

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

УДК 616-053.31-056.54-085.874.2:613.27(043.3)

Ковтуненко Ганна В'ячеславівна

Застосування суміші “NAN” з метою корекції мікроелементного балансу у
новонароджених 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.....	7
1.1. Сучасні погляди на етіопатогенетичні аспекти синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода.....	7
1.2 Вплив мікроелементів Fe та Zn на стан плода та новонародженого зі ЗВУР	14
1.3. Особливості обміну заліза та цинку у плода та новонароджених зі ЗВУР	18
Розділ 2 Методи дослідження.....	24
2.1 Клінічні методи	24
2.2. Лабораторні методи.....	25
2.3. Статистичний метод.....	27
РОЗДІЛ 3 Клінічна характеристика обстежених дітей	28
3.1 Характеристика групи порівняння	28
ВИСНОВКИ	36
Список використаних джерел.....	37

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку.

ЦНС- центральна нервова система.

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ФПН – фетоплацентарна недостатність

МЕ- мікроелемент.

Fe- залізо.

Zn - цинк.

ВСТУП

У практичній неонатології багато уваги спеціалістів приділяється дітям, які народилися з затримкою внутрішньоутробного розвитку. Це пояснюється складністю та своєрідністю їхньої адаптації, що призводить до розвитку різних станів у постнатальному періоді, які через незрілість організму дитини та впливу неблагоприємних факторів можуть легко перейти в патологію.

За даними ВООЗ, кількість новонароджених зі ЗВУР знаходиться в межах від 6,5% у розвинутих країнах Європи до 31,1% у Центральній Азії. Перинатальна захворюваність та смертність у 2-3 рази вище, ніж серед малюків, що народилися з нормальною масою тіла.

Синдром ЗВУР суттєво впливає не тільки на внутрішньоутробний стан плода, але і на подальший розвиток дитини та становлення функцій її організму.

У дітей зі ЗВУР частіше виявляють захворювання нервової системи, соматичні недуги, сповільнення темпів психомоторного та фізичного розвитку. Зміни у стані здоров'я у таких дітей спостерігають не лише в періоді новонародженості, а й в дошкільному та ранньому шкільному віці. Статистика свідчить про значну кількість недоношених дітей зі ЗВУР у загальній кількості новонароджених, що вижили, які страждають фізичною, інтелектуальною та емоційною нестабільністю.

Для малюків зі ЗВУР характерним є порушення адаптації до умов позаутробного життя, підвищений рівень захворюваності. Період адаптації у цих дітей пролонгований, а у недоношених зі ЗВУР триває 1,5-2 місяця. При цьому часто спостерігаються симптоми хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, постгіпоксичні ураження ЦНС, синдром персистуючої фетальної циркуляції, гіпотермія, поліцитемія, гіпокальціємія, внутрішньочерепні крововиливи, гіпербілірубінемія та ін. При зменшенні гестаційного віку новонароджених збільшується ризик розвитку дитячого церебрального паралічу, розумової відсталості, затримки нервово-психічного розвитку. Доведено, що немовлята, що народилися зі ЗВУР являть собою групу

високого ризику виникнення синдрому раптової смерті. Мала маса тіла при народженні асоціюється з ендотеліальною дисфункцією та підвищенням ризику кардіоваскулярної патології.

Морфологічна та функціональна незрілість органів та систем, недовершеність механізмів адаптації та висока частота внутрішньоутробного інфікування підвищують ризик постнатальних інфекційних уражень

Новонароджені зі ЗВУР мають підвищений ризик дефіциту мікроелементів. На сьогодні дефіцит мікроелементів в організмі є загальною проблемою. Аналіз сучасних даних літератури показав, що мікроелементи відіграють виключну роль у процесах росту, розвитку та адаптації дітей. Кожна патологія у дітей має свій мікроелементний портрет, який відображає участь окремих компонентів у патогенезі. При деяких патологічних станах відбувається селективне накопичення в організмі дітей певних мікроелементів. Особливо важливі вони для життєдіяльності для дітей групи ЗВУР. Дефіцит МЕ призводить до порушення функціонування всіх органів та систем організму, змін метаболізму.

Порушення балансу мікроелементів називають мікроелементозами.

Відомо, що більшість мікроелементів відкладається в органах та тканинах плода у третьому триместрі вагітності, а патологія антенатального періоду не дозволяє отримати ці необхідні для його розвитку компоненти. Дефіцит заліза, цинку, міді, марганцю, хрому, кадмію та інших мікроелементів може призвести до розвитку порушень різних систем, оскільки вони відіграють надзвичайно важливу роль у забезпеченні функціонування імунної, нервової та кровотворної систем, а також впливають на обмін речовин, функції репродукції та росту.

Оптимальною їжею для дітей першого року життя є грудне молоко. У тому випадку, якщо немає можливості забезпечити дитині природне вигодовування, вона повинна вигодовуватися сумішшю, максимально наближеною за своїми параметрами до показників грудного молока.

Дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку досить часто народжують матері із соціально незахищених родин, які не зацікавлені в збереженні грудного вигодовування. В цьому разі гостро стоїть питання підбору штучної молочної суміші, яка задовольняла б потреби дитячого організму. Це обумовлює необхідність дослідження особливостей мікроелементного забезпечення у малюків зі ЗВУР, які знаходилися на різних видах вигодовування.

Мета дослідження – дослідити ефективність мікроелементної корекції у новонароджених зі ЗВУР шляхом використання високо адаптованої суміші “NAN”.

1. Порівняти забезпеченість мікроелементами у немовлят зі ЗВУР на грудному, змішаному та штучному вигодовуванні.
2. Прослідити динаміку змін мікроелементного балансу у новонароджених зі ЗВУР, які отримували різні види вигодовування протягом неонатального періоду.

Пропонується вирішити поставлені задачі за допомогою ретельного обстеження малюків зі ЗВУР на базі відділення патології новонароджених та відділення виходжування недоношених новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні.

Об’єкт дослідження – новонароджені зі ЗВУР.

Предмет дослідження – вміст заліза та цинку у біосередовищах новонароджених зі ЗВУР в залежності від варіанту вигодовування.

РОЗДІЛ 1

Огляд літератури

1.1. Сучасні погляди на етіопатогенетичні аспекти синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода

Показник маси тіла новонародженого дуже важливий в неонатології, тому що він є доступним, об'єктивним та порівнянним і відображає внутрішньоутробний розвиток плода, а отже, найближчий і віддалений прогнози для дитини [1, 2].

Останнім часом проблема затримки внутрішньоутробного розвитку та росту (ЗВУР) набуває все більшої актуальності. Частота ЗВУР становить 4-8% у розвинених країнах і 6-30% у країнах, що розвиваються, ЗВУР мають 20% мертвонароджених [1, 3 - 5]. Перинатальна смертність серед недоношених дітей зі ЗВУР у 2-6 разів вища, ніж у дітей з нормальними показниками фізичного розвитку [6 - 9]. Ризик перинатальної захворюваності у разі ЗВУР становить 7-36% [8, 10, 11]. У половини новонароджених, які вижили, реєструються тяжкі гострі та хронічні захворювання [12, 13].

Особливості фізичного розвитку новонароджених мають певний вплив на захворюваність дітей у подальшому онтогенезі. Виявлена взаємозалежність антропометричних даних новонароджених та їх захворюваності, яка пов'язана з патологією перинатального періоду у наступні 9 років [14 - 16].

Значна кількість науковців констатує, що стан плода, який характеризується зміною масо-ростових параметрів порівняно з нормативними даними, має одночасно декілька назв: "затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП)", "утробна гіпотрофія", "плод з низькою масою тіла", "small for gestational age (SGA)", "intrauterine growth retardation (IUGR)", "синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗВУРП)" і навіть "синдром, що є результатом складної полікаузальної реакції плода і плаценти, яка виникає при найрізноманітніших патологічних

станах материнського організму". Найбільш поширене визначення у нашій країні одержала назва – «затримка внутрішньоутробного розвитку плода». За кордоном термін «затримка розвитку» замінений на термін «затримка росту», тому не можна робити висновок стосовно розвитку плода (у тому числі психомоторного) тільки на підставі відносної маси і росту [5, 17 - 23].

ЗВУР – це патологічний стан, який виникає внаслідок порушення плацентарного кровообігу і призводить до народження дитини з масо-ростовими параметрами нижче 10-ї перцентилі для визначеного терміну вагітності [24, 25]. Як норматив маси новонароджених найбільшою популярністю користуються результати, отримані Г.М.Дементьєвою, С.В.Короткою [16, 26], а найбільш оптимальною межею норми є 10-та перцентиль [27].

Важко систематизувати етіологічні фактори, які пошкоджують окремо плід, плаценту чи всю систему мати-плацента-плід. Відомо, що ЗВУР плода – це наслідок різних патологічних станів, що виникають під час вагітності, як в організмі матері, так і плода [28 - 31].

В. В. Абрамченко і Н. П. Шабалов (2004) виділяють 4 групи факторів ризику ЗВУР: материнські, плацентарні, соціально-біологічні, спадкові [32]. Також ці автори наголошують на тому, що у 40% дітей причину ЗВУР виявити не вдається.

Найчастіше причиною ЗВУР є акушерська патологія, а саме: гестози, загроза переривання вагітності, недостатність плаценти в результаті її малої маси та поверхні, структурних аномалій. За даними [32 - 39], на тлі гестозу у 100% випадків розвивається ЗВУР до 35-го тижня вагітності.

Внутрішньоутробна інфекція, яка раніше вважалася основним причинним фактором ЗВУР, зумовлює лише 10% цієї патології [40, 41].

Хромосомні аномалії та природжені вади розвитку становлять менше 10% в етіології цього стану. Хромосомні аномалії найчастіше представлені трисоміями 13, 18 та 21. ЗВУР відмічається також при хондродистрофії, примордіальному нанізмі, порушенні остеогенезу та ін. За даними [2, 42],

уроджені вади плода у разі ЗВУР спостерігаються у 7-15% випадків, причому асиметрична форма ЗВУР у структурі вад становить 30,6% , симетрична- 69,4%. Вади розвитку необхідно розглядати як один із факторів ризику. У тих випадках, коли діагностована вада розвитку сумісна із життям, розвиток ЗВУР погіршує прогноз.

Ряд авторів серед факторів ЗВУР відмічають приймання лікарських препаратів під час вагітності. На думку дослідників, які займаються перинатальною фармакологією, ЗВУР виникає не стільки через пряму дію лікарського препарату, скільки внаслідок основного захворювання [43]. Однак застосування антикоагулянтів непрямой дії під час вагітності призводить до гіпоплазії носа, усіх довгих трубчастих кісток і формування диспластичного варіанта ЗВУР. Вживання 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).

Однією з причин ЗВУР вважається недостатнє харчування матері під час вагітності [44 - 46]. У зарубіжній літературі є дані, які свідчать про незначний вплив фактора недоїдання матері на масу плода [47].

Певний вплив на розвиток вагітності та частоту виникнення ЗВУР мають професія і професійні шкідливості. За даними [25, 48], ЗВУР частіше виявляється у жінок інтелектуальної праці та студентів вищих навчальних закладів, що очевидно пов'язано зі значним емоційно-психічним напруженням під час вагітності. Такі професійні шкідливості, як тяжка фізична праця, хімічні фактори, вібрація, підвищують ризик виникнення ЗВУР [49].

Алкоголь несприятливо діє на організм плода, призводячи до виникнення комплексу патологічних змін під назвою "алкогольний синдром плода". Він характеризується ЗВУР, уродженими вадами розвитку скелета,

серця і статевих органів, дисморфогенезом кісток лицьового черепа, порушенням психічного розвитку дитини [50].

У багатьох новонароджених, матері яких палили цигарки впродовж вагітності, виявляється ЗВУР [25, 48]. Нікотин вільно проникає через плацентарний бар'єр, підвищує артеріальний тиск і спричиняє тахікардію у плода. Двоокис вуглецю, що накопичується, знижує транспортну функцію крові плода і погіршує постачання кисню до різних органів і тканин. У разі паління у крові матері та плода збільшується кількість ціанідів, які спричиняють клітинну аноксію і порушення функції внутрішньоклітинних дихальних ферментів. У жінок, які палять, знижується у крові рівень вітаміну С, фолієвої кислоти, МЕ та інших факторів, що необхідні для обміну речовин і тканинного росту. У плаценті виникають дегенеративні зміни, з'являються кальцифікати, субхоріальні відкладення фібрину, що можна розцінити як передчасне "старіння" плаценти. Судини плаценти і пуповини спазмуються, а в їх стінці поступово розвиваються деструктивні процеси [51].

Патологічні зміни, які виникають внаслідок паління цигарок, призводять до хронічної гіпоксії плода та порушення нормального розвитку його органів і тканин. Порушення гемодинаміки у вагітних призводить до зниження матково-плацентарного кровотоку, що в сукупності з описаними біохімічними і морфологічними процесами спричиняє гіпоксію та ЗВУР [32 - 55].

Таким чином, фактори ризику ЗВУР активно вивчаються вченими провідних країн, однак при всій їх різноманітності не дозволяють запобігти розвитку даної патології [56 - 59].

Слід зазначити, що у 8-10% жінок ЗВУР плода діагностується у разі сприятливого перебігу вагітності [50, 59].

Патогенетичні аспекти розвитку ЗВУР до цього часу до кінця не вивчені. Окремі складові цього процесу добре описані багатьма дослідниками [51, 59 - 61]. На думку Е. Baulon, в основі патогенезу синдрому

ЗВУР лежить хронічна стресова реакція. У дітей з гіпотрофією підвищений синтез стрес- гормонів. Характер ендокринних і метаболічних змін, типових для хронічної стресової реакції, робить обґрунтованим поняття «стресовий плід». Патофізіологічні зміни, що виникають у немовлят із ЗВУР, а саме: посилення функції надниркових залоз, централізація кровообігу, прискорене дозрівання сурфактантної системи легенів і глюкуронілтрансферазної системи печінки, обумовлюють особливості перебігу гострого періоду адаптації [62 - 65].

За останні роки відмічається чітка тенденція до зростання ФПН, яка займає пріоритетне місце в патогенезі ЗВУР. Даний клінічний синдром діагностується практично у кожній третій вагітній.

У разі ЗВУР плода виділяють декілька взаємозв'язаних патогенетичних механізмів: недостатню інвазію цитотрофобласта, патологічні зміни матково-плацентарного кровообігу, порушення фето плацентарного кровообігу, незрілість ворсинчастого дерева плаценти, зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій у системі мати-плацента-плід, пошкодження плацентарного бар'єра із порушенням його проникності [53, 59, 66 - 70].

Існує альтернативна теорія розвитку ЗВУР плода - " порушення клітинного росту". Ріст плода поділяють на три фази [2, 4]. Перша фаза, від запліднення до початку другого триместру, включає гіперплазію клітин – збільшення кількості клітин в усіх органах. Друга фаза характеризується як гіперплазією, так і гіпертрофією клітин та супроводжується ростом органів плода. Після 32 тижнів починається третя фаза росту – фаза гіпертрофії клітин. Швидко збільшується розмір клітин, і плід може набирати до 200г маси за 1 тиждень [2, 71].

У разі патологічної дії у гіперпластичній фазі клітинного росту розвивається абсолютне зменшення кількості клітин, яке при подальшому розвитку плода не відновлюється. Результатом є зміна усіх фетометричних параметрів плода. Кількість клітин в органах, у тому числі й у головному

мозку, зменшується на 15-40%. Така форма затримки має назву симетричної. В експериментальних умовах симетрична форма ЗВУР розвивається при різкому обмеженні споживання тваринних білків і енергетичної цінності їжі. У реальних умовах ця форма генетично детермінована або пов'язана із перинатальною інфекцією, дією хімічних речовин, коли етіологічний фактор діє у період органогенезу плода [72].

Якщо патологічний фактор діє у більш пізніх фазах клітинного росту, відбувається зменшення розмірів клітин, але не їх кількості. У разі зменшення маси плода на 35% і маси печінки більше ніж на 60% кількість клітин головного мозку зменшується тільки на 10-12%, а його маса знижується не більше ніж на 20%. При цьому значно підсилюється кровообіг у головному мозку, що й забезпечує розвиток «brain-sparing phenomemon» - феномен захисту головного мозку. Даний феномен є патофізіологічною ознакою асиметричної форми ЗВУР. Найчастішою причиною асиметричної форми ЗВУР є екстрагенітальні захворювання і ранні гестози. У разі симетричної форми ЗВУР феномена «brain-sparing phenomemon» практично не спостерігається [73, 74]. Дана теорія схематично пояснює механізм розвитку ЗВУР, а основою її є порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу [75, 76].

Відомо, що ступінь тяжкості ЗВУР залежить від терміну вагітності, виду етіологічного фактора та тривалості його дії.

Екстрагенітальні захворювання матері, неповноцінне харчування, акушерська патологія реалізуються через різні патогенетичні механізми й призводять до різних варіантів ЗВУР.

В англomовній літературі розрізняють симетричний і асиметричний варіанти ЗВУР [25, 31, 75].

Інші автори пропонують виділяти три варіанти затримки внутрішньоутробного розвитку - гіпотрофічний (зниження маси тіла при нормальній довжині, формується наприкінці вагітності у разі порушень матково-плацентарного кровообігу), гіпопластичний варіант (рівномірне

відставання росту і маси плода, формується з перших тижнів гестації) та диспластичний (дисморфогенез) [16].

Плід розвивається нерівномірно й приблизно до 10 – 15-го тижня ріст тканин відбувається за рахунок гіперплазії клітин, а з 15-го по 27-й тиждень - за рахунок паралельної активності гіпертрофії клітин, наприкінці вагітності переважає гіпертрофія клітин. Тому S. Moddley, (1997); E. Baulon (2005) виділяють два клінічні варіанти (або форми) внутрішньоутробної гіпотрофії - симетричний (гіпопластичний, за класифікацією Г.М.Дементьєвої, 2003) і асиметричний (гіпотрофічний, за класифікацією Г.М.Дементьєвої, 2003). Диспластичний варіант ЗВУР не виділяють [16].

Синдром ЗВУР є не тільки медичною, але й соціальною проблемою. Він займає провідне місце у структурі перинатальної захворюваності. У дітей зі ЗВУР часто виникають гіпербілірубінемія та неонатальна гіпоглікемія [65, 77].

Для новонароджених із ЗВУР характерним є порушення адаптації до умов позаутробного життя. Типовими ускладненнями раннього неонатального періоду є асфіксія, синдром аспірації меконію, синдром персистувальної фетальної циркуляції, гіпотермія, поліцитемія, гіпокальціємія, геморагічна хвороба новонароджених та внутрішньочерепні крововиливи, нашарування вторинних набутих інфекцій, порушення неврологічного статусу. Надалі такі новонароджені схильні до анемії, повторних інфекцій, дисбактеріозу. У них частіше виявляють постгіпоксичні ураження ЦНС. Серед дітей зі ЗВУР частіше спостерігається відставання у нервово-психічному розвитку [78 - 82].

У дітей зі ЗВУР у ранньому віці виявляються більш часте поєднання декількох неврологічних синдромів, рання поява і тривале зберігання синдрому рухових порушень, затримка психомоторного розвитку [54, 62]. Встановлена чітка залежність зниження інтелекту в ранньому дитинстві від варіанта ЗВУР та ступеня внутрішньоутробних геодинамічних порушень.

Недостатня маса тіла при народженні є фактором ризику у формуванні кардіоваскулярної патології у подальшому житті [60, 64]. Є дані, що дефіцит маси тіла при народженні може поєднуватися зі зниженням кількості кардіоміоцитів [64].

У дорослих, які народилися з малою масою тіла, відмічаються більш високі цифри систолічного та діастолічного артеріального тиску [31, 83].

Доведено, що мала маса тіла при народженні асоціюється з підвищеним ризиком смерті від серцево-судинної патології [5, 6, 11, 24]. Такий ризик стосується як дорослих, так і дітей раннього віку. Прикладом такого летального ризику у немовлят може бути синдром раптової смерті. При аутопсії раптово померлих дітей виявляються ознаки, що відображають порушення диференціювання тканин. Саме такі ознаки типові для дітей, які народилися з малою масою [3, 16, 81].

У дітей зі ЗВУР значно знижені захисні реакції. Вони достовірно частіше хворіють на інфекційні захворювання впродовж першого року життя [10, 83 - 85].

У дітей, які народились із гіпотрофією різного ступеня, виявлені функціональні зміни гіпофізарно-тиреоїдної системи. При цьому ступінь тяжкості гормональних порушень щитоподібної залози був прямо пропорційним дефіциту маси тіла при народженні [3, 8, 16, 86].

Отже, огляд літературних джерел свідчить про те, що, незважаючи на високу частоту ЗВУР, етіологічні фактори та патогенетичні механізми даної патології залишаються недостатньо вивченими. Потребують удосконалення методи профілактики, діагностики та лікування синдрому ЗВУР.

1.2 Вплив мікроелементів Fe та Zn на стан плода та новонародженого зі ЗВУР

Порушення балансу МЕ називають мікроелементозами [87 - 93]. Мікроелементози можуть проходити субклінічно і супроводжуватися розвитком порушень в органах та системах організму або спричиняти виникнення хвороб [86, 94 - 96].

Актуальність проблеми мікроелементозів для сучасної медицини визначається частотою і тяжкістю захворювань, які виникають в наслідок техногенного прогресу та стану довкілля [97 - 99]. Окрім того, в харчовому раціоні сучасної людини спостерігається зменшення питомої ваги есенціальних та мінорних компонентів їжі, насамперед мікроелементів (МЕ) [100 - 102].

Вагітність є періодом важливих фізіологічних змін, коли для нормального розвитку плода потрібне регулярне й збалансоване харчування з достатньою кількістю нутрієнтів, у тому числі й МЕ, що є незамінними для вагітної і лактуючої жінки [103]. Харчовий статус матері має величезне значення для здоров'я дитини, тому що розвиток організму найактивніше здійснюється до 18 місяців життя [21, 86, 94, 104]. Недостатнє харчування під час вагітності слід розглядати як важливу ланку між несприятливими соціально-економічними умовами й затримкою розвитку плода та передчасними пологами [21, 45, 105]. Розвиток аліментарно-асоційованих захворювань у вагітних впливає на темпи приросту маси тіла плода, що доведено в численних експериментах на тваринах і наукових публікаціях [106].

Наприкінці вагітності у 50-92% жінок виявлений дефіцит 2 і більше МЕ у сироватці крові. Низька забезпеченість жінок вітамінами й МЕ формує високий ризик ускладнень вагітності й пологів [103, 107].

Вивчення особливостей вмісту та обміну МЕ у період внутрішньоутробного розвитку має величезне значення, тому що їх дисбаланс може призводити до збільшення частоти ранніх і пізніх гестозів, гіпотрофії й гіпоксії плода, формування уроджених аномалій у плода, мертвонароджуваності, передчасних пологів, недостатнього забезпечення есенційними мікроелементами плода й немовляти. Порушення вмісту та балансу есенційних МЕ у плода й немовляти, особливо на фоні ЗВУР, через незрілість органів і систем можуть проявлятися розвитком захворювань,

ознаками дизадаптації, порушенням фізичного й психічного розвитку, уродженими аномаліями [55].

Чинниками дефіциту МЕ у вагітних можуть бути первинний дефіцит за рахунок низького споживання МЕ і вторинний – у разі впливу генетичних факторів (мутація гена, поліморфізм, множинні генні дефекти), а також за рахунок взаємодії окремих інгредієнтів (інгібітори засвоєння, взаємодія з іншими МЕ), факторів стресу, у разі впливу ліків, токсичних речовин та інших хімічних субстанцій (антиметаболіти, зниження всмоктування у кишечнику й підвищення виведення із сечею та через ушкоджені тканини) або у разі зміни МЕ пулу внаслідок дії токсинів у період запалення [103, 104].

Після складного ланцюга метаболічних змін розвивається патологія репродуктивної системи [92].

Різноманітні ускладнення вагітності призводять до зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій у системі мати-плацента-плід. Як наслідок, підвищується проникність плаценти для високомолекулярних речовин та знижується швидкість плацентарного кровотоку, а також порушується надходження МЕ до плода навіть при достатньому їх вмісті в біосередовищах матері. Кількість небажаних ефектів як надлишку, так і дефіциту МЕ у плода значно превалює над кількістю небажаних ефектів у матері, тому що циркуляція МЕ у біосередовищах плода більш тривала, ніж у матері. Плід має недостатньо розвинену ферментативну систему, на яку впливають мікроелементозалежні реакції. У нього вповільнена елімінація ряду МЕ [105].

Незрілість регулювальних систем призводить до дефектів розвитку та використання елементів-двійників, подібних за молекулярною масою, але таких, що не виконують фізіологічних функцій у побудові тканин і органів. Так, у разі дефіциту цинку плодом може бути використаний свинець, кадмій, нікель та інші токсичні МЕ.

Патогенетичний механізм загрози переривання вагітності полягає передусім у дисбалансі електролітного, мікроелементного складу клітин

міометрія незалежно від причин, що його спровокували. Порушення МЕ призводять до зміни мембранного потенціалу клітини, метаболічних процесів і передачі імпульсу збудження.

На екологічно несприятливих територіях з високим забрудненням свинцем життєво важлива підтримка цинкового балансу вагітних жінок [22].

За даними вітчизняних вчених, майже у 76 % вагітних, які мешкали в екологічно забрудненому регіоні, виявлені виснаження адаптаційних реакцій фетоплацентарної системи [61, 108].

Інші дослідники зазначають, що токсикоз вагітності - це патологічний стан, який характеризується порушенням усіх видів обміну речовин, у тому числі й обміну МЕ, як в організмі матері, так і плода [109].

Ряд дослідників відзначають, що токсикоз вагітних супроводжується підвищенням рівня сироваткового заліза та збільшенням його вмісту в сечі. На думку ряду авторів, підвищена екскреція Fe із сечею є однією із причин зменшення його запасів у материнському і дитячому організмах, що сприяє розвитку анемії [90, 110].

Для більшості МЕ характерне зниження їх рівня у крові вагітних жінок із збільшенням терміну гестації. Накопичення їх відбувається у плаценті й печінці плода найбільш інтенсивно в останні тижні внутрішньоутробного розвитку. Ця особливість пояснює низький вміст МЕ у крові недоношених та дітей зі ЗВУР [111].

Результати аналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень за участі більше ніж 4 тис. дітей з різних країн (від немовлят до підлітків) засвідчили, що МЕ у разі рутинного їх застосування не впливають на масу тіла дітей, але сприяють збільшенню їх зросту, причому серед низькорослих дітей ефект від приймання МЕ був найкращим.

Найважливіше значення для розвитку і росту плода та немовляти відіграють залізо і цинк. Вони разом з іншими МЕ виконують основні біологічні функції зростаючого організму. Між вмістом ряду МЕ у крові матері й плода є чітка кореляція [112 - 114].

У перші дні життя у крові немовлят виявляється найбільший вміст МЕ. Поступове зниження до мінімальних значень відбувається до 2-3-го місяця життя. Така динаміка обумовлена високими потребами немовлят у МЕ для повноцінного росту і розвитку та швидким виснаженням фетальних запасів. У грудному молоці із збільшенням терміну лактації знижується вміст МЕ [111, 115].

Виділяють 3 основні причини дефіциту МЕ у новонароджених дітей – затримку та недостатню тривалість внутрішньоутробного розвитку, дефіцит харчування немовлят у ранньому неонатальному періоді, проведення інтенсивної й реанімаційної терапії та дефіцит МЕ у матері [19, 105].

Дослідження впливу забруднення навколишнього середовища на систему «мати-плід» встановили, що високий рівень антропогенного навантаження призводить до дисбалансу МЕ у біосередовищах ФПК [116]. Як результат у плацентах жінок, які проживають на територіях з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, виявляється достовірне зниження вмісту заліза. У пуповинній крові та меконію немовлят цих матерів реєструється високий вміст усіх МЕ, у тому числі й токсичних, та зниження вмісту заліза [117].

Таким чином, вплив мікроелементного забезпечення на плід, яких розвивається, а також роль мікроелементного дисбалансу у формуванні патогенетичних станів у процесі гестації вивчені недостатньо.

1.3. Особливості обміну заліза та цинку у плода та новонароджених зі ЗВУР

Важливу роль в етіології та патогенезі ЗВУР відіграють чинники, що порушують засвоєння МЕ та їх обмін.

Вміст та обмін мікроелементів у плода та новонародженого значною мірою залежать від стану здоров'я та обміну речовин вагітної [118, 119]. Обмін заліза тісно корелює з обміном міді, цинку, кобальту, марганцю [120].

Залізо є найважливішим мікроелементом забезпечення нормальної життєдіяльності організму. Воно відіграє велику роль в окисно-відновних процесах, входить до складу гемоглобіну еритроцитів, міоглобіну та багатьох

ферментів, бере участь у процесах кровотворення, забезпечує транспорт кисню до всіх органів і тканин організму. Достатній вміст заліза сприяє повноцінному функціонуванню складових неспецифічного захисту, клітинного та місцевого імунітету, повноцінному фагоцитозу, необхідній активності природних кілерів, синтезу лізоциму, інтерферону [92, 93].

Середній вміст заліза в плазмі крові здорових дорослих людей становить 0,8-1,4 мкг/л, у сечі – 10 - 25 мкг/л [93]. У дітей потреба в залізі значно більша, і його баланс повинен бути позитивним для покриття потреб зростаючого організму. Дефіцит заліза в організмі людини є дуже поширеним мікроелементозом. Маніфестним його проявом є залізодефіцитна анемія. Частота її виявлення у дітей різних вікових груп коливається від 3 % до 73 % [121].

У процесі обміну заліза важливе значення мають всмоктування його в ШКТ, транспорт, депонування, утилізація на потреби організму, екскреція та фізіологічні втрати [122]. Невідповідність між резорбцією та споживанням або підвищеними втратами заліза є важливим патогенетичним фактором його дефіциту [123].

Варто зазначити, що у 75% жінок вже на початку вагітності значно знижені запаси резервного заліза, а у 25-50% - відсутні.

При вагітності еритроїдна активність у матері підвищується досить рано. Це може виснажувати депо заліза ще до початку еритроїдної активності у плода [124, 125]. А до кінця гестаційного періоду зниження рівня депонованого заліза спостерігається у 100% вагітних [44].

Залізо активно транспортується через плаценту проти градієнта концентрації в організм плода, де швидко використовується для синтезу гемоглобіну [126].

Вміст заліза в організмі доношеного новонародженого становить 75 мг/кг маси тіла, і лише 25 мг депонується в печінці.

Еритроцитарна концентрація заліза у новонароджених та їх матерів з анемією I ступеня суттєво не відрізняється, а у новонароджених від матерів з

анемією II-III ступенів цей показник майже вдвічі перевищує материнський. Про таку особливість свідчать дані ряду дослідників [86, 127].

За поширенням в організмі людини цинк займає друге місце після заліза. У разі порушення метаболізму цинку може виникати дефіцит заліза [128].

Цинк – ростовий фактор, який має значення в гемопоезі, тому при його дефіциті може виникати анемія. Цинкозалежними є низка гормонів, зокрема адренокортикотропний, соматотропний, гонадотропні гормони. Є дані, що низький рівень цинку в крові є одним із факторів ризику виникнення алергії. Нечисленні експериментальні праці свідчать про участь цинку в енергетичному обміні [129 - 131].

Цинк входить до складу понад 300 металоферментів та є частиною генетичного апарату клітини [92, 132]. Він сприяє стабілізації клітинних мембран, є потужним фактором антиоксидантного захисту, впливає на розвиток кісткової тканини та її кальцифікацію, підтримує цілісність епітеліальних покривів, сприяє синтезу родопсину та вітаміну А. Встановлена роль цинку у синтезі інсуліну, енергетичному забезпеченні організму та стійкості до стресу [96]. Цей елемент пригнічує транспорт електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій, блокує дихальний ланцюг між цитохромом В і С, впливає на білки, які містять залізо, що свідчить про його специфічну роль у процесах дихання. [89, 126]

Цинк відіграє важливу роль у метаболізмі холестерину, фосфоліпідів, толерантності до глюкози та виникненні гіперінсулінізму. Доведена інсуліноподібна роль цинку в експерименті [119, 133].

Зменшення його вмісту дуже небезпечно для організму, особливо під час гестаційного періоду. Дефіцит цинку виникає, якщо його вміст у сироватці крові менше 13 мкмоль/л.

За даними літератури, гіпоксичний стан організму вагітної супроводжується зниженням вмісту у крові рівня цинку та міді [134].

Численні наукові дослідження, присвячені вивченню вмісту цинку у фетальних тканинах, довели, що рівень цинку в тканинах печінки залежить від гестаційного віку плода. Максимального показника він досягає на 27-32-му тижні [92].

Цинк відіграє важливу роль у фізіологічному перебігу вагітності та внутрішньоутробного розвитку плода. Виявлений вірогідний взаємозв'язок між вмістом цинку та акушерсько-гінекологічними ускладненнями [135].

Можливо дефіцит цинку у плода виникає паралельно з дефіцитом заліза через часткову втрату плацентою функції депонування і транспорту їх у фетальний кровотік [121].

Недостатність цинку у вагітних супроводжується підвищенням частоти передчасних пологів, слабкістю родової діяльності, атонічними кровотечами, виникненням вад у новонароджених, внутрішньоутробною затримкою розвитку плода [119].

У недоношених новонароджених та дітей зі ЗВУР спостерігається дисбаланс мікроелементів, зокрема цинку [86].

Зарубіжні вчені довели, що цинк захищає остеобласти від несприятливої дії токсичних металів, зокрема свинцю, і запобігає розвитку вад кісток і остеопорозу [136, 137].

Підвищення вмісту цинку як у формених елементах, так і у сироватці крові сприяє збільшенню активності церулоплазміну та карбоангідрази, що посилює окисно-відновні реакції та обмінні процеси в організмі [33, 135].

Цинк впливає на протеїн, який активізує рецептори Т-лімфоцитів – CD-4 і CD-8. На підставі цього формується імунна відповідь організму [93].

Недостатність цинку у дітей може бути додатковою причиною дисфункції кишечника при синдромі мальабсорбції. Призначення цинку призводить до зменшення проявів діареї [97].

У разі порушеного обміну цинку формується хибне коло щодо синтезу металотіонеїнів, внутрішньоклітинні функції яких тісно пов'язані з процесами поділу, росту, диференціювання клітин. Металотіонеїни визнані

як поліфункціональний внутрішньоклітинний регулятор росту, поділу та диференціювання. Цю роль вони відіграють завдяки вивільненню їх із цинку для синтезу цинкзалежних факторів росту, рецепторів, гормонів, а також захисту клітин від ушкоджувальної дії вільних радикалів [119, 138].

Найбільш постійними симптомами цинкдефіцитного стану у дітей є затримка фізичного розвитку, дефіцит маси, також спостерігаються зниження апетиту, анемія, алергічні захворювання, гіперактивність, дерматит, зниження гостроти зору, випадання волосся, дисфункції кишечника [44, 97].

На фоні дефіциту цинку може відбуватися затримка статевого розвитку у хлопчиків та втрата сперматозоїдами здатності до запліднення у чоловіків [139].

Зниження вмісту цинку в організмі може спостерігатися внаслідок надходження надлишку міді, кадмію, свинцю, які є його функціональними антагоністами. Цинк застосовують як антидот при отруєнні свинцем, інтоксикації кадмієм. Доведено, що у разі його дефіциту в організмі дітей більш активно засвоюється свинець [93].

Беручи до уваги здатність МЕ до кумуляції, трансплацентарного транспорту й високою чутливістю до них організму людини на ранніх етапах онтогенезу, стає очевидним, що немовлята й діти грудного віку становлять групу високого ризику з розвитку мікроелементозалежних патологічних станів.

Отже, різноманітні ускладнення вагітності та патологічний перебіг неонатального періоду супроводжуються дефіцитом та дисбалансом МЕ, що виникає на ранніх термінах гестації. На даний час практично не дослідженими залишаються питання ролі МЕ у патогенезі ЗВУР плода, хоча добре відоме їх значення в регуляції функцій організму в цілому. Не вивченим залишається значення антагонізму чи синергізму взаємодії МЕ у патогенезі ЗВУР. Для подальшого удосконалення методів профілактики та лікування ЗВУР новонародженого вбачається важливим дослідження

характеру вмісту та балансу таких МЕ, як залізо та цинк, в біосередовищах новонароджених, які отримують той чи інший тип вигодовування.

Розділ 2

Методи дослідження

2.1 Клінічні методи

Робота виконана в медичному інституті Сумського державного університету на кафедрі педіатрії з курсом медичної генетики (зав. кафедри - проф. В.Е.Маркевич), клінічною базою якої є Сумська обласна дитяча клінічна лікарня.

Досліджувались 75 новонароджених із ЗВУР, що спостерігалися з метою вивчення особливостей мікроелементної забезпеченості, залежно від варіанту вигодовування. Всі діти групи були розподілені на 3 підгрупи залежно від варіанту вигодовування. До I групи увійшли 20 дітей із ЗВУР, які знаходилися на штучному вигодовуванні високо адаптованою сумішшю, до II групи - 25 дітей із ЗВУР, які знаходилися на змішаному вигодовуванні (грудне молоко та суміш), групу порівняння склали 30 малюків, що знаходилися на природному вигодовуванні. (табл. 1)

Таблиця 1 – Розподіл обстежених новонароджених за групами.

Група	Новонароджені зі ЗВУР, що знаходились на різних варіантах вигодовування:	Кількість дітей
I	на штучному вигодовуванні високо адаптованою сумішшю	20
II	на змішаному вигодовуванні (грудне молоко та високо адаптована суміш)	25
Група порівняння	на природному вигодовуванні	30

Усі новонароджені були обстежені за загальноприйнятою схемою: антропометричні показники після народження та протягом неонатального періоду, визначення гестаційного віку та морфофункціональної зрілості;

щоденне клінічне обстеження від народження до виписування з лікувальної установи. Проводилась оцінка загального стану, соматичного та неврологічного статусу, реєструвався добовий приріст маси тіла та інші антропометричні показники.

До клінічних методів дослідження входило визначення строку гестації та антропометричне обстеження новонароджених (маса та довжина тіла, обвід голівки та грудної клітки, масо-ростовий показник). Результати оцінювались за шкалою Ballard J.L. (1979), та таблицями Г.М.Дементієвої [140]. Критеріями ЗВУР новонароджених була морфофункціональна незрілість та відставання від гестаційного віку на 2 і більше тижнів, а також масо-ростові параметри нижче 10-ї перцентилі 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 цих новонароджених.

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

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

2.2. Лабораторні методи

Матеріалом для дослідження були молозиво і молоко, кров новонароджених зі ЗВУР.

Кров для досліджень у новонароджених зі ЗВУР використовували із залишків, які забирали для біохімічних та інших лабораторних досліджень.

Забрану кров вносили до центрифужної пробірки, яку витримували в термостаті при температурі 37°C 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. Відмиту таким чином сироватку крові зберігали в низькотемпературному холодильнику при $t = -20^{\circ}\text{C}$ протягом 20-30 днів.

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

Перед дослідженням визначали вагу відмитих еритроцитів. Потім поміщали їх в сушильну шафу при температурі 105°C і висушували до постійної ваги. Висушені еритроцити поміщали в фарфорових тиглях у муфельну піч при температурі 450°C 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.

Приготування проб грудного молока для дослідження вмісту мікроелементів здійснювали тим же методом.

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

Вміст мікроелементів визначався методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). Цей 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 дією полум'яного атомізатора переходить в стан атомного пару. Шар атомного пару внаслідок просвічування джерелом світла випромінює відповідну для кожного елемента довжину хвилі. При цьому відбувається перехід атомів основного незбудженого рівня на більш високі збуджені рівні. Цей процес 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.

2.3. Статистичний метод

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми Statistica 6.0., та "Exel" Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико - біологічних досліджень [141, 142].

Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m), середньоквадратичне відхилення (a). За допомогою критерію Ст'юдента (t) визначали показник достовірності (P).

РОЗДІЛ 3

Клінічна характеристика обстежених дітей

3.1 Характеристика групи порівняння

Порушення внутрішньоутробного розвитку досить часто поєднується з неадекватним забезпеченням низкою мінеральних речовин, що може призводити до формування полімікронутрієнтної недостатності. Одним з шляхів попередження розвитку даного стану є природне вигодовування дитини.

Дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку досить часто народжують матері з соціально незахищених родин, які не зацікавлені в збереженні грудного вигодовування. В цьому випадку гостро стоїть питання підбору штучної молочної суміші, яка задовольняла б потреби дитячого організму. Тому відповідно до мети і завдань нашої роботи ми вивчали особливості мікроелементної корекції у новонароджених із ЗВУР шляхом використання високо адаптованої суміші “NAN” фірми Nestle (Швейцарія). Ця суміш має оптимальний структурний склад основних компонентів з унікальним білковим комплексом, що підвищує ефективність засвоєння як білка, так і мінеральних речовин.

Отримані дані порівнювали з мікроелементною забезпеченістю новонароджених із ЗВУР, які знаходились на грудному та змішаному вигодовуванні.

Обстежено 75 новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Дітей розподілили на 3 групи: I – 20 дітей із ЗВУР, які знаходилися на штучному вигодовуванні сумішшю “NAN”, II - 25 дітей із ЗВУР, які знаходилися на змішаному вигодовуванні (грудне молоко та суміш “NAN”), група порівняння - 30 малюків, що знаходилися на природному вигодовуванні.

Показанням до переведення дитини на змішане або штучне вигодовування була гіпогалактія у матері та недостатнє зростання кривої маси тіла у новонароджених. Варто зазначити, що серед матерів, які народили

малюків зі ЗВУР та не змогли в подальшому забезпечити грудне вигодовування, був значно вищим відсоток поширеності фетоплацентарної недостатності, екстрагенітальної патології, анемії під час вагітності та шкідливих звичок. Це також могло викликати порушення процесів лактації і сприяти розвитку гіпогалакції.

Розподіл новонароджених дітей на групи здійснювали на 7-10 добу від народження залежно від обраного методу вигодовування. До початку спостереження групи дітей зі ЗВУР були подібними між собою за антропометричними даними (табл. 2.).

Таблиця 2 – Антропометричні показники новонароджених із ЗВУР

	Групи новонароджених		
	“NAN”	Грудне молоко + “NAN”	Грудне молоко
Маса тіла при народженні, г	$2787 \pm 37,96$	$2736 \pm 52,94$	$2742 \pm 37,44$
Обвід голови, см	$34 \pm 0,31$	$33,6 \pm 0,35$	$33,6 \pm 0,37$
Обвід грудної клітини, см	$33,5 \pm 0,52$	$32,35 \pm 0,39$	$32,6 \pm 0,51$
п	20	25	30

Тривалість спостереження за малюками складала три тижні (до моменту виписки зі стаціонару). При повторному антропометричному обстеженні отримано дані, що свідчили про позитивну динаміку прибавки маси тіла. Середня тижнева прибавка маси тіла у дітей наведена у таблиці 3.

Таблиця 3 – Прибавка маси тіла за тиждень у новонароджених зі ЗВУР залежно від варіанту вигодовування

	Групи новонароджених		
	«NAN»	Грудне молоко $\pm$ «NAN»	Грудне молоко
Маса тіла при народженні, г	$0,297 \pm 0,68$	$0,187 \pm 0,81$	$0,237 \pm 0,75$
п	20	25	30

Таким чином, використання суміші «NAN» у якості основної суміші або догодовування мало позитивний вплив на соматометричні показники, динаміка яких була подібною до такої у малюків на природному вигодовуванні.

Статистичної різниці між групами за показником зростання маси тіла протягом дослідження не встановлено. Відзначимо лише тенденцію до дещо більшої прибавки у новонароджених, що були на виключно штучному вигодовуванні, та до дещо меншої - у новонароджених на змішаному варіанті вигодовування.

Порівняння вмісту мікроелементів в грудному молоці та суміші «NAN» свідчить про більший в 5 разів вміст заліза в суміші та приблизно однакове забезпечення даних продуктів цинком. Незважаючи на невисокий вміст заліза в грудному молоці, існують ефективні механізми, що забезпечують абсорбцію близько 70% заліза з нього. В той же час засвоєння заліза з сумішей не перевищує 10-15%. Існують також фактори, які сприяють більш повному засвоєнню цинку з грудного молока за рахунок активації його кишкового всмоктування. Абсорбція цинку з сумішей лімітується високим вмістом казеїну та солей.

Таблиця 4 – Порівняльний вміст мікроелементів в грудному молоці та суміші «NAN».

Мікроелемент	Грудне молоко	«NAN»
Залізо, мг/л	1,5	8
Цинк, мг/л	5	5

Отже, як грудне молоко, так і зазначена молочна суміш здатні забезпечити фізіологічну потребу в есенційних мікроелементах новонародженої дитини, яка складає для заліза 0,9-1,7 мг/добу, для цинку 2,6-4,0 мг/добу.

При оцінці забезпеченості залізом під час дієтичної корекції встановлено, що розвиток ЗВУР супроводжується формуванням

сироваткового дефіциту заліза. В усіх групах новонароджених його рівень був нижчим 14 мкмоль/л - критичного рівня, який свідчить про наявність нестачі заліза. Незалежно від характеру вигодовування, наприкінці дослідження отримали статистично вищий рівень заліза в сироватці у всіх малюків (табл. 5).

Таблиця 5 - Динаміка вмісту заліза у новонароджених дітей зі ЗВУР у разі різних варіантів вигодовування

Біосередовище	Час дослідження	Групи новонароджених		
		Суміш	Грудне молоко + суміш	Грудне молоко
Сироватка, мкмоль/л	На початку	10,65 ± 0,632	11,26 ± 0,725	10,85 ± 0,686
	Наприкінці	12,89 ± 0,758 p_2^*	14,21 ± 0,617 p_2^{**}	14,43 ± 0,753 p_2^{***}
Еритроцити, мкг/мг попелу	На початку	7,84 ± 0,516	8,17 ± 0,43 p^*	6,72 ± 0,393
	Наприкінці	9,68 ± 0,61 p_1^*, p_2^*	11,75 ± 0,56 p^*, p_2^{***}	9,74 ± 0,717 p_2^{***}

Примітки: p – достовірність показників стосовно групи малюків, що знаходилися на природному вигодовуванні;

p_1 – достовірність показників стосовно групи малюків, що знаходилися на змішаному вигодовуванні;

p_2 – достовірність показників наприкінці лікування порівняно з початком:

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

Встановлено, що ЗВУР супроводжується формуванням сироваткового дефіциту заліза. В усіх групах новонароджених його рівень був нижчим 14 мкмоль/л – критичного рівня, який свідчить про наявність нестачі заліза. Незалежно від характеру вигодовування наприкінці дослідження отримали достовірно вищий рівень заліза в сироватці в усіх малюків (табл. 5).

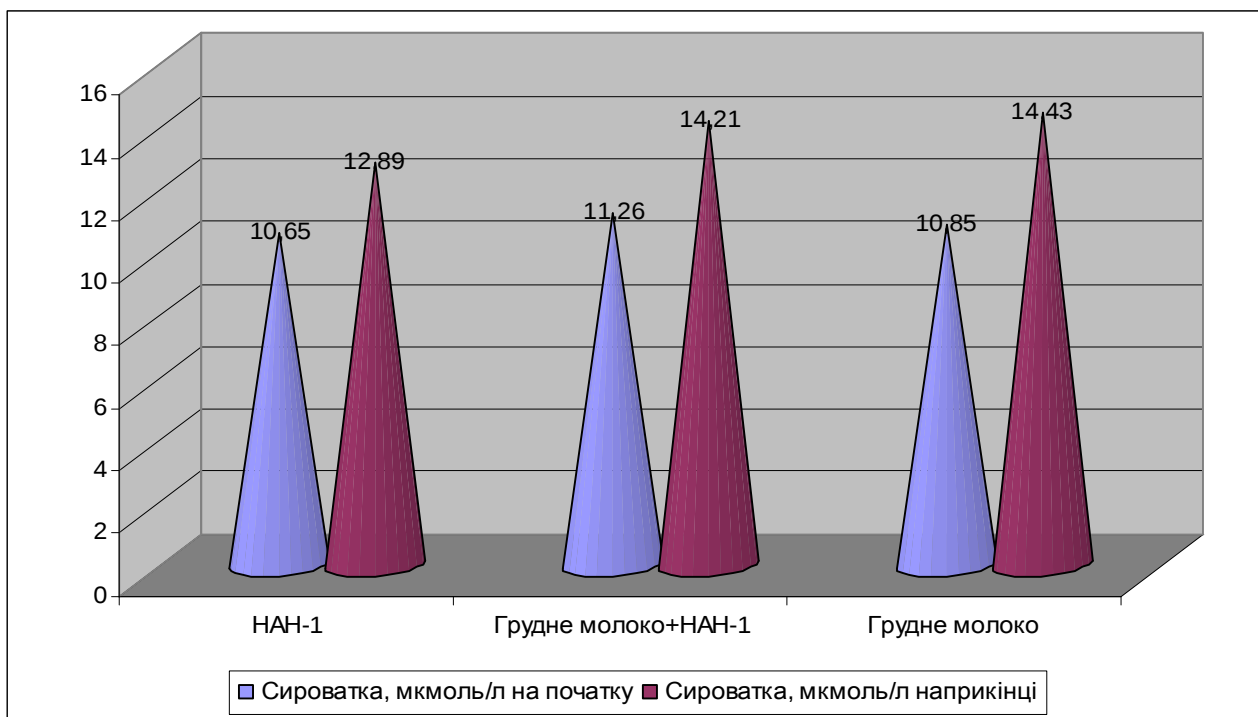


Рисунок 3.1 – Динаміка вмісту заліза у сироватці новонароджених зі ЗВУР у разі різних варіантів вигодовування (мкмоль/л).

Еритроцитарний пул заліза є більш стабільним порівняно із сироватковим. Він ілюструє характер мікроелементної забезпеченості організму немовлят протягом останніх тижнів вагітності. Для новонароджених із ЗВУР властивим є низьке забезпечення еритроцитів залізом, що є результатом недостатнього надходження цього мікроелемента від матері до дитини внаслідок дії чинників, які сприяли ЗВУР. Динаміка еритроцитарного вмісту заліза характеризувалася достовірним зростанням даного показника в усіх обстежених групах. При цьому найвищий рівень зафіксовано у малюків, що знаходилися на змішаному варіанті вигодовування (табл. 5). Можливо, це пов'язано з включенням різних механізмів транспорту заліза з грудного молока та суміші, що забезпечувало більш ефективну абсорбцію даного мікроелемента з кишечника та його засвоєння.

Таким чином, у всіх новонароджених зі ЗВУР спостерігалися відновлення сироваткової концентрації заліза та значне зростання вмісту цього мікроелемента в еритроцитах, незалежно від варіанта вигодовування дітей (табл.6).

Вміст цинку в сироватці дітей зі ЗВУР свідчив про наявність дефіциту цього мікроелемента. Низький рівень останнього може бути одним із чинників, що сприяв розвитку ЗВУР, оскільки цинк відіграє роль важливого ростового фактора [93, 143].

Таблиця 6 - Динаміка вмісту цинку в новонароджених дітей зі ЗВУР у разі різних варіантів вигодовування

Біосередовище	Час дослідження	Групи новонароджених		
		Суміш	Грудне молоко + суміш	Грудне молоко
Сироватка, мкмоль/л	На початку	$9,79 \pm 0,510$ p^{**}	$9,85 \pm 0,59$ p^{**}	$7,24 \pm 0,554$
	Наприкінці	$11,34 \pm 0,68$	$12,43 \pm 0,814$ p^*, p_2^*	$9,57 \pm 0,786$ p_2^*
Еритроцити, мкг/мг попелу	На початку	$0,36 \pm 0,024$ p^{**}	$0,38 \pm 0,021$ p^{***}	$0,26 \pm 0,019$
	Наприкінці	$0,42 \pm 0,029$ p^{**}, p_1^{***}	$0,64 \pm 0,038$ p^{***}, p_2^{***}	$0,29 \pm 0,023$

Примітки: p – достовірність показників стосовно групи малюків, що знаходилися на природному вигодовуванні;

p_1 – достовірність показників стосовно групи малюків, що знаходилися на змішаному вигодовуванні;

p_2 – достовірність показників наприкінці лікування порівняно з початком:

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

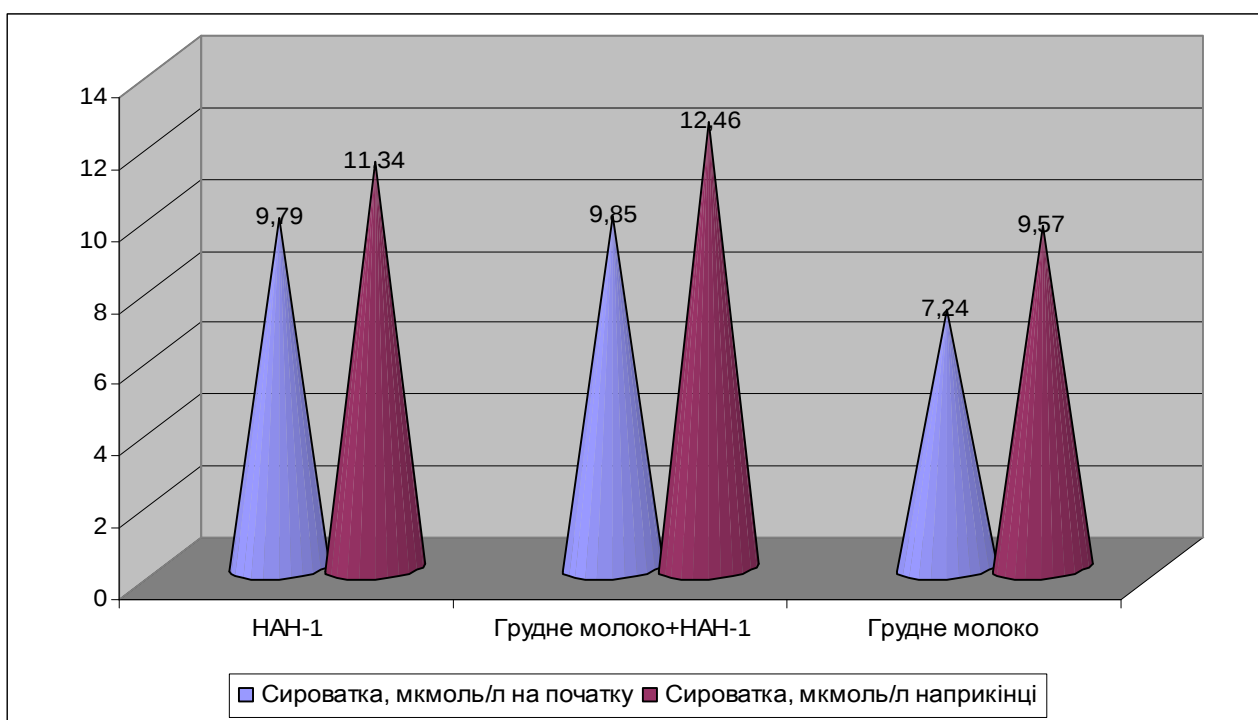


Рисунок 3.2 – Динаміка вмісту цинку у сироватці новонароджених зі ЗВУР у разі різних варіантів вигодовування (мкмоль/л)

Протягом спостереження рівень цинку в сироватці збільшився на 1,55 мкмоль/л при штучному вигодовуванні, на 2,58 ($p<0,05$) та 2,33 мкмоль/л ($p<0,05$) при змішаному та природному вигодовуванні відповідно. Зважаючи на це, не підлягає сумніву важливість тривалого збереження грудного вигодовування в раціоні дітей зі ЗВУР, оскільки воно забезпечує оптимальне засвоєння цинку.

Для новонароджених зі ЗВУР властивий еритроцитарний дефіцит цинку. Нестача даного мікроелемента наприкінці спостереження була більшою мірою виражена у разі природного вигодовування. У разі штучного – була дещо нижчою, а при змішаному варіанті - відзначали нормалізацію цього показника. Відсутність позитивної динаміки у разі природного вигодовування пояснюється наявністю недостатнього вмісту цинку в молоці матерів-годувальниць. Напевне, такі жінки мали дефіцит цинку в організмі ще під час вагітності, що в результаті призвело до формування ЗВУР та недостатності даного мікроелемента в грудному молоці. Вірогідно, рівень цинку в грудному молоці є достатнім для забезпечення його позитивної

динаміки в сироватці новонароджених, але недостатнім для створення тканинних запасів та створення еритроцитарного пулу. Можливо, жінкам цієї групи або їхнім новонародженим дітям доцільно проводити мікроелементну корекцію із застосуванням офіційних препаратів цинку. Необхідність проведення такої корекції також є виправданою при штучному вигодовуванні. В той же час важливість збереження грудного молока в раціоні ілюструє група новонароджених, що перебувала на змішаному вигодовуванні й продемонструвала найкращі показники еритроцитарного цинку наприкінці спостереження.

Отже, характер вигодовування має суттєвий вплив на забезпеченість цинком новонароджених зі ЗВУР. При штучному вигодовуванні або застосуванні грудного молока, особливо за наявності даних про ускладнений перебіг вагітності чи низький рівень цинку в матері, доцільним є додаткове приймання препаратів цинку годувальницею або новонародженим. Діти зі ЗВУР на змішаному вигодовуванні не потребують корекції вмісту цинку.

Таким чином, виявлено позитивні зміни вмісту заліза в сироватці та еритроцитах протягом спостереження, які не залежали від характеру вигодовування. З'ясовано, що діти зі ЗВУР, які перебувають на природному чи штучному вигодовуванні, потребують додаткового призначення препаратів цинку. У разі змішаного харчування така необхідність відсутня. Отримані дані вказують на важливість грудного та у разі потреби раціонального штучного (високо адаптованою сумішшю) вигодовування немовлят зі ЗВУР.

Вміст заліза в сироватці та еритроцитах не залежав від характеру вигодовування, однак застосування високо адаптованої суміші "NAN" сприяє позитивному сироватко-еритроцитарному вмісту мікроелементів Fe та Zn

в крові новонароджених зі ЗВУР. Доцільне додаткове призначення препаратів цинку малюкам зі ЗВУР, які перебувають на природному або штучному вигодовуванні.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено позитивні зміни вмісту заліза в сироватці та еритроцитах крові протягом неонатального періоду у новонароджених зі ЗВУР, які не залежали від характеру вигодовування.
2. З'ясовано, що діти зі ЗВУР, які перебувають на природному чи штучному вигодовуванні потребують додаткового призначення препаратів цинку. У разі змішаного харчування така необхідність відсутня.
3. Високо адаптована суміш “NAN” сприятливо корегує сироватко-еритроцитарний баланс мікроелементів Fe та Zn в крові у новонароджених зі ЗВУР.

Список використаних джерел

- 1 Годованец Ю.Д. Патология перинатального периода: особенности метаболической адаптации детей, родившихся «малыми к сроку гестации»/ Ю.Д.Годованец // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. - №2 (22). – С.174-178.
- 2 Шабалов.Н.П. Неонатология : Учебн. пособие : В 2 т. / Н.П. Шабалов. - Т.1.- 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕ ДПресс-информ, 2004. - 608 с. : илл.
- 3 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.
- 4 Полянчикова О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед.наук: спец. 14.00.01«Акушерство и гинекология» / О.Л.Полянчикова. – Москва, 2010. – 46 с.
- 5 Гаргин В.В. Морфофункциональные особенности сердец у плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития в сроке гестации 27-35 недель/ В.В.Гаргин, М.С.Мирошниченко // Перинатология и педиатрия. – 2010. - №2 (42). С. 130- 132.
- 6 Маркін Л.Б. Удосконалена шкала комплексної оцінки стану плода при затримці його росту / Л.Б.Маркін, З.З.Филипів // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. - №2. – С.54-58.
- 7 Маркін Л.Б. Моніторинг стану плода в разі затримки його росту / Л.Б.Маркін, З.З.Филипів // Здоровье женщины. – 2009. - №10. – С.121-123.
- 8 Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной защиты у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития, вскармливаемых адаптированной молочной смесью / И.И.Евсюкова, А.В.Арутюнян, О.В.Ковалевская [и др.] // Вопросы педиатрии. – 2008. – Т.3. – 34. – С.32-37.

9 Алиева Х.М. Гиперкинетический синдром у детей с гипоксическим ишемическим поражением ЦНС и задержкой внутриутробного развития /

Х.М. Алиева // Российский педиатрический журнал.- 2003.- №1.- С.17-19.

10 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. 23-32.

11 Каганова Т.И. Задержка роста у детей: факторы риска и клинико-патогенетическая характеристика различных форм / Т.И.Каганова, Е.Г.Михайлова, О.В.Кучумова // Педиатрия. – 2009. – Том 88. - № 6. – С. 36-39.

12 Додхоев Д.С. Механизмы задержки внутриутробного развития ребенка при хронической плацентарной недостаточности: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед.наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Д.С.Додхоев. – Душанбе, 2009. – 37 с.

13 Subramanian, Siva. Extremely Low Birth Weight Infant/ Siva Subramanian// Article Last Updated.-2006.-Sep.25.

14 Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants / L.S. Pulver, G.J. Stoddard, Guetes Warnick [et al.] // Pediatrics. - 2009. – 123(6).- P. 1072-1077.

15 Маса тіла при народженні у дітей Волинської та Рівненської областей: стандарти для немовлят Північно-західного регіону і оцінка результату вагітності / В.Є.Вертелецький, Ю.С.Коржинський, І.Р.Бариляк [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2008. - № 2 (34). С.45-49.

16 Дементьева Г.М. Низкая масса при рождении. Гипоксия плода и новорожденного. Лекции для врачей / Г. М. Дементьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. - М., 2003. - 91 с.

17 Казанцева И.А. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / И.А.Казанцева. – Москва, 2008. – 26 с.

18 Гайдай Г.Л. Особливості біохімічного дослідження амніотичної рідини у вагітних жінок при гіпоксії та синдромі затримки розвитку плода / Г.Л.Гайдай // Лабораторна діагностика. – 2003. - №1. – С.31-38.

19 Еремина О.В. Нарушения адаптации и содержание некоторых микроэлементов в сыворотке крови у маловесных новорожденных: автореф. дисс на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / О.В. Еремина.- Москва, 2005. - 22 с.

20 Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks gestation: Associated placental pathologic features / C.M. Salafia, V.K.Minior, J.C. Pezzullo [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. - V.173.- P.1049- 1054.

21 Cooke R.J. Postdischarge nutrition of preterm infants: more questions than answers / R.J. Cooke// Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.-2007.- №59.-P.213-24.

22 Low Birth weight infants // Manual of dietetic practice; editors T. Briony; The British Dietetic Association, 1994. - 2-rd ed. - Chapter 3.2. - P. 249-252.

23 Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. Gardosi J., Mul T., Mongelli M. [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. - May. 105 (5).- P. 524-530.

24 Особливості розвитку дітей з внутрішньоутробною затримкою росту / С.М. Янюта, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко [та ін.] // Современная педиатрия. –2008. - № 3 (20). С.121-123.

25 Moodley S.J. Intrauterine Growth Restriction (IUGR)//Essentials of Maternal Fetul Medicine/ Ed. Ashmead G.G., Reed G.B. NY International Thomson Publ. – 1997. – P. 81-93.

26 Дементьева Г.М., Короткая Е.В. Дифференцированная оценка детей с низкой массой при рождении // *Вопр. охр. мат. дет.* - 1981. - № 2. – С.15-20.

27 Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. – М.: РАВУЗДПГ, 1998. – 208 с.

28 Внутриутробная задержка развития плода. Ведение беременности и родов / [Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, З.М. Керимова та ін.] // *Акушерство и гинекология*. - 1999. - №3. - С.10-15.

29 Аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при фетоплацентарній недостатності у матерів, хворих на цукровий діабет / Т.В.Авраменко, О.І.Жданович, Т.В.Коломійченко [та ін.] // *Перинатология и педиатрия*. – 2008. - №2 (34). С.30-32.

30 Jansson T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. T. Jansson, T.L. Powell // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2007. – Jul. 113 (1) - С. 1-13.

31 Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery / P. Vergani, N. Roncaglia, A. Locatelli [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Sep. 193 (3 Pt 2) : 1213-8.

32 Абраменко В.В. Клиническая перинатология / В.В. Абраменко, Н.П. Шабалов // *Петрозаводск: ИнтелТек*. – 2004. – 424с.

33 Роль перинатальных факторов в определении гормональной адаптации у детей с задержкой внутриутробного развития / Д.В. Илатовская, И.И.Логвинова, Л.П.Каширская [и др.]// *Вопросы практической педиатрии: Материалы II Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»*. – 2010.- Том 5. - №3. – с. 85.

34 Ушакова Г.А. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод при гестозе различной степени тяжести / Г.А.Ушакова, Ю.В.Рец // *Акушерство и гинекология*. – 2008. - №4. – С. 11-16.

35 Schanler R.J. The low birth weight infant // Nutrition in Pediatrics / Editors W.A. Walker J. B., Watkins C. Duggan [et all.] – Hamilton Ontario, 2003. - P. 491.

36 Горбатенко О.О. Статистичний аналіз екологічних та медико-біологічних факторів ризику первинної фетоплацентарної недостатності в умовах урбанізованого міста / О.О. Горбатенко // ПАГ. -2001. - №1. - С.61-63.

37 Кошелева Н.Г. Факторы, предрасполагающие к задержке внутриутробного развития плодов у работниц химических предприятий / Н.Г. Кошелева // Гипотрофия плода и новорожденного: Сборник статей под ред. В.Е. Радзинского. - Ашхабад, 1989. - С. 52-56.

38 Запорожан В. Н. Ранний эмбриогенез человека и возможные механизмы формирования врожденных аномалий развития / В.Н. Запорожан, В.К. Напханюк, Е.Л. Холодкова // Вісник проблем біології і медицини. – 2000. - № 1. – С. 15 – 19.

39 Леженко Г.А. Задержка внутриутробного развития – иммунопатологическое состояние / Г.А. Леженко // Врачебная практика. - 2002. - №5.- С. 81-83.

40 Грищенко О.В. Оптимизация лечения синдрома задержки внутриутробного развития плода при поздних гестозах / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, Н.В. Лисицина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: Обрис - 2000. - С. 344-346.

41 Афанасьева Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7-13.

42 Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities / R.J. Snijders, C. Sherrod, C.M. Gosden [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. - Feb. 168(2) : 547-55.

43 Ильенко Л.И. Применение препаратов природного происхождения в перинатологии / Л.И.Ильенко, Л.А.Бахмутова, Е.Н. Гужвина // Педиатрия. – 2009. – Том 88. - №5. – С.90-97.

44 Амонов И.И. Клиническая оценка микроэлементного статуса крови при железодефицитной анемии беременных / И.И.Амонов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3. - № 1. – С. 69-73.

45 Фафанова И.Ю. Роль сбалансированного питания в период беременности и лактации / И.Ю. Фафанова// Гинекология (приложение к журналу Consillium medicum).- 2006.- Т.8, 34.- С.26-30.

46 Нетребенко О.К. Влияние питания на развитие мозга / О.К.Нетребенко // Педиатрия. – 2008. – Том 87. - №3. – С. 96-101.

47 Gardosi J. Ethnic differences of growth//Ultrasaund Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 6, N 2. – P. 73-74.

48 The effect of work activity in pregnancy on the risk of fetal growth retardation / A. Spinillo, E. Capuzzo, F. Baltazo [et al.] //Acta. Obstet. Gynecol Scand. - 1996. - N 6. - P. 531-536.

49 Бойчук А.В. Зміни гормонопродукуючої функції фетоплацентарного комплексу під впливом шкідливих промислових чинників / А.В. Бойчук, І.М. Нікітіна // Вісник Сумського державного університету. Серія: Медицина. – 2009. – № 1. – С. 58-63.

50 Макаров О.В. Синдром задержки развития плода : современные подходы к фармакотерапии / О.В. Макаров, П.В.Козлов, Д.В.Насырова // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2003. -Т.3, №6. - С.18-22.

51 Біляєв С.Г. Оцінка впливу паління майбутнього батька на систему мати-плацента-плід / С.Г.Біляєв // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. - №6. – С.65-68.

52 Логвинова И.С. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности / И.С. Логвинова , А.Е. Емельянова // Российский педиатрический журнал. - 2000. - №3. - С. 50-52.

53 Серов В.Н. Синдром задержки развития плода / В.Н. Серов// Русский медицинский журнал. - 2005. - №1. - С. 31-33.

54 Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth // Clin. Obstet. Gynecol. – 1997. – Dec. 40(4) : 853-63.

55 Griffin I.J. Nutritional assessment in preterm infants / I.J. Griffin// Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.-2007.-№59.-P. 177-88.

56 Запорожан В.М. Особливості перебігу вагітності у жінок-жительок великого міста / В.М. Запорожан, А.І. Гоженко, Т.Я. Москаленко // Асоціація акушерів – гінекологів України: Зб. наук. праць. - К.:Абрис, 2000. - С. 444-445.

57 Жегулович В.Г. Последовательность развития нарушений микрогемодикуляции в плаценте при хронической плацентарной недостаточности / В.Г. Жегулович // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.- Симферополь, 1998.- С. 452-455.

58 Евсеенко Д.А. Морфологические изменения в плаценте при осложненном течении беременности и состояние здоровья новорожденных / Д.А. Евсеенко, Н.И. Цирельников // Педиатрия. - 2000. - №3. - С. 11-13.

59 Сидорова И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. // М.: Медицинское информационное агенство.- 2005. - 296 с.

60 Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age / S. Shankaran, A. Das, C. R. Bauer [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc Med. – 2006. – Sep. 160(9) : 977-81.

61 Жаркіх А.В. Ускладнення вагітності, пологів та гормональний профіль ФПК у жінок-робітниць автомобільної промисловості / А.В. Жаркіх, О.О. Ревенько / [зб.наук.праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика]. – Київ. – 2001. – вип. 10. – кн. 3. - С. 741— С. 741- 746.

62 Tideman E. Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow / E. Tideman, K. Marsal, D. Ley // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2007. – Jun. 29(6) : 614-8.

63 Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors / Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2007. – Jun. 20(6) : 465-71.

64 Gortner L. Intrauterine growth restriction and risk for arterial hypertension: a causal relationship? // *J. Perinat. Med.* – 2007.- Jul. 12 : 384 – 6.

65 Fetal Growth Restriction and Chronic Lung Disease Among Infants Born Before the 28th Week of Gestation / Bos C., Van Marter L.J. [at al.] // *Pediatrics/* - 2009. – 124.

66 Игнатко И.В. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом / И.В.Игнатко, Г.Г. Гониянц// *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2008. – т.7. - №6. – С.17-23.

67 Сидорова И.С. Применение Центрум Матерна в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности / И.С.Сидорова, А.Л.Уланын // *Гинекология.* – 2009. - №6. С.4-8.

68 Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности / А.А.Останин, С.М.Кустов, Т.В.Тыринова [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2010. - №1. – С.33-38.

69 Камилова Н.М. Возможности прогнозирования перинатальных исходов по функциональной оценке фетоплацентарной системы / Н.М.Камилова // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2005. - №5. – С.39-43.

70 Кудінова В.В. Прогнозування плацентарної недостатності на підставі оцінки процесів перекисного окиснення ліпідів у жінок з невиношуванням вагітності / В.В.Кудінова // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва.* – 2006. - Том 7. - №4. – С. 57-60.

71 Карпенко Л.Г. Аномалии развития плода при синдроме задержки его развития / Л.Г. Карпенко, В.Т. Германов, И.В. Чибисова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.- К.: Обрис, 2000. - С. 344-346.

72 Перинатальний аспект ангіопротекторної терапії при вагітності і спадкових порушеннях сполучної тканини / Л.Г.Назаренко, О.В.Ромадіна, О.В.Неєлова [та ін.] //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. - №6. – С.50-53.

73 Серов В.Н. Синдром задержки развития плода / В.Н. Серов // Здоровье женщины. – 2009. - №6 (42). – С. 169 - 170.

74 Нагаева Е.В. Внутриутробная задержка роста / Е.В. Нагаева // Педиатрия. – 2009. – Т.88. - №5. – С. 140-145.

75 Ashwort A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality in infants and young children / A. Ashwort // Eur. J. clin. Nutr. - 1998. - Vol. 52 №1. - P. 34-41.

76 Ergas Z. Intrauterine growth restriction – etiology and consequences : what do we know about the human situation and experimental animal models? / Z. Ergas, M. Avgin, A.Ornoy // Reprod Toxicol. -2005. - Vol.20.- №3.- P.301-322.

77 Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. / J.G. Thornton, J. Hornbuckle, A. Vail [et al] // Lancet. – 2004. – Aug. 7-13. 364(9433) : 513-20.

78 Longas A.F. Children born small for gestational age: multidisciplinary approach / A.F. Longas, J.I. Labarta, E. Mayayo // Pediatr. Endocrinol. Rev. - 2009. - 6 (Suppl 3). 324-325.

79 Mericg V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life / V. Mericg // Pediatr. Endocrinol. Rev. - 2006. - 4(1). 3-14.

80 Tideman E. Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow / E. Tideman, K. Marsal, D. Ley // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007.- Jun. 29(6) :614-8.

81 Маркевич В.Е. Клініко-епідеміологічні особливості затримки внутрішньоутробного розвитку / В.Е.Маркевич, І.В.Тарасова, Л.О.Турова // Сучасна педіатрія. – 2010. - №3(31). – С.140-142.

82 Кузьоменська М.Л. Особливості морфології плацент у жінок, які працюють в умовах хімічного виробництва / М.Л. Кузьоменська // Матеріали XLV підсумкової (міжрегіональної) науково-практичної конференції. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». – Тернопіль. – 2002. – №7. – С.152.

83 Бахмутова Л.А. Комплексный подход к диагностике и коррекции задержки внутриутробного развития у новорожденных детей: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед.наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Л.А.Бахмутова. – Астрахань, 2009. – 47 с.

84 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(29). – С. 245-248.

85 Сундетова Р.А. Особенности ранней неонатальной адаптации доношенных и недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития: дисс. на соискание ученой степени канд. мед.наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Р.А.Сундетова. – Москва, 2008. – 113 с.; ил., табл. – 8.

86 Синкевич О.А. Микроэлементный дисбаланс и формирование патологии маловесных новорожденных на дальнем востоке: автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.09 “педиатрия”/ О.А. Синкевич.- Хабаровск, 2009. – 42с.

87 Квашніна Т.В. Мікроелементози та їх корекція біотиками у дітей молодшого шкільного віку / Т.В.Квашніна, В.П.Родіонов, В.В.Рачковська // Современная педиатрия. – 2006. - № 2 (11). – С. 75-77.

88 Квашніна Т.В. Мікро- та мікроелементний гомеостаз і проблеми дисмікроелементозів в дитячому віці / Т.В.Квашніна, В.П.Родіонов, В.В.Рачковська // Перинатология и педиатрия. – 2008. - № 3 (35). – С. 91-96.

89 Лобода А.М. Мікроелементні порушення у дітей / А.М.Лобода // Современная педиатрия. – 2009. - №1 (23). – С. 89-92.

90 Металлотионеины как диагностический маркер токсического действия тяжелых металлов на организм / В.П.Мищенко, С.В.Тимофеева, О.А.Горбатенко [и др.] // Международный медицинский журнал. – 1999. - №4. – С.128-131.

91 Спиваковский Ю.М. Микроэлементы в жизни человека (сообщение 2) / Ю.М.Спиваковский, А.Ю.Спиваковская // Медицинская сестра. – 2006. - №1. – С. 39-41.

92 Скальный А.В. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции: Практическое пособие для врачей/ Скальный А.В., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. - М.: КМК, 2002. - 86 с.

93 Скальный А.В. Биоэлементы в медицине/ А.В.Скальный, И.А.Рудаков.- М.: ОНИКС XXI век. Мир, 2004. - 272 с.

94 Значение и роль микроэлементов в физиологии и патологии человека : [учеб. пособие для студ. мед. вузов] / М.В. Федосенко, Р.Р. Ширяев, О.А. Громова [и др.]. – ГОУ ВПО Ивановская гос. мед. академия. Иваново, 2005. – 123 с.

95 Кудин М.В. Микроэлементный состав биосред у детей, проживающих в регионе с цементной промышленностью / М.В.Кудин // Вопросы практической педиатрии: Материалы II Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – 2010.- Том 5. - №3. – с. 88-89.

96 Международное совещание «Влияние свинца и других тяжелых металлов на здоровье детей» // Токсикологический вестник. – 1995. - №5. – С.36-38.

97 Томей А.І. Клінічне значення дисбалансу мікроелементів у дітей / А.І.Томей, О.В.Губіш, С.В.Голош // Проблеми клінічної педіатрії. – 2007. - №2 (2). – С. 86-88.

98 Томей А.І. Сучасні погляди на біогеохімічну природу виникнення захворювань у дітей (огляд літератури) / А.І.Томей // Проблеми клінічної педіатрії. – 2007. - №1 (1). – С. 24-28.

99 Федоренко В.І. Волосся як біомаркер антропогенного забруднення довкілля / В.І.Федоренко, Н.М.Скалецька // Гігієна населених місць. – К. – 2007, Вип.49. – С.414-418.

100 Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и их коррекция / И.Н.Захарова, Е.В.Скоробогатова, Е.Г.Обыночная [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Том 86. - №3. – С.112-118.

101 Випадок вторинного остеопорозу, ускладненого переломом шийки стегна, на фоні свинцевої токсикопатії в дитини 16 років / Т.В.Фролова, О.В.Охалкіна, І.І.Терещенкова [та ін..] // Здоровье ребенка. – 2008. - №3 (12). – С. 100-103.

102 Мамбеталин Е.С. Экскреция с мочой химических элементов в условиях техногенного загрязнения окружающей среды / Е.С.Мамбеталин, А.В.Скальный // Гигиена и санитария. – 1994. - № 5-6. – С. 15-17.

103 Связь содержания тяжелых металлов в биосредах беременных женщин и исходов беременности в Санкт-Петербурге / Н.С.Лодягина, Г.А.Ливанов, А.М.Малов [и др.] //Микроэлементы в клинической медицине. – 2008 – Т.9.- 12.-С.58.

104 Вахлова И.В. Микронутриенты для здоровья матери и ребенка / И.В.Вахлова // Российский педиатрический журнал. – 2005. - № 4. – С.55-59.

105 Громова О.А. Витамины и минералы в прекоцепции, у беременных и кормящих матерей: [метод. пособие для врачей] / РСЦ Международного института микроэлементов/ О.А. Громова. - Женева : ЮНЕСКО, 2005.- 57 С.

106 Воронов М.В. Фізичний розвиток новонароджених від матерів, які мешкають в містах з різним рівнем забруднення атмосферного повітря / М.В.Воронов, С.Г.Петрова, Л.М.Осичнюк // Матеріали І-го з'їзду неонатологів України (Одеса, 24-25 жовтня). – 2007. – С.23-24.

107 Мищенко В.П. Токсичные металлы и беременность / В.П.Мищенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. - №6. – С.59.

108 Діагностика і метаболічна корекція порушень в фетоплацентарному комплексі вагітних з хронічною інтоксикацією солями важких металів / А.В. Бойчук,

І.М. Нікітіна, В.І. Коптюх, В.С. Шадріна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 2. – С. 53-57.

109 Нарушения обмена порфиринов в генезе фетоплацентарной недостаточности при гиперандрогении/ Н.А. Габитова, Л.А. Агаркова, В.В.Удут [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. - №6. – С.15-17.

110 Raiten D.J. Maternal nutrition and optimal infant feeding practices: executive summary / D.J. Raiten, S.C. Kalhan, W.W. Jr. Hay //Am J Clin Nutr.-2007. - №85.- P.577-583.

111 Щеплягина Л.Л. Детские молочные смеси : ближе к « золотому стандарту». Обзор материалов семинара Нестле по детскому питанию./ Л.Л. Щеплягина , О.К. Нетребенко.-М., 2002.-46 с.

112 Rao, R. Iron in fetal and neonatal nutrition / R. Rao, M.K. Georgieff// Semin Fetal Neonatal Med.-2007.-vol.12,№1.-P.54-63.

113 Антонов А.Р. Микроэлементоз как фактор риска самопроизвольного выкидыша у женщин /А.Р. Антонов, Н.Г. Нефедова, А.В. Ефремов/ Сибирский стандарт жизни: Экология питанияб: тез.докл.науч.-прак. Конф. (Новосибирск, 2-3 декабря 1998).- Новосибирск Изд-во НГУ,1998.-С.211.

114 Турова Л.О. Баланс цинку та заліза у разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода / Л.О.Турова // Вісник СумДУ. – 2010. – № 2, том 1 – С. 92-96.

115 Міщенко В.П. Токсичні метали у діагностиці гострої плацентарної недостатності / В.П. Міщенко // ПАГ. –1998. – №1. – С. 118–119.

116 Шиц И.В. Влияние беременности на элементный статус женщин в республике Саха-Якутия. Сообщение 1. Национальные, возрастные и другие особенности / И.В. Шиц // Микроэлементы в медицине.-2006.-№7. Вып.3.- С.23-29.

117 Маркевич В.Е. Особливості впливу токсичних мікроелементів на систему мати-плацента-плід у разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода / В.Е.Маркевич, І.В.Тарасова, Л.О.Турова [та ін.] // ПАГ. – 2010.

118 Чумбадзе Т.Р. Влияние рациона питания кормящих женщин на микроэлементный состав грудного молока и метаболизм микроэлементов у недоношенных детей: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед.наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Т.Р.Чумбадзе. – Москва, 2009. – 26 с.

119 Шерер В.В. Дисмікроелементоз при синдромі загрози переривання вагітності та його корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед.наук: спец. 14.00.01 «Акушерство і гінекологія» / В.В.Шерер. - Одеса, 2006.

120 Нікітіна І.М. Імуноморфологічні особливості плаценти вагітних з затримкою росту плода на фоні тривалого впливу шкідливих промислових чинників /І.М. Нікітіна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 2. – С. 116-118.

121 Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В.Кудрин, О.А.Громова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 304 с.

122 Дослідження вмісту мікроелементів (Cu, Zn, Fe) у крові хворих на ішемічну хворобу серця та мігрень, що асоційовані з гелікобактеріозом /

П.О.Колесник, Т.В.Созонюк, О.В.Ариповський [та ін.] // Сімейна медицина. – 2010. - №1. – С.95-99.

123 Сіняєва І.Р. Стан мікроелементного гомеостазу та захисного слизового бар'єру шлунка при хронічному гастродуодениті в дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед.наук: спец. 14.00.10 «Педіатрія» / І.Р.Сіняєва. – Харків, 2004. – 21 с.

124 Фофанова И.Ю. Поливитаминны при беременности: что нового? / И.Ю.Фофанова // гинекология. – Том 10. - №2. – С. 20-24.

125 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.

126 Дука К.Д. Мікроелементози – формування та корекція при синдромі екологічної дизадаптації / К.Д.Дука // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. - №4. – С.122-123.

127 Тарханова А.Э. Оценка микроэлементного обмена у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / А.Э.Тарханова, Л.А.Ковальчук, А.А.Тарханов // Микроэлементы в медицине. – 2008. - Том 9. - №12. - С.64.

128 Одинаева Н.Д. Цинк и здоровье детей раннего возраста: Пособие для врачей/ Одинаева Н.Д., Яцык Г.В., Скальный А.В. - М., 2002. – 29 с.

129 Лечение цинком и парлоделом отставания в физическом и половом развитии при болезнях почек и ревматоидном артрите / А.В.Кухтевич, В.М.Ермоленко, С.А.Аднорал [и др.] // Педиатрия. – 1991. - №4. – С.66-70.

130 Левицкий А.П. Остеотропные свойства цинка / А.П.Левицкий // Вісник стоматології. – 2002. - №1. – С.42-45.

131 Жаркова Т.С. Клиническое значение цинка и селена при кишечных инфекциях у детей раннего возраста / Т.С.Жаркова, С.В.Кузнецов // Врачебная практика. – 2006. - №5. – С.43-45.

132 Связанное с нефропатиями нарушение физического и полового развития у девушек: опыт успешной стимуляции цинком, парлоделом и норколутом / А.В.Кухтевич, В.М.Ермоленко, А.И.Кузнецова [и др.] // Терапевтический архив. – 1993. - №6. – С.54-58.

133 Вплив порушень мікроелементного гомеостазу на структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей з гастродуоденальною патологією / Т.В.Фролова, О.В.Охалкіна, І.Р.Синяєва [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. - №4. – С.101.

134 Микроэлементы в окружающей среде и волосах детей / А.В.Гудков, В.Н.Багрянцев, В.Г.Кузнецов [и др.] // Инфекционная патология в Приморском крае. – Владивосток: Даль наука. 2004.– С.90-95.

135 Антонов А.Р. Концентрация цинка в сыворотке крови при нормальной и патологической беременности / А.Р.Антонов, А.В.Ефремов, Н.Г.Нефедова // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т.2. - №6. – С.10-12.

136 Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, В.В. Зубков, З.С. Зайдиева // Акушерство и гинекология. - 2002. - №3. - С. 16-21.

137 Применение современных витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергическими болезнями / А.А.Алексеева, Л.С.Намазова-Баранова, Р.М.Торшхоева [и др.]// Вопросы современной педиатрии. – 2010.- Том 9. - №3. – С. 126-130.

138 Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей: : автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед.наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Г.П.Евсеева. – Хабаровск, 2009. – 44 с.

139 Козаренко В.Г. Дефицит цинка у детей с задержкой роста и полового развития: дисс. на соискание ученой степени канд. мед.наук: спец.

14.00.09 «Педиатрия», 14.00.03 «Эндокринология» / В.Г.Козаренко.- Санкт-Петербург, 2008. – 143 с.

140 Давиденко І.С. Гістопатологія незрілості хоріального дерева залежно від форми хронічної плацентарної недостатності / І.С. Давиденко, С.Д. Приходько // Клінічна та експериментальна патологія. - 2002. - Т.1, №1. - С. 13-15.

141 Герасимович Г.И. Плацентарная недостаточность / И.Г. Герасимович // Здоровоохранение Беларуси. - 1999. - №9. - С. 12-17.

142 Луценко Н.С. Клінічна оцінка фетоплацентарної недостатності при ускладненому перебігу вагітності / Н.С. Луценко, Л.Р. Гераскіна, І.О. Євтерєва // Вісник наукових досліджень. - 2003. - №1. - С. 74-76.

143 Wieringa F. et al. Combined iron and zinc supplementation in infants improved iron and zinc status, but interactions reduced efficacy in a multicountry trial in Southeast Asia // J.Nutrition. – 2007. – 137 (2). – P.466-71.