароджених дітей, з яких 100 новонароджених дітей зі ЗВУР та 10 здорових новонароджених. Дітей зі ЗВУР розподілили на 2 групи: основна - 70 новонароджених зі ЗВУР, яким проводилися корекція мікроелементозу і стандартне протокольне лікування, контрольна - 30 новонароджених зі ЗВУР, що знаходилися виключно на грудному вигодовуванні та отримували лише медикаментозну терапію за традиційними схемами.

Усі новонароджені обстежувалися за загальноприйнятою схемою: стан здоров'я матері, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів; антропометричні показники під час народження та протягом неонатального періоду, визначення гестаційного віку та морфофункціональної зрілості. Проводилась оцінка загального стану, соматичного та неврологічного статусу, реєстрували добовий приріст маси тіла та інші антропометричні показники.

Клінічне обстеження виконувалося з урахуванням даних акушерського та гінекологічного анамнезу матерів, особливостей перебігу вагітностей, вивчення історій пологів, карток новонароджених, об'єктивного статусу дітей, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. До клінічних методів дослідження входили визначення строку гестації та антропометричне обстеження новонароджених (маса та довжина тіла, обвід голівки та грудної клітки, масо-зростовий показник). Результати оцінювалися за шкалою

Ballard J.L. (1979) та таблицями Г.М.Дементієвої. Критеріями ЗВУР новонароджених були морфофункціональна незрілість та відставання від гестаційного віку на 2 і більше тижнів, а також масо-зростові параметри нижче 10-ї перцинтилі відповідно до визначеного терміну вагітності. Найбільше діагностичне значення мали показники морфофункціональної незрілості (у порядку зменшення): зниження смоктального рефлексу, схильність до гіпотермії, більш тонке та коротке волосся на голові, м'які хрящі вушних раковин, наявність пушкового волосся. Тривалі та виражені транзиторні стани (патологічна втрата первинної маси тіла, порушення терморегуляції), що свідчить про недостатній рівень адаптації під час народження.

Визначали стан трофіки шкіри, ступінь вираження підшкірно-жирової клітковини та зниження тургору м'яких тканин. Враховували зміни в функціональному стані нервової системи (м'язова дистонія, стан рефлекторної діяльності) та дихальної і серцево-судинної систем.

Особлива увага приділялася клінічним проявам ЗВУР та щоденній динаміці зростання маси тіла.

2.2. Лабораторні методи

Матеріалом для дослідження стали периферійна венозна кров та сеча новонароджених зі ЗВУР.

Кров для досліджень брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 години ранку натщесерце. У новонароджених та малюків протягом неонатального періоду використовували кров із залишків для біохімічних та інших лабораторних досліджень. Забрану кров вносили до центрифугованої пробірки, яку витримували в термостаті при температурі 37^0 С протягом 30 хвилин . Потім пробірку з кров'ю центрифугували протягом 15 хвилин при 4-6 тисяч об/хв, після чого відмивали у фізіологічному розчині NaCl та тричі центрифугували протягом 10 хвилин при 4-6 тисяч об/хв. Відмиті таким чином

еритроцити та сироватку крові зберігали в низькотемпературному холодильнику при t - 20^0 С протягом 20-30 днів.

Для вивчення значення дисбалансу мікроелементів у розвитку ЗВУР, вивчали вміст Zn та Pb в еритроцитах та сироватці крові. Для цього використовували тричі відмиті у фізіологічному розчині хлористого натрію еритроцити та сироватку крові новонароджених.

Перед дослідженням визначали вагу відмитих еритроцитів. Потім поміщали їх до сушильної шафи при температурі 105^0 С і висушували до постійної ваги. Висушені еритроцити вкладали у фарфорових тиглях у муфельну піч при температурі 450^0 С і витримували дві доби до появи білястого кольору. Після зважування золи розраховували загальну кількість мінеральних речовин. За різницею ваги сухого залишку еритроцитів і золи вираховували кількість органічних речовин. Отриману золу розчиняли в 10% соляній та азотній кислотах і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Для визначення вмісту мікроелементів у сироватці крові до 1 мілілітра сироватки додавали по 1 мілілітрі соляної та азотної кислот і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Для визначення мікроелементного забезпечення сечі проводили її забір у стерильний посуд під час сечовипускання після гігієнічного туалету зовнішніх статевих органів. Для виключення впливу на екскрецію мікроелементів добових ритмів досліджували лише ранкову порцію сечі, яку збирали о 8-10 годині ранку. Приготування проб сечі для дослідження мікроелементів здійснювали тим самим способом, що й сироватки крові.

Вміст мікроелементів визначався методом атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). Вказаний метод базується на явищі поглинання світла вільними атомами хімічних елементів, для кожного з яких властива певна довжина хвилі випромінювання, при якому відбувається атомне поглинання. Досліджувана проба під впливом полуменевого атомізатора переходить у стан атомної пари.

Шар атомної пари внаслідок просвічування джерелом світла випромінює відповідну для кожного елемента довжину хвилі. При цьому атоми основного незбудженого рівня переходять на більш високі збуджені рівні. Ці переходи фіксуються монохроматором і передаються на фотоприймач. Отриманий електросигнал реєструється і результат висвічується на дисплеї.

Висока чутливість методу дозволяє застосовувати його для визначення низького вмісту елементів без попереднього концентрування з єдиною серією стандартів.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми “Exel”. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико - біологічних досліджень.

Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m), середньоквадратичне відхилення (σ). За допомогою критерію Ст’юдента (t) визначали показник достовірності (P). Показники парної кореляції використовували для оцінки характеру та ступеня взаємозв’язку між різними параметрами.

Цифрові величини наведені в таблицях та на графіках.

Комісія біомедичної етики Медичного інституту Сумського державного університету дала згоду на проведення наших досліджень.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОНАРОДЖЕНИХ

3.1. Клінічна характеристика здорових новонароджених

Обстежено 10 здорових новонароджених дітей, а також їх матері. Термін гестації складав 39,4 ± 0,16 тижнів. Маса тіла дітей при народженні становила 3580 ± 82,59 г, довжина тіла – 51,5 ± 0,65 см, окружність голови досягала 35,1 ± 0,42 см, окружність грудної клітки - 34,6 ± 0,28 см, коефіцієнт маса-зріст - 68,7 ± 1,23. За шкалою Апгар оцінку 7-8 балів на 1-й та 5-й хвилині отримали 10 % (1) дітей, а решта 90 % (9) – відповідно 8-9 балів. Обвиття пуповини навколо шиї та тулуба мало місце у 10 % (1) дітей.

Грудне вигодовування розпочато у першу добу життя у всіх дітей. При обстеженні цих дітей, шкірні покриви і видимі слизові були чистими і мали блідо-рожевий колір. Еластичність шкіри, турор тканин і тонус скелетних м'язів були у задовільному стані. Патологічних відхилень зі сторони внутрішніх органів не виявлялось. Морфофункціональних ознак незрілості, стигм дизембріогенезу не визначалось.

Транзиторна втрата початкової маси тіла не перевищувала 5 % і спостерігалася не більше 5-6 днів. На момент виписки з пологового будинку 90% (9) новонароджених відновлювали свою початкову масу.

В задовільному стані на 5-у добу життя з пологового будинку виписано 90 % (9) новонароджених, решта 10% (1) – на 7-у добу.

Середній вік обстежених жінок складав 23,8 ± 1,26 років. Майже всі жінки (90 %), які народили здорових доношених дітей, знаходились під диспансерним спостереженням акушерів-гінекологів у жіночій консультації. Слід зауважити, що вперше завагітніли 60 % (6) жінок, фонові функціональні та симптоматичні захворювання (хронічний гастродуоденіт, нейроциркуляторна

дистонія за гіпертонічним типом, дифузний зоб, бактеріальний вагіноз, пієлонефрит в стадії ремісії) були виявлені у кожної 3-ї жінки, що становить 33,3 % (3). Акушерський анамнез був обтяженим у 10 % (1) матерів медичними абортами. Серед ускладнень вагітності діагностувалися: загроза переривання вагітності у 20 % (2), гестоз 1-ї половини вагітності - у 10 % (1), анемія вагітних - у 33,3 % (3) обстежених.

Отже, ранній неонатальний період у здорових новонароджених оцінювався як фізіологічна адаптація до позаутробного життя і протікав без відхилень від норми. В той же час преморбідний фон, на якому розвивалася вагітність, характеризувався екстрагенітальною патологією та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом у кожної третьої жінки. Ці показники характеризують зниження резистентності організму та репродуктивного здоров'я жінки особливо в несприятливих екологічних та соціально-економічних умовах сьогодення.

3.2. Клінічна характеристика новонароджених зі ЗВУР

Відповідно до мети і завдань наукового дослідження, проведено в динаміці комплексне клініко-лабораторне та функціональне обстеження 100 новонароджених дітей зі ЗВУР. Дітей розподілили на 2 групи: основна – 70 новонароджених із ЗВУР, яким проводилась корекція мікроелементозу і стандартне протокольне лікування, контрольна – 30 новонароджених із ЗВУР, що знаходились виключно на грудному вигодовуванні, та отримували лише медикаментозну терапію за традиційними схемами.

Клінічна оцінка стану здоров'я немовлят проведена за загальноприйнятою схемою, що включала аналіз здоров'я матері, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів, оцінку неонатальної адаптації, антропометричних показників під час народження, та упродовж неонатального періоду аналіз захворюваності, даних лабораторного обстеження.

Критеріями ЗВУР новонароджених була морфофункціональна незрілість та відставання від гестаційного віку на 2 і більше тижнів, а також масо-зростові параметри нижче 10-ї перцинтилі відповідно до визначеного терміну вагітності [15].

Найбільше діагностичне значення мали показники морфофункціональної незрілості: зниження смоктального рефлексу, схильність до гіпотермії, більш тонке та коротке волосся на голові, м'які хрящі вушних раковин, наявність пушкового волосся.

Розподіл новонароджених за варіантами ЗВУР не проводився. Проте аналіз історій хвороб немовлят свідчить, що найчастіше у новонароджених зустрічається гіпотрофічний варіант ЗВУР, дещо рідше два інші варіанти, що збігається з літературними даними стосовно цієї патології [8, 9, 15].

Віковий склад жінок, які народили дітей з ознаками ЗВУР, коливався в межах від 18 до 42 років. Серед цих жінок вперше завагітніли 56 % (56), а перші пологи мали **6**6 % (66). Обтяжений акушерський анамнез спостерігався в 26 % (26) випадків. Медичні аборти в анамнезі мали 20 % (20) матерів.

Фонові захворювання (хронічний пієлонефрит, нейроциркуляторна дистонія за кардіологічним та змішаним типом, дифузний зоб 1 ст.) були виявлені у 36 % (36) жінок. Серед ускладнень вагітності кольпіт діагностований у 30 % (30) жінок, загроза переривання вагітності - у 46 % (46), анемія вагітних – у 100 % (100) жінок, хронічна фетоплацентарна недостатність у 60 % (60), гестоз першої половини вагітності - у 23 % (23) вагітних, другої половини вагітності – у 30 % (30), ГРВІ в другій половині вагітності – у 20 % (20).

Серед ускладнень пологів передчасне відходження навколоплідних вод спостерігалося у 36 % (36) обстежених, первинна слабість пологової діяльності - у 20 % (20).

Розподіл новонароджених дітей на групи здійснювали до початку лікування. Антропометричні показники фізичного розвитку новонароджених зі ЗВУР та здорових немовлят наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Антропометричні показники фізичного розвитку здорових новонароджених та дітей зі ЗВУР

Показник	Новонароджені		
	Новонароджені зі ЗВУР		Здорові новонароджені (n=10)
	Діти, які отримували корекцію (n=70)	Діти, які отримували стандартну терапію (n=30)	
Гестаційний вік, тижнів	38,6 ± 0,46	38,7 ± 0,43	39,4 ± 0,16
Маса тіла, г	2438,5 ± 54,15 P***, p_1***	2742 ± 37,44 p_1***	3580 ± 82,59
Довжина тіла, см	48,2 ± 0,34 p_1***	48,6 ± 0,53 p_1***	51,5 ± 0,65
Окружність голови, см	33,55 ± 0,27 p_1***	33,6 ± 0,37 p_1*	35,1 ± 0,42
Окружність грудної клітки, см	31,7 ± 0,39 p_1***	32,6 ± 0,51 p_1***	34,6 ± 0,28

Примітка: p – достовірність різниці показників відносно групи дітей, які отримували стандартну терапію; p_1 - достовірність різниці показників відносно групи здорових новоеароджених:

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$

Практично всі досліджувані діти мали ознаки перинатально гіпоксичного ураження нервової системи різного ступеня тяжкості. Серед синдромів ураження нервової системи переважав синдром збудження. У 5 (16,6 %) малюків основної групи та 2 (6,7 %) новонароджених із групи порівняння в ранньому неонатальному періоді був виявлений синдром вегетовісцеральних розладів, що проявлявся порушенням мікроциркуляції, терморегуляції і моторики шлунково-кишкового тракту. Тривалі та виражені транзиторні стани (патологічна втрата первинної маси тіла, порушення терморегуляції) мали місце у 53,3 % (16) малюків основної групи, що свідчить про недостатній рівень адаптації при народженні.

РОЗДІЛ 4

ОПТИМІЗАЦІЯ ВМІСТУ ЦИНКУ І СВИНЦЮ ТА ЇХ БАЛАНСУ В БІОСЕРЕДОВИЩАХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Дисбаланс МЕ, а також високий рівень метаболічних процесів і функціональна незрілість органів і систем у новонароджених зі ЗВУР, обумовлюють актуальність пошуку шляхів корекції порушень вмісту та балансу мікроелементів у даної групи новонароджених.

Обстежено 110 новонароджених, з яких 100 дітей зі ЗВУР та 10 здорових немовлят. Дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, що знаходилися на лікуванні у відділенні патології новонароджених та відділенні недоношених дітей Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, розподілили на 2 групи. Основна – 70 новонароджених зі ЗВУР, які отримували препарат “Краплі Береш Плюс” і стандартне протокольне лікування, та група порівняння, до якої увійшли 30 новонароджених зі ЗВУР, що заходилися на грудному вигодовуванні та отримували медикаментозну терапію за традиційною схемою.

Для корекції мікроелементозу ми обрали водний розчин (для перорального застосування) "Краплі Береш Плюс". Оскільки це розчинний біоелементовмісний концентрат, у якому містяться в оптимальному співвідношенні життєво важливі 14 мікроелементів, у тому числі цинк і залізо, що зв’язані з органічними речовинами (гліцин, бурштинова, аскорбінова, виннокам’яна та інші кислоти). Органічні речовини покращують всмоктування елементів, підвищують їх біодоступність та проявляють антиоксидантні властивості.

Призначали "Краплі Береш Плюс" із розрахунку 1 крапля на кілограм маси тіла пацієнта на добу. Добову дозу розділяли на 2 прийоми. Тривалість терапії становила три тижні (до моменту виписки зі стаціонару). При

повторному антропометричному обстеженні отримано дані, що свідчили про позитивну динаміку антропометричних показників (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка антропометричних даних за період спостереження у дітей досліджуваних груп (M ± m)

Показник	Новонароджені зі ЗВУР	
	Основна група (n=70)	Група порівняння (n=30)
Маса тіла, г	591,8 ± 59,4	528,7 ± 31,5
Довжина тіла, см	3,0 ± 0,27	2,9 ± 0,49
Окружність голови, см	2,2 ± 0,74	2,1 ± 0,86
Окружність грудної клітки, см	2,5 ± 0,46	2,3 ± 0,62

Необхідно зазначити, що включення препарату "Краплі Береш Плюс" до курсу реабілітаційної терапії у новонароджених зі ЗВУР сприяло вираженій позитивній динаміці прибавки маси тіла на першому місяці життя. Результати опитування матерів продемонстрували, що на фоні застосування цього препарату відбулися позитивні зміни поведінкових реакцій та більш швидке відновлення смоктального рефлексу. У більшості дітей спостерігали покращання загального стану, зменшення проявів синдрому підвищеної нервоворефлекторної збудливості, нормалізацію сну. Жодних ускладнень та побічних ефектів за період приймання препарату "Краплі Береш Плюс" виявлено не було.

У немовлят обмін мікроелементів дуже напружений, про що свідчить високий відсоток утримання їх в організмі, та переважання ренального їх виведення над інтестинальним. Вміст цинку в біосередовищах новонароджених зі ЗВУР знижений (рис. 4.1, 4.2), оскільки вивільнення цих мікроелементів із депо відбувається інтенсивніше, ніж їх надходження з грудним молоком [45,

114]. На нашу думку, дисбаланс більшості мікроелементів у новонароджених посилюється перинатальною патологією, незбалансованим штучним вигодовуванням, наявністю ЗВУР.

Кожна патологія у дитини має свій мікроелементний портрет, що відображає участь окремих компонентів у патогенезі [6, 115]. Цинк належить до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності організму людини мікроелементів. За поширенням в організмі людини він посідає друге місце після заліза.

Встановлено, що в перші дні після народження навіть для здорових доношених новонароджених властивий низький рівень цинку. Відновлення його вмісту до нормативного показника (>13 мкмоль/л) відбувалося у них до кінця неонатального періоду.

У групі дітей зі ЗВУР до початку призначення корекції препаратом "Краплі Береш Плюс" зафіксовано вкрай низький рівень зазначеного мікроелементу, який був значно нижчим від такого у здорових дітей (рис.4.1). Вважається, що концентрація цинку в сироватці нижче 8 мкмоль/л є прогностично несприятливою ознакою [45, 114].

Оскільки цинк відіграє роль важливого ростового фактора, клінічними проявами антенатального дефіциту цинку можна вважати морфофункціональну незрілість, недоношеність, особливо в комбінації із синдромом ЗВУР, наявність синдрому ЗВУР при доношеній вагітності.

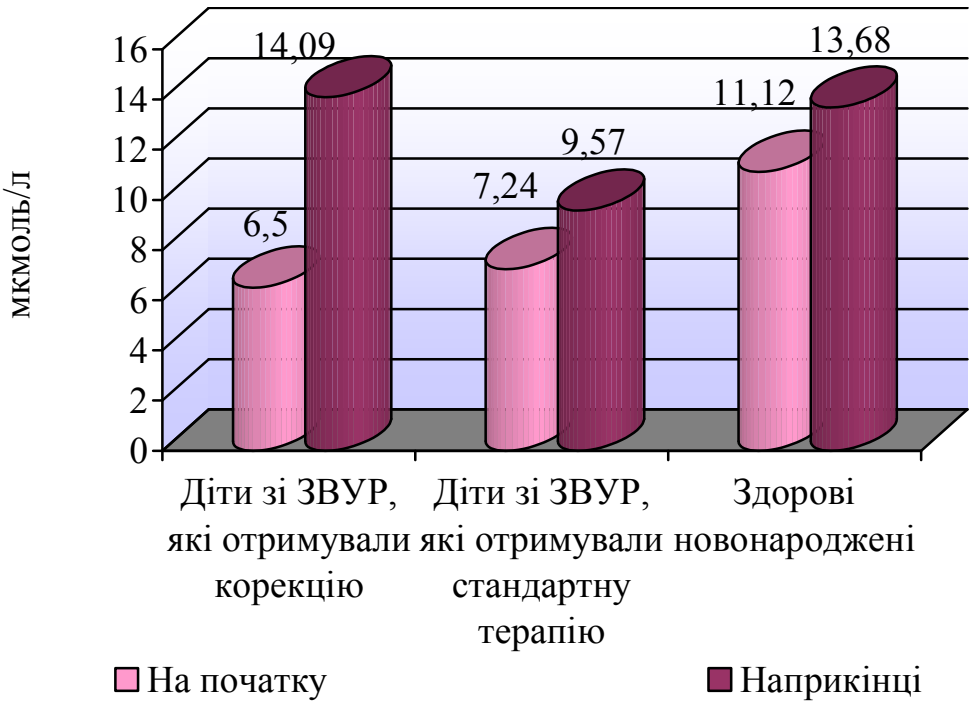

Рисунок 4.1. Динаміка вмісту цинку в сироватці дітей зі ЗВУР та здорових новонароджених (мкмоль/л)

Отже, на фоні застосування препарату “Краплі Береш Плюс” рівень цинку в сироватці крові збільшився і навіть перевищив вміст цинку в сироватці здорових новонароджених.

Ще більш значні порушення зафіксовані при дослідженні вмісту цинку в еритроцитах новонароджених із ЗВУР (рис. 4.2.). Еритроцитарний вміст цинку до початку лікування у дітей зі ЗВУР був більш, ніж в 2,5 рази меншим ($p<0,05$) від показника здорових доношених дітей.

Таким чином, для малюків із ЗВУР властивим є низький рівень цинку в еритроцитах, який зберігається протягом першого місяця життя дитини. Це свідчить не тільки про порушення його доставки в еритроцити антенатально,

але і про збереження нестачі цього мікроелемента та неможливість адекватного засвоєння даною групою дітей і в постнатальному періоді.

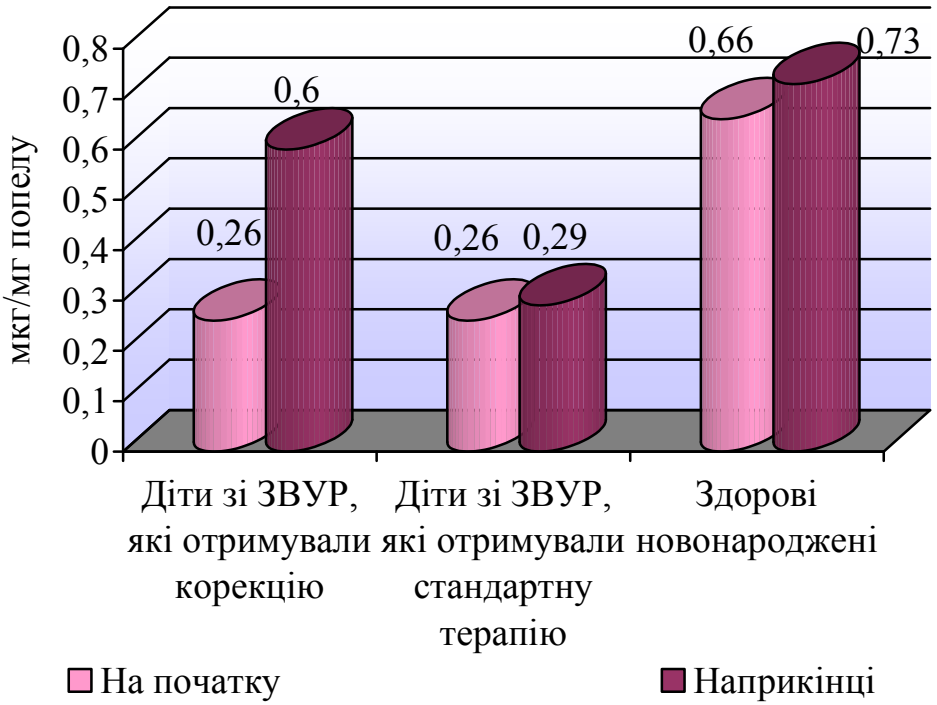

Рисунок 4.2. Динаміка вмісту цинку в еритроцитах дітей зі ЗВУР і здорових новонароджених (мкг/мг попелу)

Внаслідок використання препарату “Краплі Береш Плюс” рівень цинку в еритроцитах крові збільшився більш, ніж у 2 рази.

Відомо, що екскреція цинку із сечею забезпечує корекцію споживання даного елемента. Приблизно 10 % цинку виводиться з організму через нирки [115], тому дослідження його вмісту в сечі важливе для контролю можливих патологічних втрат.

Встановлено, що втрати цинку із сечею залежать від гестаційного віку та зрілості новонародженого - чим нижчі ці показники, тим вищий рівень цинку в сечі [45, 114], що, можливо, пов'язано з функціональною незрілістю сечовидільної системи (рис.4.3).

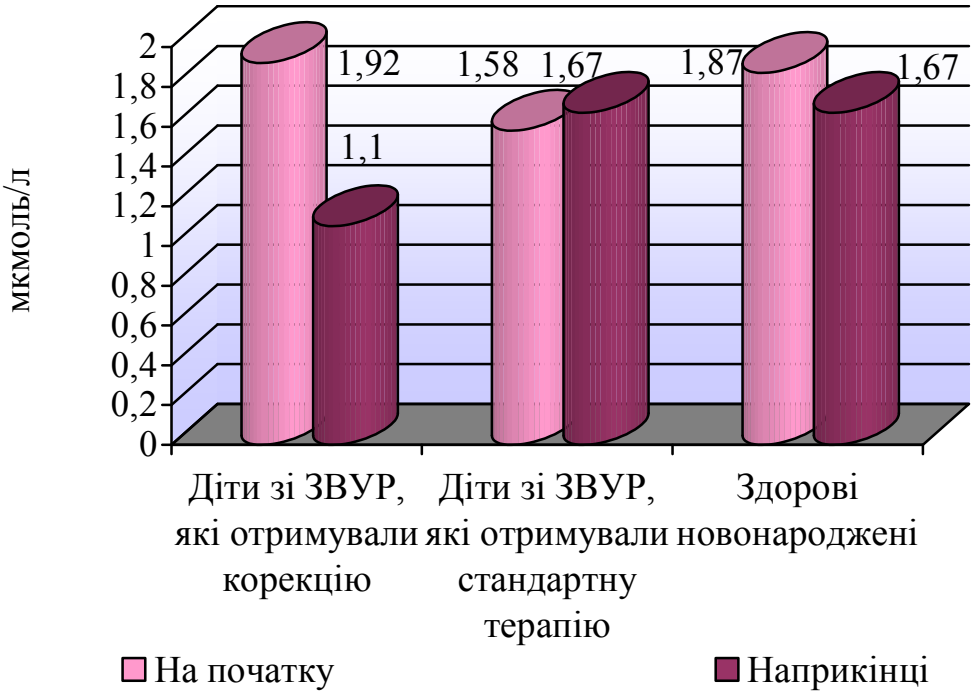

Рисунок 4.3. Динаміка вмісту цинку в сечі дітей зі ЗВУР та здорових новонароджених (мкмоль/л)

Запропонований метод корекції позитивно вплинув на екскрецію цинку – вона достовірно зменшилася (рис. 4.3). Виявлені особливості, можливо, є проявом цинкозберігаючого ефекту внаслідок дії препарату.

Отже, на фоні застосування препарату "Краплі Береш Плюс" рівень цинку в сироватці крові та еритроцитах ($p<0,001$) збільшився, а в сечі, навпаки, ($p<0,01$) зменшився. Зважаючи на це, не підлягає сумніву важливість даного методу корекції, оскільки він забезпечує оптимальне засвоєння цинку в новонароджених дітей зі ЗВУР.

В умовах антропогенного забруднення навколишнього середовища відбуваються надходження й нагромадження в організмі новонароджених

токсичних елементів, у тому числі біохімічного антагоніста цинку свинцю, що може конкурувати із цинком і перешкоджати його засвоєнню. У новонароджених із ЗВУР, особливо недоношених, через незрілість функціональних систем спостерігається феномен використання в метаболізмі елементів-двійників, схожих за молекулярною вагою, але таких, що не виконують фізіологічної ролі [101]. У наших дослідженнях (рис. 4.4, 4.5, 4.6) ця гіпотеза знайшла підтвердження.

Враховуючи здатність свинцю проникати через плаценту та викликати затримку розвитку плода, високий вміст даного елемента у сироватці крові дітей із ЗВУР є закономірним [45, 101]. У той самий час перевищення токсичного рівня (0,48 мкмоль/л) не було зафіксовано у жодному випадку [101].

При дослідженні концентрації свинцю в сироватці дітей зі ЗВУР з'ясовано, що його рівень на початку лікування перевищував такий у здорових доношених новонароджених в 2,6 раза (рис.4.4). Високий рівень свинцю в сироватці крові свідчить про можливу роль даного токсичного мікроелемента в патогенезі ЗВУР.

Вірогідно, що надлишок свинцю не тільки сприяє виникненню затримки розвитку плода, але може і провокувати формування більш важких природжених вад.

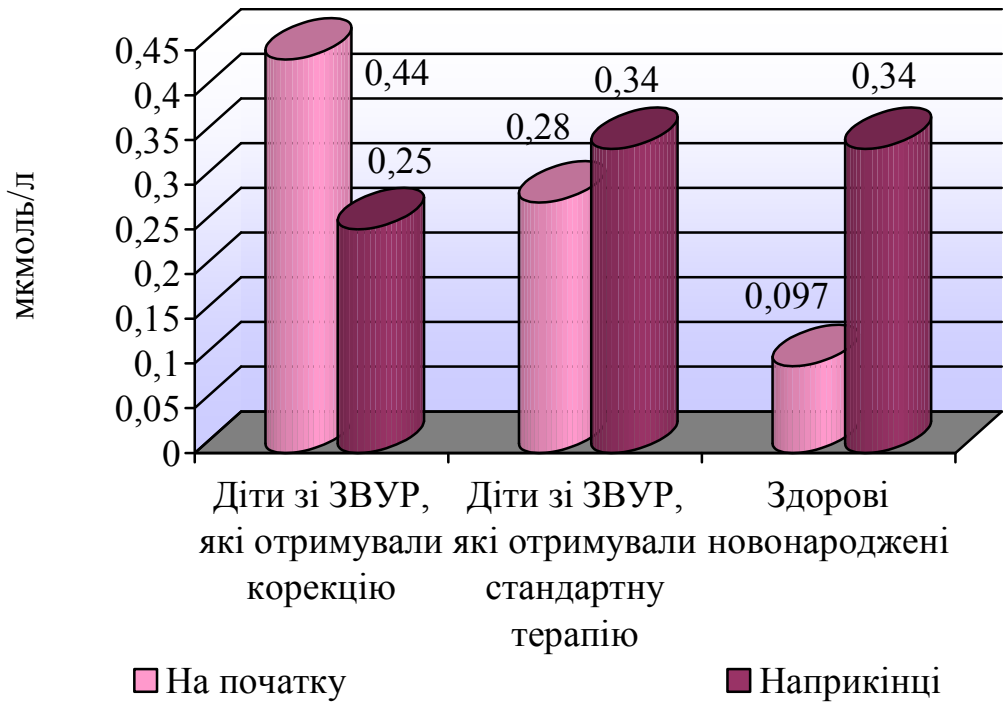

Рисунок 4.4. Динаміка вмісту свинцю у сироватці крові дітей зі ЗВУР та здорових новонароджених (мкмоль/л)

В результаті застосування препарату "Краплі Береш Плюс" концентрація даного МЕ у сироватці крові дітей зі ЗВУР зменшилась майже вдвічі.

Біомаркером впливу надлишку свинцю є його вміст в еритроцитах, який зростає пропорційно накопиченню цього важкого металу в м’яких тканинах та відображає наявність тривалого контакту з даним мікроелементом [102].

Встановлено, що новонароджені зі ЗВУР у перші дні життя мали вищий вміст свинцю в еритроцитах [101], який в 1,7 раза перевищував такий у здорових доношених дітей (рис. 4.5).

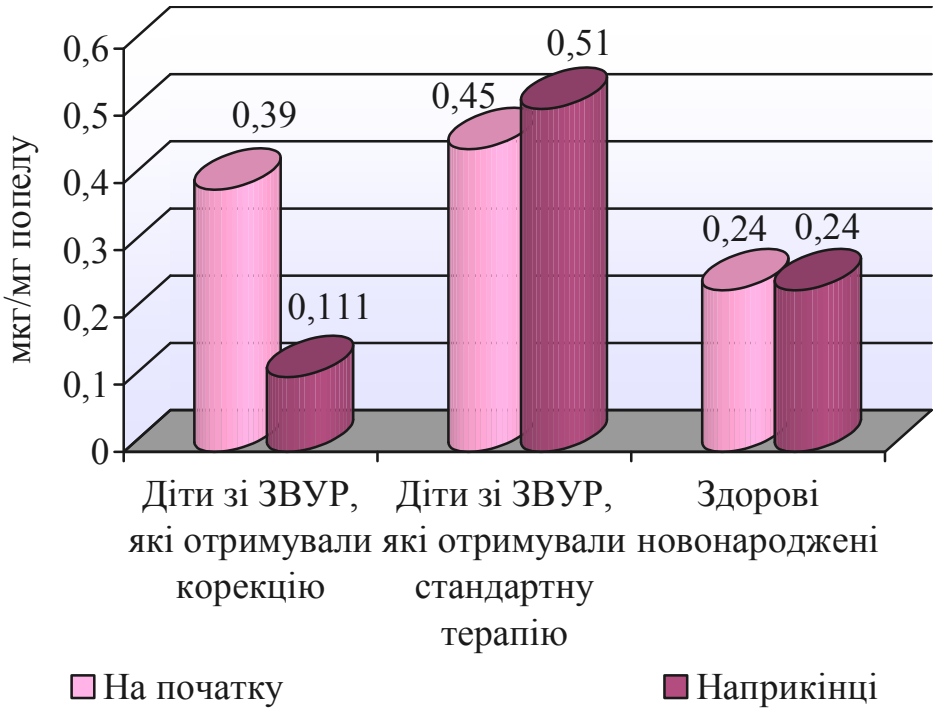

Рисунок 4.5. Динаміка вмісту свинцю в еритроцитах дітей зі ЗВУР і здорових новонароджених (мкг/мг попелу)

Вміст свинцю в еритроцитах крові дітей зі ЗВУР, які отримували корекцію препаратом “Краплі Береш Плюс” знизився більш, ніж в 3 рази порівняно із початковим його рівнем, і вдвічі порівняно із вмістом свинцю в еритроцитах крові здорових дітей.

Екскреція токсичних мікроелементів із сечею відображає можливість кумуляції важкого металу. Елімінація свинцю через нирки є основним шляхом його виведення, на частку якого припадає близько 75 % [105].

Тобто, загальною особливістю вмісту свинцю у сечі новонароджених зі ЗВУР є його низький рівень відносно здорових новонароджених (рис.4.6). Незначна елімінація свинцю нирками сприяє накопиченню його в організмі, що може чинити негативний вплив на організм дитини [45, 114].

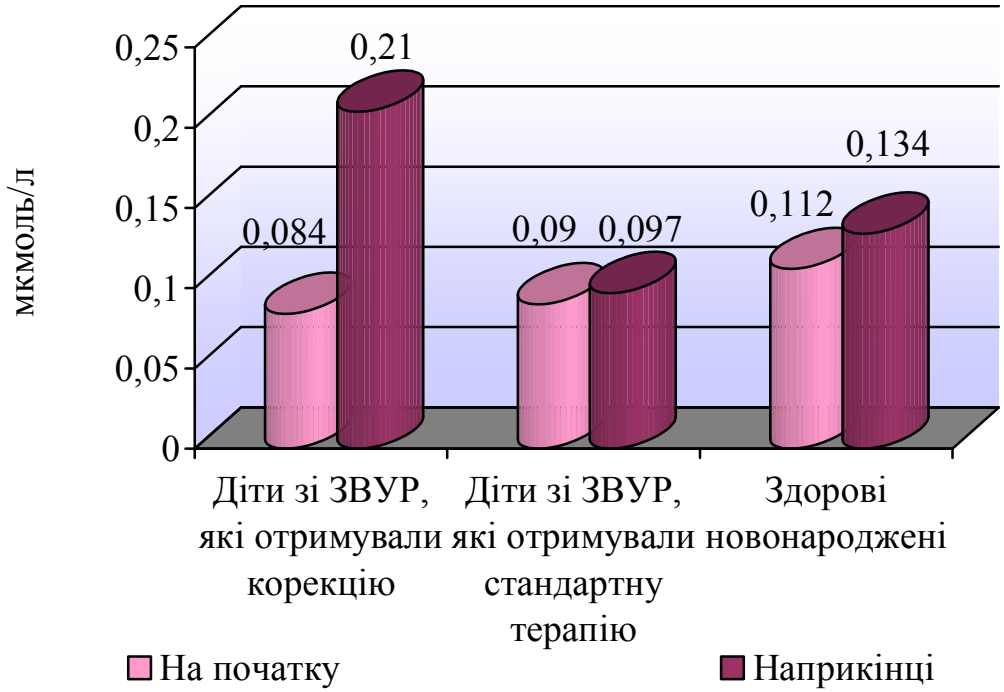

Рисунок 4.6. Динаміка вмісту свинцю в сечі дітей зі ЗВУР і здорових новонароджених (мкмоль/л)

Встановлено, що виведення свинцю нирками було вищим у 2 рази у тих дітей, які отримували корекцію препаратом "Краплі Береш Плюс".

За результатами досліджень, застосування препарату “Краплі Береш Плюс” сприяло зниженню вмісту свинцю у сироватці крові та еритроцитах і значно підвищеній елімінації токсичного МЕ із сечею.

Отже, аналіз мікроелементного забезпечення новонароджених зі ЗВУР свідчить про досить виражені порушення балансу та метаболізму цинку і накопичення токсичного свинцю, що потребують корекції.

Включення препарату "Краплі Береш Плюс" до курсу реабілітаційної терапії у новонароджених зі ЗВУР сприяло вираженій позитивній динаміці

приросту маси тіла. У більшості дітей спостерігали покращання загального стану, зменшення проявів синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, нормалізацію сну.

Призначення препарату "Краплі Береш Плюс" новонародженим зі ЗВУР забезпечувало відновлення сироваткової концентрації цинку і значне зростання їх вмісту в еритроцитах. Застосування препарату сприяло зниженню вмісту токсичного свинцю в сироватці крові та еритроцитах шляхом підвищення його елімінації із сечею.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що препарат "Краплі Береш Плюс" має доведену ефективність стосовно нормалізації вмісту життєво важливих мікроелементів у біосередовищах новонароджених зі ЗВУР, а також позитивно впливає на динаміку основних антропометричних показників та клінічних синдромів, що супроводжують дану патологію. Препарат "Краплі Береш Плюс" - це новий крок у комплексній профілактиці, лікуванні та реабілітації, що підвищує резистентність організму та адаптаційні можливості новонароджених зі ЗВУР на донозологічному етапі.

ВИСНОВКИ

1. Включення препарату "Краплі Береш Плюс" до курсу реабілітаційної терапії у новонароджених зі ЗВУР сприяло вираженій позитивній динаміці темпів приросту маси тіла. У більшості дітей спостерігали покращення загального стану, зменшення проявів синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, нормалізацію сну.
2. Призначення препарату "Краплі Береш Плюс" новонародженим зі ЗВУР забезпечувало відновлення сироваткової концентрації цинку і значне зростання його вмісту в еритроцитах. Застосування препарату сприяло зниженню вмісту токсичного свинцю в сироватці крові та еритроцитах шляхом підвищення елімінації його із сечею.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Прокопів І.В. Затримка розвитку плода залежно від соціально-економічного статусу та акушерської патології матері / І.В. Прокопів, І.В. Пирогова // Практична медицина. – 2009. - № 3. – с.107-110.
2. Казанцева И.А. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция у новорожденных детей с задержкою внутриутробного развития: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.09 / И.А.Казанцева; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2008. – 26с.
3. Нагаєва Е.В. Внутриутробная задержка роста / Е.В. Нагаєва // Педиатрия. – 2009. - № 5. – с. 140-146.
4. Pulver LS. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infant / [LS Pulver, G Guest-Warnick, GJ Stoddart et al.]; // Pediatrics. 2009; 136 (6): p. 1072 – 1077.
5. Хурасева А.Б. Современный вигляд на проблему синдрома ЗВУР плода (обзор литературы) / А.Б. Хурасева // Гинекология. – 2007. - № 5. - с. 40-45.
6. Аналитические методы оценки содержания микроэлементов у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / [Н.А.Соколова, М.И. Савина, Р.Т. Тогузов и др.]; // Клиническая лабораторная діагностика. – 2006. - № 12. – с. 7 – 9.
7. Мирошниченко М.С. Анализ смерности при задержке внутриутробного развития плода в Харьковской области / М.С. Мирошниченко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. - № 1. - с. 155- 159.
8. Мартынова И.В. Ведущие факторы риска и дифференциальная диагностика задержки внутриутробного роста плода: дис. … канд. мед. наук: 14.00.01 / И.В. Мартынова; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2006. – 126 с.
9. Флоренсов В.В. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода: дис. … д-ра мед. наук: 14.00.01 / В.В. Флоренсов; Иркутский государственный медицинский университет. – Иркутск, 2004. – 224 с.

10. Качанова Л.А. Физическое и нервно-психическое развитие детей младшего школьного возраста, рожденных с задержкой внутриутробного развития: дис. … д-ра мед. наук: 14.00.09 / Л.А. Качанова; Ивановская государственная медицинская академия. – Иваново, 2003. – 149 с.
11. Newburn-Cook C.V. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review / C.V. Newburn-Cook, J.E. Onyskiv // Health Care Women Int. – 2005. oct.; 26 (9): p. 852 – 875.
12. Боровка Е. Особенности ведения пациенток с идиопатической формой задержки внутриутробного роста плода / Е. Боровка, О. Билявская, Н.Мартынова // Врач. – 2006. - № 9. - с. 61 – 63.
13. Полянчикова О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.01 / О.Л. Полянчикова; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2010. – 44 с.
14. Кудряшова А.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода: автореф. … дис. д-ра мед. наук: 14.00.09 / А.В. Кудряшова; Московская государственная медицинская академія. – Москва, 2006. – 42 с.
15. Валид М.С.А. Комплексная оценка функционального состояния системы мать-плацента-плод у беременных с задержкой внутриутробного развития плода: дис. … канд. мед. наук: 14.00.01 / М.С.А. Валид; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2006. – 126 с.
16. Бычкова А.Б. Интранатальное состояние плода с задержкой внутриутробного развития / А.Б. Бычкова, В.Е. Родзинский // "Трудный пациент". – 2006. - № 2. – с. 45 – 50.
17. Маркін Л.Б. Затримка розвитку плода (діагностика, профілактика, лікування) / Л.Б. Маркін // Лікування та діагностика. – 2003. - № 2. - с. 41 – 44.
18. Гальченко Е.В. Задержка внутриутробного развития плода / Е.В. Гальченко // Дніпровський медичний часопис. – 2010. - № 1. – с. 12 – 13.

19. Степанюк А.Г. До питання щодо затримки внутрішньоутробного розвитку плода / А.Г. Степанюк, В.Д. Гриб // Здоровье женщины. - 2008. - № 4. – с. 95 – 96.
20. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода / [О.Л. Полянчикова, Г.М. Бурдуш, В.А. Кузнецова и др.]; // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 2. – с. 34 – 36.
21. Быстрова К.С. Гипотеза вспомагательного механизма регуляции внутриутробного роста человека / К.С. Быстрова // Педиатрия. – 2010. - №1. – с. 7 – 13.
22. Серов В.Н. Синдром задержки развития плода / В.Н. Серов // Здоровье женщины. – 2009. - № 6. – с. 169 – 170.
23. Хурасева А.Б. Современные представления об этиопатогенезе задержки внутриутробного развития плода / А.Б. Хурасева // Consilium Medicum. – 2009. - № 6.
24. Сотникова Н.Ю. Исследование маркеров апоптоза иммунокомпетентных клеток при синдроме ЗВР плода / Н.Ю. Сотникова, А.В. Кудряшова, М.В.Веденеева // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2007. - № 2. – с. 8 – 11.
25. Сотникова Н.Ю. Механизмы регуляции гуморальных иммунных реакций при синдроме ЗРП / Н.Ю. Сотникова // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 1. – с. 23 – 26.
26. Ситнікова В.О. Патоморфологічні особливості фетоплацентарного комплексу при гіпоксії і синдромі затримки розвитку плода: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.01.01 / В.О. Ситнікова; Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2008. – 38 с.
27. Копцева А.В. Особенности течения периода адаптации и совершенствование реабилитации недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А.В. Копцева, О.В. Иванова, А.Ф. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. - № 3. – с. 181 – 185.

28. Маркін Л.Б. Моніторинг стану плода в разі затримки його росту / Л.Б.Маркін // Здоровье женщины. – 2009. - №10. – с. 121 – 123.
29. Прокопів І.В. Затримка розвитку плода залежно від соціально-економічного статусу та акушерської патології матері / І.В. Прокопів, В.І. Пирогова // Практична медицина. – 2009. - № 3. – с. 107 – 110.
30. Особливості розвитку дітей з внутрішньоутробною затримкою росту / [С.М.Янута, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко, В.П. Присяжнюк]; // Современная педиатрия. – 2008. - № 3. – с. 121 – 123.
31. Данкович Н.А. Клинико-патологическое обоснование прогнозирования, діагностики и лечения патологии пубертатного периода у девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития / А.Н. Данкович // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. - № 2. – с. 114 – 117.
32. Данкович Н.О. Особливості соматичної захворюваності, розумового, психоемоціонального та фізичного розвитку із затримкою внутрішньоутробного розвитку / О.Н. Данкович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. - № 1. – с. 138 – 140.
33. Копцева А.В. Особенности течения периода адаптации и совершенствование реабилитации недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А.В. Копцева, О.В. Иванова, А.Ф. Виноградова // Современная педиатрия. – 2009. - № 4. – с. 178 – 186.
34. Михеева Н.Г. Совершенствование пренатальной диагностики задержки внутриутробного развития плода при применении региональных нормативов фетометрии / Н.Г. Михеева, М.В. Медведев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. - № 5. – с. 40 – 43.
35. Резніченко Г.І. Корекція порушень фосфоліпідного обміну при гіпотрофії плода – шлях до зменшення захворюваності новонароджених / Г.І.Резніченко, Ю.Г. Резніченко // Здоровье женщины. – 2007. - № 1. – с. 245 – 248.
36. Василенко Н.В. Стан здоров’я дітей першого року життя, які народилися доношеними із затримкою внутрішньоутробного розвитку: автореф. дис. …

канд. мед. наук: 14.01.10 / Н.В. Василенко; Дніпропетровська державна медична академія. – Дніпропетровськ, 2004. – 23 с.

37. Чугунова Л.О. Метаболическая коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с ЗВР в неонатальном периоде / О.Л. Чугунова, В.С.Сухоруков, Н.А. Казанцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. - № 2. – с. 13 – 18.
38. Марковський В.Д. Макроскопические и микроскопические особенности сердец плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития в сроке гестации 36 - 41 недель / В.Д. Марковський, В.В. Гаргин, М.С.Мирошниченко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. - №1. – с. 77 – 80.
39. Nobili V. Low birth and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic rewiew / V Nobili, A Alisi, N Panera, C Aqostoni // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2008; 6 (2): p. 241 – 247.
40. Longas AF. Children born small for gestational age: multidisciplinary approach / AF Longas, JI Labarta, E Mayayo // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2009; 6 (Suppl 3): p. 324 – 325.
41. Леженко Г.О. Застосування замісної імунотерапії при лікуванні дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку / Г.О. Леженко, Ю.Г. Резніченко // Перинатология и педиатрия. – 2009. - № 1. – с. 95 – 98.
42. Данкович Н.О. Прогнозуваня та профілактика патології пубертатного періоду у дівчат, народжених із затримкою внутрішньоутробного розвитку: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.01.01 / Н.О. Данкович; Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2005. – 23 с.
43. Mericq V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life / V.Mericq // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2008; 6 (2): p. 241 – 247.
44. Найдьонова О.В. Морфологічна характеристика фетоплацентарної системи в строку гестації 20–27 тижнів при затримці внутрішньоутробного розвитку плода: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.03.02 / О.В. Найдьонова; Луганський державний медичний університет. – Харків, 2002. – 15 с.

45. Значення дефіциту та дисбалансу мікроелементів у системі мати-плацента-плід у разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода / [В.Е. Маркевич, Л.О. Турова, І.В. Тарасова, В.В. Маркевич]; // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. - № 6. – с. 12 – 16.
46. Randhawa RS. The insulin-like factor system and fetal growth restriction / RS.Randhawa // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2008; 6 (2): p. 235 – 240.
47. Борисова О.Б. Імунотропна дія деяких ессенціальних і токсичних мікроелементів в умовах фонової експозиції / О.Б. Борисова, О.В. Репінська // Практична медицина. – 2006. - № 2. – с. 28 – 33.
48. Чмиленко Т.С. Методичний підхід до складання мікроелементного портрету захворювання за вмістом цинку, нікелю, плюмбуму, феруму та купруму у волоссі дітей / Т.С. Чмиленко, О.В. Саєвич, Ф.О. Чмиленко // Медичні перспективи. – 2006. - № 4. – с. 67 – 73.
49. Влияние микроэлементов на состояние здоровья детей, находящихся на различных видах вскармливания / [Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, С.С.Станкевич, Н.В. Барановська]; // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. - № 2. – с. 24 - 29.
50. Романюк А.М. Особливості обміну мікроелементів у щитоподібній залозі при проліферативних захворюваннях в умовах впливу солей важких металів / А.М. Романюк, Р.А. Москаленко // "Вісник СумДУ. Серія Медицина". – 2007. - № 1. – с. 9 – 13.
51. Роль минеральных веществ в физиологии и патологи ребенка / [Н.В.Нагорная, А.В. Дубовая, В.В. Алферов и др.]; // Здоровье ребенка. – 2008. - № 6. – с. 62 – 612.
52. Квашніна Л.В. Мікро- та макроелементний гомеостаз і проблеми дисмікроелементозів в дитячому віці // Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, В.В.Рачковська // Перинатология и педиатрия. – 2008. - № 3. – с. 91 – 96.
53. Люта М.Л. Використання мікроелементів у гомеопатичній практиці / М.Л.Люта, О.І. Лопатинська // Практична медицина. – 2006. - № 4. – с. 112 – 116.

54. Маврова Д.И. Роль коррекции дисбаланса микроэлементов при лечении больных, страдающих акне / Д.И. Маврова // Дерматологія та венерологія. – 2009. - № 2. – с. 50 – 54.
55. Кубасова Е.Д. Влияние микроэлементов на структурно-функциональное состояние щитовидной железы (обзор) / Е.Д. Кубасова, Р.В. Кубасов // Гигиена и санитария. – 2008. - № 5. – с. 79 – 81.
56. Микроэлементы в волосах и крови больных остеоартрозом как факторы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты / [О.В.Синяченко, Н.А. Северин, В.Л. Пиклун, А.В. Мещерякова]; // Український ревматологічний журнал. – 2008. - № 1. – с. 26 – 29.
57. Лобода А.М. Мікроелементні порушення у дітей / А.М. Лобода // Современная педиатрия. – 2009. - № 1. – с. 89 – 92.
58. Аль Тахан І.Г. Значення мікроелементів для забезпечення росту і розвитку дітей раннього віку / І.Г. Аль Тахан // "Вісник СумДУ. Серія медицина". – 2007. - № 1. – с. 190 – 198.
59. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и их коррекция / [И.Н.Захарова, Е.В. Скоробогатова, Е.Г. Обыночная, И.А. Коровина]; // Педиатрия, - 2007. - № 3. – с. 112 – 118.
60. Квашніна Л.В. Мікроелементози та їх корекція біотиками у дітей молодшого шкільного віку / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, В.В. Рачковська // Современная педиатрия. – 2006. - № 2. – с. 75 – 77.
61. Уллубиев М.А. Изменения микроэлементов при ишемическом инсульте / М.А. Уллубиев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. - № 20. – с. 37 – 42.
62. Кравец О.М. Физиологическое значение микроэлементов для женщин репродуктивного возраста / О.М. Кравец, Т.П. Кравец // Здоровье женщины. – 2008. - № 2. – с. 37 – 40.
63. Спиваковский Ю.М. Микроэлементы и их роль в жизни человека / Ю.М.Спиваковский, А.Ю. Спиваковская // Медицинская сестра. – 2006. - № 1. – с. 39 – 41.

64. Абатуров А.Е. Микроэлементный баланс и противоинфекционная защита у детей / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008. - № 1. – с. 47 - 50.
65. Bonham M. The immune system as a physiological indscator for marginal copper status? / [M. Bonham, J.M. O'Connor, B.M. Hannigan, J.J. Strain]; // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 87. – p. 393 – 403.
66. Faila M. Trace Elements and Host Defense: Recent Advences and Continuing Challenges / M Faila // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133. – p. 1443s – 1447s.
67. Коржинський Ю.С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю.С.Коржинський // Здоровье ребёнка. – 2009. - № 1. – с. 88- 90.
68. Лотовська Т.В. Роль мікро- та мікроелементів у реабілітації дітей раннього віку, які часто хворіють / Т.В. Лотовська, А.Є. Левчук // Здоровье ребенка. – 2008. - № 6. – с. 7 - 11.
69. Морфометрия и микроэлементный состав миокарда у поздних выкидышей и детей, погиблих в первые месяцы жизни / [Г.Н. Окунева, Е.Н. Левичева, И.Ю. Логинова и др.]; // Педиатрия. – 2009. - № 2. – с. 29 – 33.
70. Антонов А.Р. Микроэлементы и про- и антиоксидантная активность крови при артериальной гипертензии / А.Р. Антонов, Е.А. Васькина, Ю.Д.Чернякин // Российский кардиологический журнал. – 2006. - № 5. – с. 50 – 55.
71. Сенаторова Г.С. Роль мікроелементів у перебігу рецидивуючого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку / Г.С. Сенаторова, О.М.Цюра // Здоровье ребенка. – 2009. - № 2. – с. 45- 48.
72. Состояние микроэлементного гомеостаза и защитного слизистого барьера желудка при хроническом гастрите у детей / [Т.В. Фролова, И.Р. Синяева, Н.Ф. Стенковая и др.]; // Современная педиатрия. – 2005. - № 1. – с. 90 – 93.
73. Верхогляд И.В. Баланс микронутриентов у больных витилиго / И.В.Верхогляд // Лечащий врач. – 2007. - № 9. – с. 26 – 27.
74. Височанська Т.П. Особливості макро- та мікро елементного складу біологічних субстратів у хворих на хронічні рецидивуючі дерматози

(псоріаз, екзему) / Т.П. Височанська, О.І. Денисенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. - № 3. – с. 9 – 13.

75. Protasova O. Morphological disintegration of biological fluids and tissues and the imbalance of macro- and microelements / [O. Protasova, I. Maksimova, M. Botvin et al.]; // Hum. Physid. – 2007. – Vol. 33, № 2. – p. 221-225.
76. Трошина Е.А. Дефицит микроэлементов во время беременности / Е.А.Трошина, А.В. Секинаева, Ф.М. Абдулхабирова // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 1. – с. 7 – 11.
77. Щеплягина Л.А. Дефицит цинка и его влияние на здоровье матери и ребенка. Возможности коррекции // Л.А. Щеплягина, Т.И. Легонькова // ГУ Научный Центр Здоровья Детей РАМН, Москва, 2005.
78. Бельмер С.В. Микроэлементы, пребиотики, кишечная микрофлора, иммунитет / С.В. Бельмер // Педиатрия. – 2009. - № 3. – с. 92 – 94.
79. Фролова Т.В. Региональный профиль обеспеченности цинком детей харьковского региона / Т.В. Фролова, О.В. Охапкина // Здоровье ребенка. – 2010. - № 4. – с. 44 – 51.
80. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromicum, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
81. Rink L. Zinc and the immune system / L Rink, P Gabriel // Proc Nutr Soc 2000; p. 59.
82. Hambidge KM. Zinc deficiency: a special challenge / KM Hambidge, NF Krebs // J Nutr 2007; p. 131.
83. Reddy V. Importance of Zinc for Human Health. International Association of infant Food Manufactures, 2005.
84. Maret W. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation / W Maret, HH Sandstead // J Trace Elem Med Biol 2006; p. 20.
85. Tidy C. Zinc Deficiency / C Tidy // EMIS 2010.

86. Kelnar CJH. Growth disorders / [CJH Kelnar, MO Savage, P Saenger et al.]; // Second ed. London: Holder Arnold, 2007: PP. 704.
87. Pettifor JM. Mscronutrient deficiencies during the weaning period and the First years of life / JM Pettifor, S Zlotkin // Nestle Nutrition Workshop Series. Karger – Basel, 2004: p. 54.
88. Prasad AS. Zinc deficiency: its characterization and treatment / AS Prasad // Met Ions Biol Syst 2004; p. 41.
89. Wang LC. Images in clinical medicine. Acquired acrodermatitis enteropathica / LC Wang, S Busbey // N Engl J Med 2005; p. 352.
90. Bhatnagar S. Zinc in child health and disease / S Bhatnagar, UV Natchu // Indian J Pediatr 2004; p. 71.
91. Prasad, AS. Zinc and immunity / AS Prasad // Md Cell Bichem 1998; p. 188.
92. Wintergerst ES. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function / ES Wintergerst, S Maggini, DH Hornig // Ann Nutr Metab 2007; p. 51.
93. Maureen M Black. Zinc deficiency and child development / M Black Maureen // Av J Clin Nutr, 1998; p. 68.
94. King JC. Zinc. In; Shils ME, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. / JC King, RJ Cousins // Modern Nutrition in Health and Disease, 10th ed. Baltimore, MD: Lippincot Williams & Wilkins 2005 ; p. 271 – 285.
95. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения цинк-содержащих комплексов во время беременности / Е.В. Ших // Гинекология. – 2006. - № 5. – с. 61 – 68.
96. Pathak P. Role of trace elements zinc, cooper, magnesium during pregnancy and its outcome. / P Pathak, U Rupil // Indian J Pediatr 2005; 71 : p. 1003 – 1005.
97. Brooks WA. Effect of weekly Zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomized controlled trial. / [WA Brooks, M Santosham, A Naheed, D Goswami, et al.]; // Lancet 2005; p. 366.
98. Meydani SN. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. / [SN Meydani, JB Barnett, GE Dallal, BC Fine, et al.]; // AM J Clin Nutr 2007; p. 86.

99. Black R.E. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. / R.E. Black // J Nutr 2003; p. 133.

100. Федоренко Ю.В. Метаболічний і функціональний стан печінки у процесі корекції негативного впливу свинцю / Ю.В. Федоренко // Медичні перспективи. – 2008. - № 2. – с. 104 – 108.

101. Особливості впливу токсичних мікроелементів на систему мати-плацента-плід у разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода / [В.Е.Маркевич, Л.О. Турова, І.В. Тарасова, В.В. Маркевич]; // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. - № 1. – с. 14 – 17.

102. Розанов В.А. Нейротоксичность свинца в детском возрасте: эпидемиологические, клинические и нейрохимические аспекты / В.А.Розанов // Український медичний часопис. – 2000. - № 5. – с. 9 – 16.

103. Зербіно Д.Д. Свинець: ураження судинної системи / Д.Д. Зербіно, Т.М.Соломенчук // Український медичний часопис. – 2002. - № 2. –с. 79 – 83.

104. Гнідой І.М. Імунний статус у дітей у разі дії свинцю в низьких дозах / І.М.Гнідой, І.І. Діхтярук // Український медичний часопис. – 2002. - № 6. – с. 125 – 127.

105. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра / [Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников и др.]; // РМЖ. – 2004. - № 12. – с. 14 – 20.

106. Состояние минерального обмена и коррекция микроэлементозов у детей дошкольного возраста в крупном промышленном центре Западной Сибири / [Е.А. Вильмс, Д.В. Турчанинов, Л.А. Боярская, М.С. Турчанинова]; // Педиатрия. – 2010. - № 1. – с. 81 – 86.

107. Новоселов Я.Б. Методы и средства оздоровительного (функционального) питания для населения СФО / Я.Б. Новоселов, Н.В. Костина // Международный конгресс "Восстановительная медицина и реабилитация" 20 – 21 сентября 2005 года.

108. Громова О.А. Школа по витаминам и микроэлементам / О.А. Громова // Практика педиатра. – М., 2004. – с. 3 – 5.

109. Нагорная Н.В. Возможность коррекции минерального дисбаланса у детей, живущих в экологически неблагоприятных условиях / Н.В. Нагорная, А.В.Дубовая // Современная педиатрия. – 2010. - № 6. – с. 54 – 59.

110. Дисбаланс микроэлементов у детей с вегетососудистой дисфункцией по гипотензивному типу и способ его коррекции / [Н.В. Нагорная, Е.В.Бордюгова, О.С. Карташова и др.]; // Здоровье ребенка. – 2005. – № 4. – с. 176 – 179.

111. Витамины и минералы для роста и развития детей / [Л.А. Щеплягина, О.И. Маслова, Г.В. Римарчук и др.]; // Педиатрия. – 2005. - № 2. – с. 58 – 65.

112. Захарова И.Н. Преимущество роздельного применения витаминно-минеральных комплексов у детей и подростков / И.Н. Захарова, В.И. Свинщицкая, Л.И. Емзова // Лечащий врач. – 2010. - № 8. – с. 38 – 44.

113. Иванова Н.А. Возможности коррекции микроэлементозов у детей школьного возраста / Н.А. Иванова // "Практика педиатра", февраль 2011.

114. Роль нирок у забезпеченні мікроелементного балансу вагітних жінок та їх новонароджених дітей / [В.Е. Маркевич, Л.О. Турова, І.В. Тарасова, В.В. Маркевич]; // Здоровье ребенка. – 2009. – № 6. – с. 37 – 41.

115. Синкевич О.А. Микроэлементный дисбаланс и формирование патологии маловесных новорожденных на Дальном Востоке: авторефер. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.09 / О.А. Сенкевич; Дальневосточный государственный медицинский университет. – Хабаровск, 2009. – 35с.